



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Գլխավոր խմբագիր՝
Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝

Պատասխանատու քարտուղար՝

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

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՒԵՔԻԱ

Արսենտև Ս.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբայան Ս.Գ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Ն. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Հ.Գ., Ղոչիկյան Տ.Վ., Տոնոյան Ա.Ո. (պատասխանատու խմբագիր), Փանոսյան Հ.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Դուրով Վ.Ա. (ՌԴ), Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ), Մալեն Վ.Ի. (ՌԴ), Թեհեյան Ե. (Իտալիա):

Главный редактор
Консультант главного редактора
Заместители главного редактора

Ответственный секретарь

**Сагьян А.С.
Манташян А.А.
Овакимян М.Ж.
Харатьян С.Л.
Саакян С.С.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арсентьев С.Д. (ответственный редактор), Бабаян С.Г. (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), Babayan S.G. (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).*

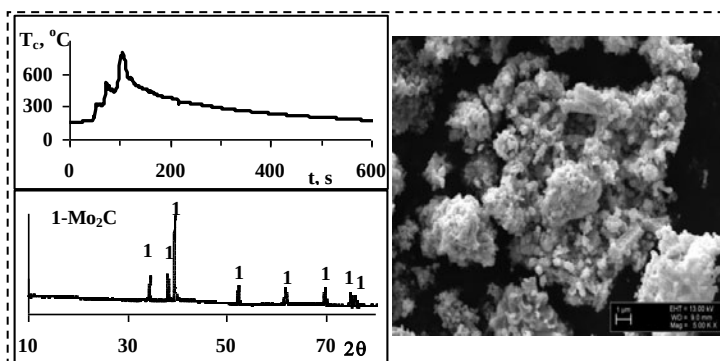
<http://chemjournal.sci.am>

www.flib.sci.am

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Nanosize molybdenum carbide preparation by sol-gel combustion synthesis with subsequent fast heating

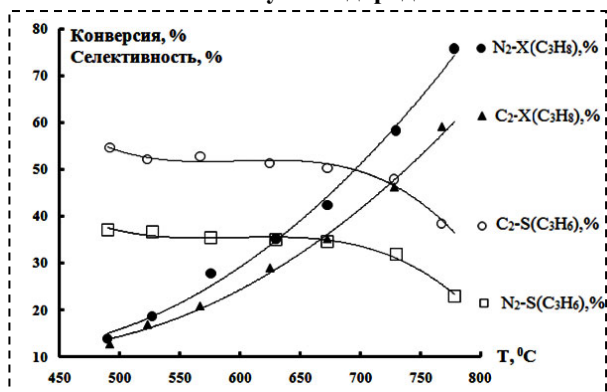
Н. В. Киракосян
Kh. Т. Nazaretyan
Kh. Gh. Kirakosyan
М. Е. Tumanyan
S. V. Aydinyan
S. L. Kharatyan



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 11

О возможности повышения выхода пропилена при сопряженном окислении легких углеводородов

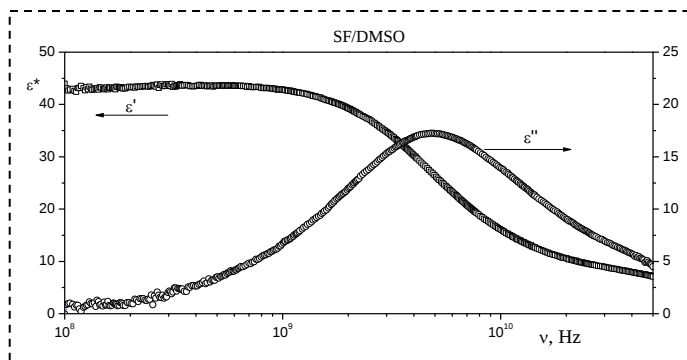
Н. М. Погосян
М. Дж. Погосян
О. В. Шаповалова
Л. Н. Стрекова
В. С. Арутюнов
Л. А. Тавадян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 20

Изучение диэлектрической релаксации бинарной системы сульфолан/диметилсульфоксид

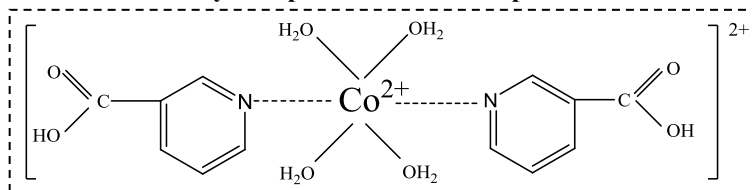
Л. С. Gabrielyan
Ш. А. Markaryan



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 37

Квантохимическое моделирование комплексообразования в системе CO^{2+} -никотиновая кислота в присутствии поверхностно-активного вещества с использованием полуэмпирических методов расчета

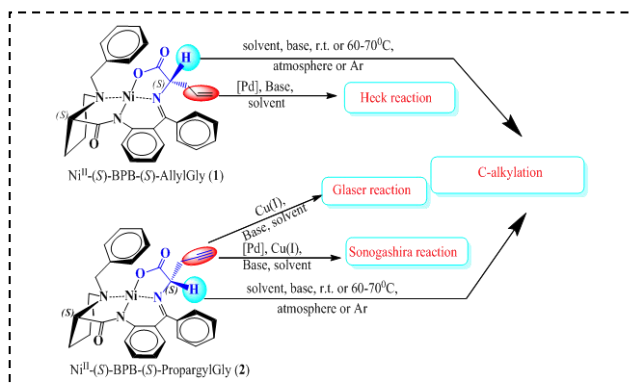
А. К. Dовлатян
А. Г. Казарян
Л. Р. Арутюнян
Г. Г. Бадалян
Р. С. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 45

Five-year achievements in the field of the asymmetric synthesis of unsaturated amino acids

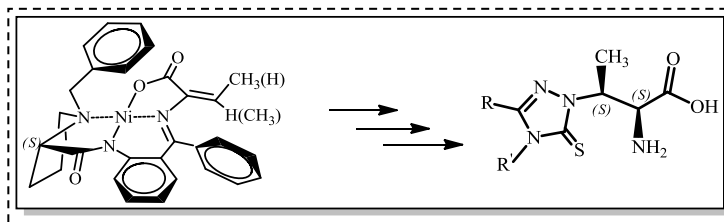
А. S. Saghyan
Yu. N. Belokon
P. Langer
A. F. Mkrtchyan
Z. Z. Mardiyani



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 54

Асимметрический синтез новых гетероциклически замещенных аналогов α -аминоасляной кислоты, содержащих замещенные триазольные группы в боковом радикале

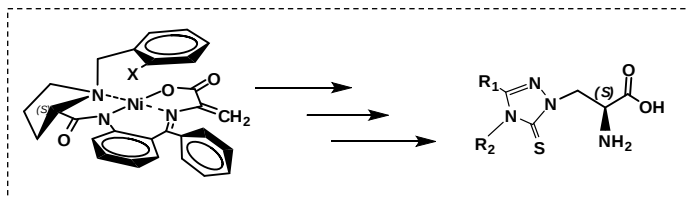
А. С. Сагиян
Л. Ю. Саакян
А. М. Симонян
С. Г. Петросян
А. Ф. Мкртчян
М. А. Самвелян
Т. В. Кочикян
П. Лангер



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 71

Асимметрический синтез новых гетероциклических аналогов (S)- α -аланина, содержащих 3,4-дизамещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазолы в боковом радикале

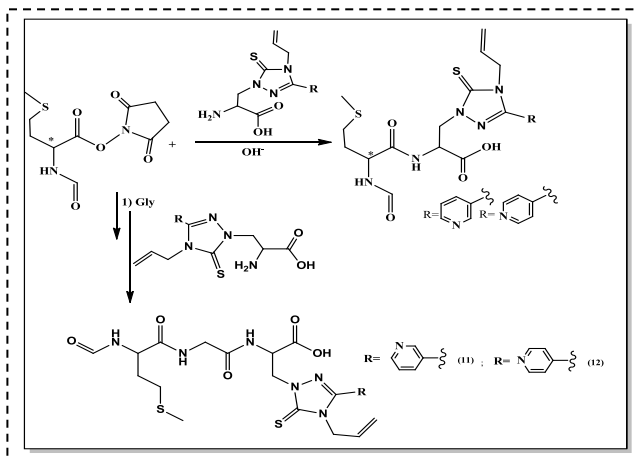
А. М. Симонян
А. С. Сагиян
Л. Ю. Саакян
Н. Н. Багян
А. О. Восканян
Ж. Н. Сарибекян
М. А. Самвелян
Т. В. Кочикян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 82

Синтез ди- и трипептидов, содержащих (S)-2-амино-3-[4-аллил-(3-пиридин-4'- и (S)-2-амино-3-[4-аллил-(3-пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропионовые кислоты

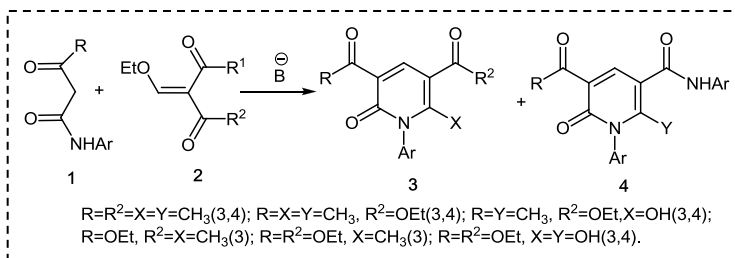
Ю. М. Дангян
Т. О. Саргсян
В. Т. Дангян
С. М. Джамгарян
Э. А. Гюлумян
Г. А. Паносян
А. О. Цатурян
А. С. Сагиян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 92

**Возможности протекания ретрореакции Михаэля
в 1,5-дикарбонильных соединениях.
Синтез функционально замещенных 2-пиридинов**

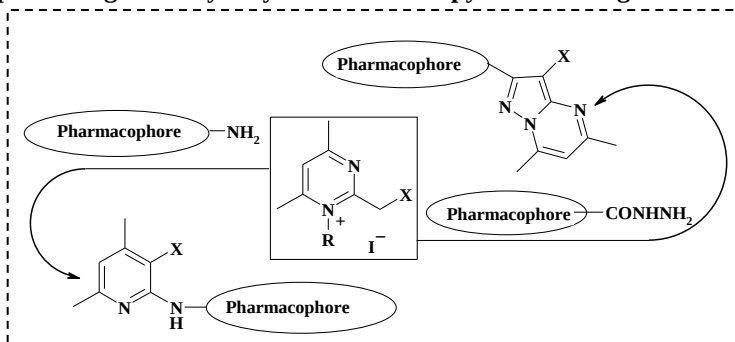
М. С. Саргсян
С.С. Айоцян
А. Г. Асратян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
А. А. Саргсян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 100

**Synthesis of new pyridines and pyrazolo[1,5-a]pyrimidines containing biogenic and
pharmacophore fragments by recyclization of the pyrimidine ring**

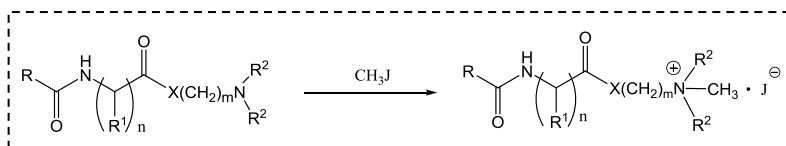
G. G. Danagulyan



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 113

**Аминокислотные и пептидные аналоги ацетилхолина.
Синтез и антихолинэстеразные свойства**

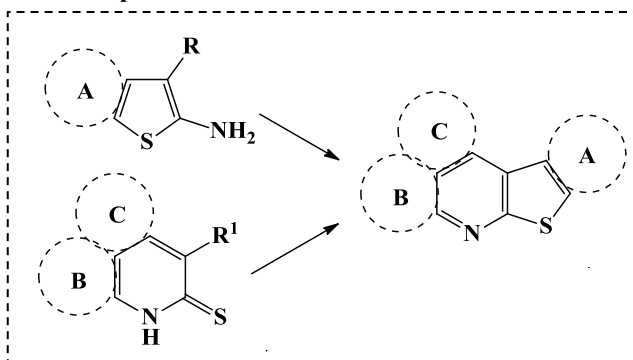
В.О.Топузян
Л.Х. Галстян
В.М. Казоян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 137

Методы синтеза производных тиено[2,3-b]пиридинов и их конденсированных аналогов

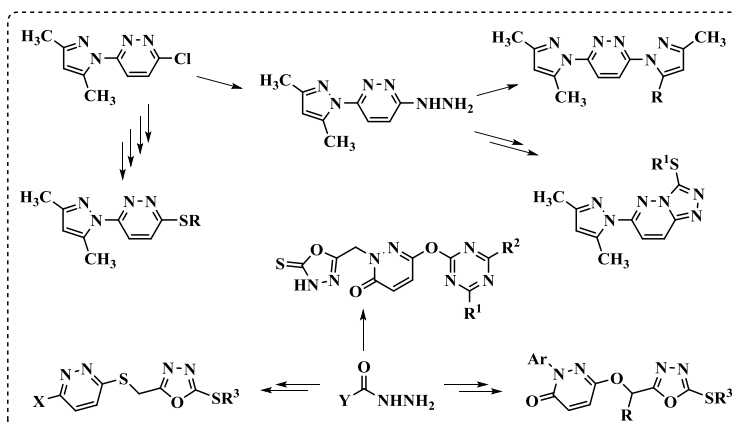
Е. Г. Пароникян
А. С. Арутюнян
Ш. Ш. Дашян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 179

Сравнение традиционных методов с методикой МВ облучения при синтезе новых биологически активных производных пиридазина

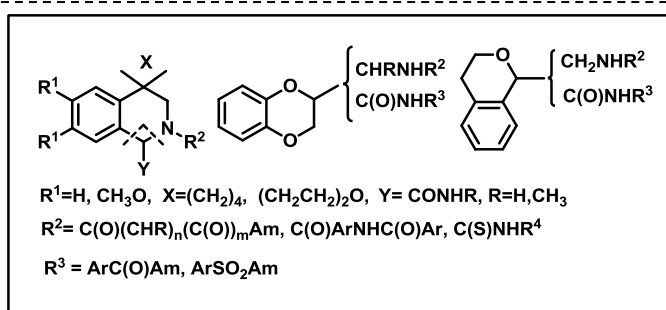
А. П. Енгоян
Т. А. Гомкцян
А. В. Карапетян
Р. С. Шаинова



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 199

Дизайн и синтез функционально замещенных производных некоторых азот- и кислородсодержащих гетероциклов

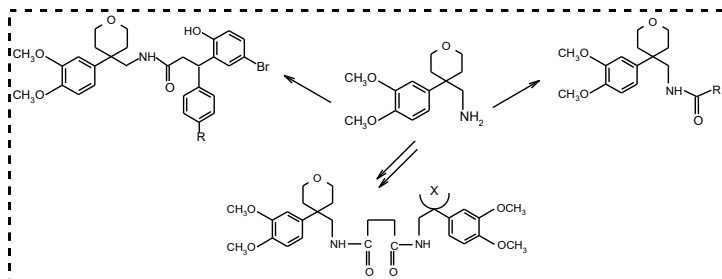
А. А. Агекян
Ж. С. Арустамян
А. С. Авакян
С. О. Вартамян
Г. Г. Мкрян
А. Б. Саргсян
Р. Э. Маркрян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 218

Синтез и изучение антиаритмической активности ряда новых амидов на основе 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламина

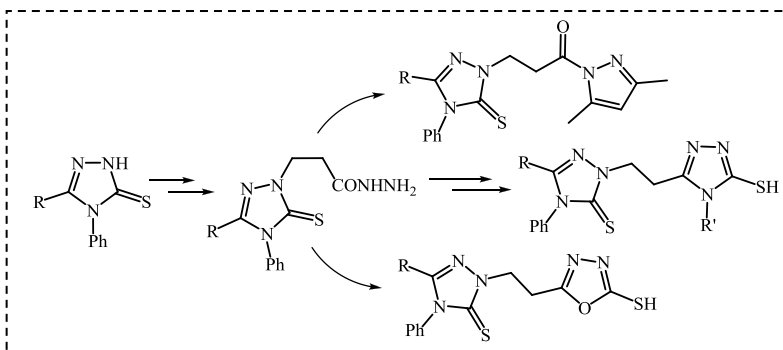
Ж. С. Арустамян
Р. Э. Маркарян
А. А. Агекян
Р. Е. Мурадян
Т. О. Асатрян
Н. С. Минасян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 229

Синтез и характеристика новых бигетероциклических систем

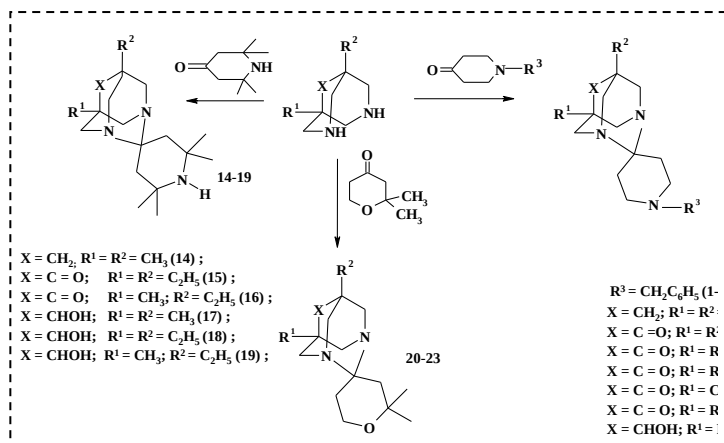
А. С. Галстян
В. Р. Франгян
Т. В. Кочилян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 237

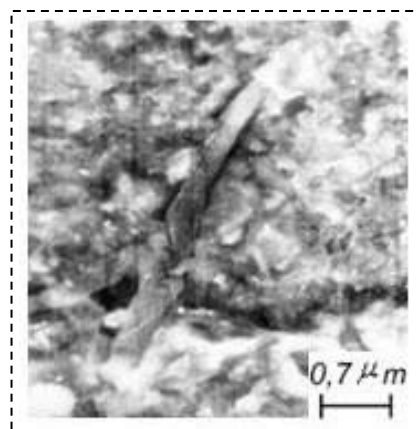
Синтез и изучение противосудорожной активности некоторых спиропроизводных 1,3-диазаадамантанов

К. А. Геворкян
А. Д. Арутюнян
М. В. Галстян
И. М. Назарян
И. А. Джагацпанян
А. Г. Акопян
Г. А. Паносян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 246

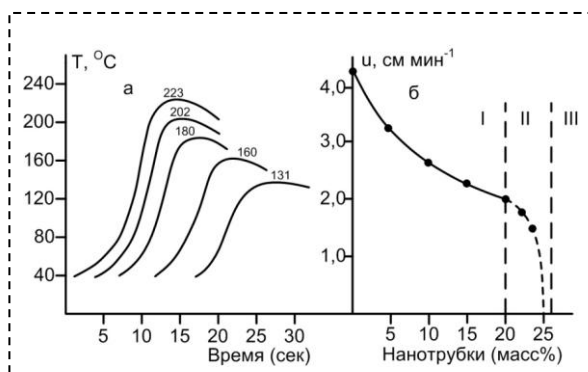
S. P. Davtyan
A. O. Tonoyan
A. R. Michaelyan
Stefan Müller



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 254

**Фронтальная сополимеризация акриламида с метилметакрилатом
в присутствии углеродных нанотрубок**

А. О. Тоноян
А. Р. Микаелян
С. П. Давтян

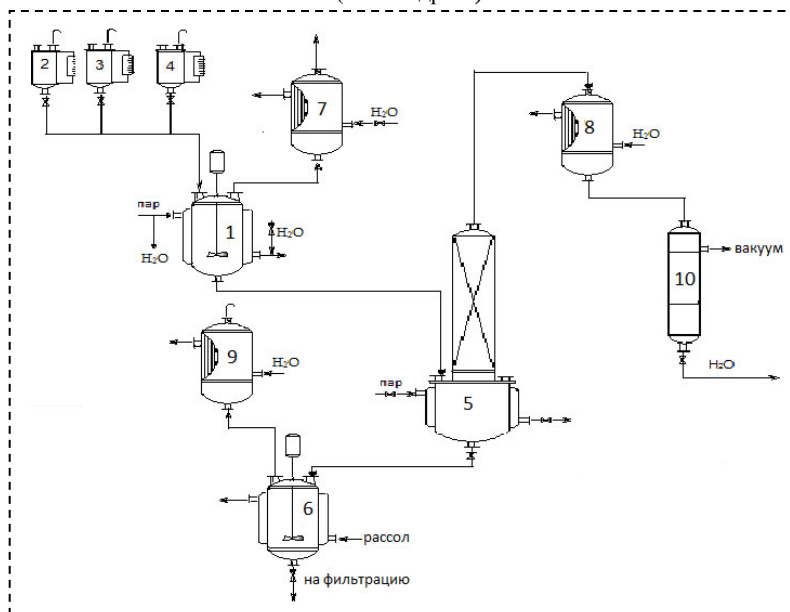


Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 265

Разработка безотходной технологии получения N-метилморфолин-N-оксида (моногидрат)

Технологическая схема процесса синтеза N-метилморфолин-N-оксида
(моногидрата).

А. Г. Асратян
Г. А. Багдасарян
А. Дж. Маркосян
С. С. Айоцян
О. С. Аттарян



Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 276



*Академику Национальной академии наук
Республики Армения,
доктору химических наук, профессору
Ашоту Серобовичу Сагьяну — 60 лет.
Сердечно поздравляем!
Надеемся на дальнейшее сотрудничество
во благо химической науки Армении.*

Редакция "Химического журнала Армении"

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 546.77:546.772-776:543.57

NANOSIZE MOLYBDENUM CARBIDE PREPARATION BY SOL-GEL COMBUSTION SYNTHESIS WITH SUBSEQUENT FAST HEATING

H. V. KIRAKOSYAN^{1,2}, Kh. T. NAZARETYAN¹, Kh. Gh. KIRAKOSYAN^{1,2},
M. E. TUMANYAN^{1,2}, S. V. AYDINYAN^{1,2} and S. L. KHARATYAN^{1,2}

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

² Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: sofiya.aydinyan25@gmail.com

A novel approach for the preparation of molybdenum carbide by solution combustion synthesis (SCS) or sol-gel combustion synthesis combined by the subsequent fast heating of SCS products was suggested. Ammonium heptamolybdate (AHM) and organic reducers (glycine, alanine, glucose, etc.) were used as starting materials. To provide sufficient exothermicity and self-propagation of interaction in the AHM-organic fuel systems, ammonium nitrate was utilized as an auxiliary oxidant and reaction was performed at a regulated flow of gaseous oxygen. SCS temperature and products composition were managed by the AHM-organic fuel ratio, the flow rate of gaseous oxygen and quantity of ammonium nitrate. Solution combustion synthesis method allows to directly produce molybdenum carbide only from the AHM-glycine system. In the other systems studied carburization process was stimulated by adding certain amount of carbon to the SCS product and fast heating (100°/min) up to 1200°C with retention time 140 s.

Figs. 4, table 1, references 26.

Nanomaterials have attracted worldwide interest for more than 20 years in many practical applications, such as magnetic data storage materials, energy conversion and storage technologies, in heterogeneous catalysis due to their unusual chemical, magnetic, electronic and optical properties. There are many methods to prepare nanomaterials, e.g. high-energy milling, hydrothermal and sol-gel synthesis approaches. The major problems associated with these techniques are either the process duration or the difficulties in achieving the desired product phase composition [1-3].

Exothermic reactions, especially solution combustion synthesis (SCS) or sol-gel combustion synthesis serve as a promising route for rapid and direct synthesis of nanomaterials [4-13]. SCS involves self-sustained reactions in a solution of metal containing oxidizers (typically metal nitrates) and a fuel, e.g., water-soluble organic amines, acids, amino-acids, etc. SCS begins from an aqueous solution, which guarantees a molecular-level mixing of reactants and high specific surface area of products as a consequence of the large amount of gases produced during the synthesis process [7-9].

In SCS, the phase composition, morphology, particle size and specific surface area of products can be controlled by adjusting the fuel/oxidizer ratio.

This form of sol-gel combustion offers various unique features for material synthesis. The reaction is completed within a short time (on the order of seconds) with maximum temperatures ~ 1500 °C that facilitate formation of crystalline material. This approach has been used for synthesis of a large number of binary and complex oxides, some transition metals (Ni, Cu, Fe) and alloys [14-16].

Moreover, the synthesis of non-oxide compounds (carbides, nitrides, borides, etc.) nanopowders by SCS method has not been studied yet.

In this work, we aim to study SCS of Mo_2C using available Mo(VI) salt, namely ammonium heptamolybdate $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, and organic fuel (e.g., glycine, alanine, urea, melamine, urotropin, citric acid, glucose) that would satisfy to the main conditions of SCS - sufficient exothermicity and self-propagation of interaction. Note that nanostructured molybdenum carbide (Mo_2C) has been investigated intensively due to the exceptional catalytic activity and selectivity in a number of reactions, such as hydrogen transfer reactions of alkanes, cycloalkanes and long-chain alkadiens, methane reforming, ammonia synthesis, water-gas shift reaction, etc. [17-20]. Especially catalytic properties of molybdenum carbide are usually preferable as compared to the noble metal catalysts in selectivity, stability and resistance to poison [20,21]. It is worthy to note that according to literature data, Mo(VI) forms chelates (complexes) with a number of aminoacids, amides and caboxylic acids increasing salt's solubility which is substantial for the preparation of saturated solutions for SCS [22-24]. Moreover, as a result of chelates formation, the oxidizer and reducer become chemically bonded, which will promote the formation of highly homogeneous nanostructure of final product.

Experimental

The salt of molybdenum precursor together with organic fuel was dissolved in appropriate amount of deionized water to obtain saturated solution. pH of solution was regulated by adding certain amount of ammonia. For the increasing of reaction enthalpy NH_4NO_3 was utilized as an auxiliary oxidant, which in addition to significant influence on temperature regime, essentially enlarge the area of Mo_2C formation. In some cases solution combustion reaction was performed in the regulated flow of gaseous oxygen to increase the exothermicity of interaction.

Precursor's homogenous mixture is filled into the quartz glass, and heated on an electrical heater. After much of the water has been evaporated, a viscous liquid forms (sol, then gel) which is autoignited at $>200^{\circ}\text{C}$ (so called volume combustion) accompanied by release of gas and smoke. To follow the reaction in different thermal modes the temperature-time measurements were made by chromel-alumel thermocouple. The initial reagents and obtained nanopowders were characterized by modern analytical techniques: XRD analysis (DRON-3.0 diffractometer), absorption analysis (Micromeritics Gemini VI), optical (Jenavert) and scanning electron (BS-300) microscopes and thermal analysis setup (high speed temperature scanner (HSTS-1, IChPh NAS RA) [25]. The latter allows to perform non isothermal studies at heating rates (V_h) from 20 to $10000^{\circ}/\text{min}$, $T_{\text{max}}=1300^{\circ}\text{C}$, thus providing wide possibilities to explore the reactions' mechanism at high heating rates.

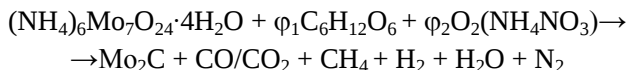
In this work HSTS-1 setup was used to heat SC products by a given $100^{\circ}/\text{min}$ rate up to 1200°C and kept at this temperature for 2-3 minutes to promote carburization of the SCS products.

Results and discussion

Thermodynamic consideration

For the thermodynamic analysis of sol-gel combustion processes ISMAN-THERMO software package was used, which allows to calculate both the adiabatic combustion temperature and equilibrium products composition [26]. Thermodynamic calculations were performed in the AHM-fuel (glycine, alanine, glucose, urotropin, urea, melamine, citric acid) systems at the presence and absence of ammonium nitrate and/or oxygen. Calculations ascertain the possibility of molybdenum carbide formation by the sol-gel combustion synthesis from the carefully selected initial mixtures. Moreover, at chosen certain conditions Mo_2C is the only condensed product and its formation is accompanied with large amount of gas release (about 100-200 liters per 1 g Mo_2C).

Thermodynamic calculations also showed that in addition to the three main gaseous products (CO_2 , N_2 , H_2O), the formation of which is usually considered in the literature at SCS of various nanomaterials [8], significant amounts of other gases (CO , CH_4 , H_2) also are formed. Taking into account these circumstances, two tunable parameters (φ_1 , φ_2) were introduced to describe such type of mixtures and reaction stoichiometry. As an example below the reaction in AHM+glucose system is presented:



According to thermodynamic consideration in the $\text{AHM}-\varphi_1\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6-\varphi_2\text{NH}_4\text{NO}_3$ system (where φ_1 and φ_2 are the moles of fuel and oxidizer per one mole of AHM) at certain narrow range of parameters ($\varphi_1=45-58$ and $\varphi_2=90-100$) the reaction may yield Mo_2C powder within the temperature interval $590-620^{\circ}\text{C}$ (Fig. 1a). The yield of only condensed product – molybdenum carbide accounts for 1-2%, and the

Table 1

Composition of initial mixture	T _c , °C	SCS product	SCS product after programmed heating, V _h =100°/min, T _{max} =1200° C	SCS product after programmed heating in the presence of carbon, V _h =100°/min, T _{max} =1200° C
AHM+15C ₃ H ₆ N ₆ +30NH ₄ NO ₃	No combustion	MoO ₃	–	–
AHM+24C ₃ H ₆ N ₆ +40NH ₄ NO ₃ +O ₂	800	MoO ₂	MoO ₂	Mo ₂ C, Mo
AHM+24C ₃ H ₆ N ₆ +40NH ₄ NO ₃ +C+O ₂	Incomplete combustion	MoO ₂ , MoO ₃		
AHM+30C ₃ H ₇ NO ₂ +40NH ₄ NO ₃	No combustion	–	–	–
AHM+30C ₃ H ₇ NO ₂ +40NH ₄ NO ₃ +O ₂	1220	MoO ₂	MoO ₂	Mo ₂ C
AHM+5C ₆ H ₁₂ N ₄	No combustion			
AHM+60CO(NH ₂) ₂ +100NH ₄ NO ₃	No combustion			
AHM+44C ₆ H ₈ O ₇ +70NH ₄ NO ₃	No combustion			
AHM+60 C ₂ H ₅ NO ₂ +100NH ₄ NO ₃	No combustion			
AHM+60C ₂ H ₅ NO ₂ +100NH ₄ NO ₃ +O ₂	800	MoO ₂ , Mo, Mo ₂ C	–	Mo ₂ C
AHM+4.5 C ₆ H ₁₂ O ₆	No combustion			
AHM+60C ₆ H ₁₂ O ₆ +80NH ₄ NO ₃ +O ₂	780	MoO ₂		Mo ₂ C

AHM-glucose system

In the AHM-C₆H₁₂O₆ system after much of the water has been evaporated, a viscous liquid forms which is autoignited in the presence of ammonium nitrate in the mixture and/or due to regulated flow of oxygen, leading to the formation of molybdenum (IV) oxide, molybdenum and small amount of molybdenum carbide. Then, appropriate amount of carbon has been added to the product, heated by HSTS-1 setup at V_h=100°/min up to 1200°C and held for 140 seconds. As a result, it is completely converted to molybdenum carbide. Specific surface area of molybdenum carbide measured by adsorption analysis method was about 10 m²/g. According to microstructural examinations, combustion product contains particles with submicron sizes (~ 300 nm) (Fig. 2).

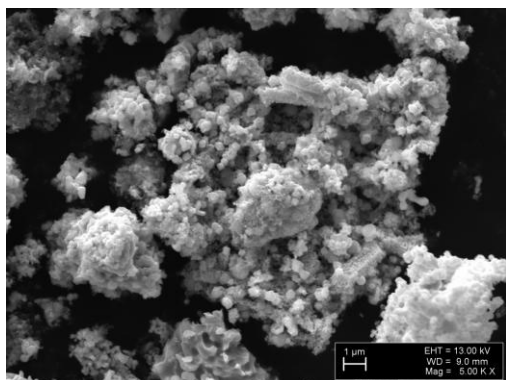


Fig. 2. Microstructure of AHM+60C₆H₁₂O₆+80NH₄NO₃+O₂ product obtained at programmed heating in the presence of carbon, V=100°/min, T_{max}=1200° C

AHM-glycine system

Experiments performed in the AHM-glycine system showed the possibility of combustion only in the simultaneous presence of ammonium nitrate and oxygen flow and in the case of their certain ratios (Fig. 3a). The interaction in the AHM-glycine system leads to the formation of molybdenum oxide, MoO₂, molybdenum and molybdenum carbide (Fig. 3b). It should be noted that without oxygen flow (low temperatures) molybdenum (VI) is reduced only to MoO₂. Hereby, for the complete conversion of molybdenum carbide, carbon was added to the SCS products and heated by a given 100°/min rate up to 1200°C and kept at this temperature for 140 s (Fig. 3c).

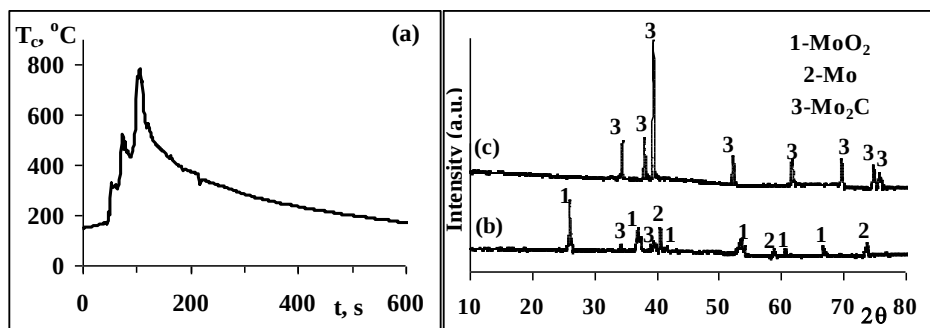


Fig. 3. SCS thermogram of the AHM - 60C₂H₅NO₂ - 100NH₄NO₃ -O₂ mixture (a), XRD patterns of SCS product (b) and Mo₂C obtained at programmed heating in the presence of carbon (c).

AHM-alanine system

In the AHM-alanine system the interaction was held under combustion mode also in the simultaneous presence of ammonium nitrate and oxygen flow. Moreover, compared with the use of other reducers, in this case the reaction occurs more rapidly (T_c=1230°C). The product of combustion represents molybdenum dioxide, which by adding carbon and at the fast heating conditions (V_h=100°/min, T_{max}=1200°C, retention time 140 s) transforms to molybdenum carbide.

AHM-melamine system

When melamine is used as organic reducer the solution combustion temperature is about 800°C (Fig. 4a), and XRD pattern of the quenched sample contains only characteristic peaks of MoO₂ (Fig. 4b). At the next step certain amount of carbon was added to the SCS product and heated by the rate 100°/min up to 1200°C, holding at this temperature for 140 s. The reaction yields molybdenum carbide and molybdenum in small (trace) amounts (Fig. 4c). Specific surface area of molybdenum carbide measured by adsorption analysis method was about 4 m²/g.

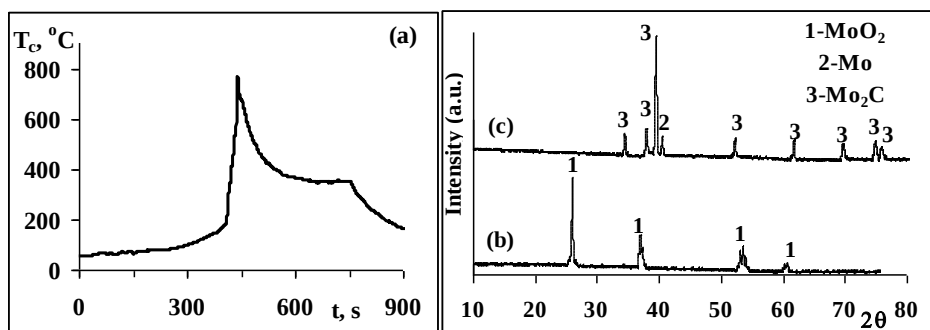


Fig. 4. SCS thermogram of the AHM- 24C₃H₆N₆ - 40NH₄NO₃ - O₂ mixture (a), XRD patterns of SCS product (b) and Mo₂C obtained at programmed heating in the presence of carbon (c).

Thus, in the investigated AHM-glycine (alanine, melamine, glucose) systems interaction can be implemented in the SCS mode by means of additional insertion of an oxidizing agent, e.g., ammonium nitrate. Moreover, the process should be carried out under conditions ensuring the flow of gaseous oxygen to govern thermal conditions of the process. Solution combustion synthesis method allows to produce molybdenum carbide at the first stage only from the AHM-glycine system. In the other studied systems carburization process is stimulated by the subsequent programmed heating of the SCS product up to 1200°C with $V_h=100^\circ/\text{min}$ and at retention time 140 s in the presence of certain amount of carbon.

Solution combustion synthesis combined with the subsequent fast heating of SCS products generate a novel approach of preparation of molybdenum carbide, using ammonium heptamolybdate and organic reducers (glycine, alanine, glucose, etc.) as starting materials. It has been shown that SCS temperature and composition of the products can be governed by changing the AHM-organic fuel ratio, the type of organic reducer, the rate of gaseous oxygen flow and quantity of ammonium nitrate.

Acknowledgment

The authors gratefully acknowledge the financial support of the State Committee of Science MES of RA (SCS Project 15T-1D196).

ՆԱՆՈՉԱՓՄԱՆ ՄՈՒԻԲԴԵՆԻ ԿԱՐԲԻԴԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ ԶՈՒ-ԺԵԼ ԱՅՐՄԱՆ ԵՎ ՆՏԱԳԱ ԱՐԱԳ ՏԱՔԱՅՄԱՆ ՄԻՋՈՑՈՎ

Ն. Վ. ԿԻՐԱԿՈՍՅԱՆ, Խ. Թ. ՆԱԶԱՐԵԹՅԱՆ, Խ. Դ. ԿԻՐԱԿՈՍՅԱՆ,
Ս. Է. ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ, Ս. Վ. ԱՅԴԻՆՅԱՆ և Ս. Լ. ԽԱՌԱՏՅԱՆ

Սույն աշխատանքում մոլիբդենի կարբիդի նանոփոշիների ստացումն իրականացվել է նոր մոտեցմամբ՝ լուծույթում այրմամբ սինթեզի (ԱՄՍ) և ստացված արգասիքների հետագա ծրագրավորված արագ տաքացման եղանակների համադրման միջոցով: Որպես Մո-պարունակող երանյութ օգտագործվել են ջրալուծ ամոնիումի հեպտամոլիբդատը (ԱՀՄ) և օրգանական վերականգնիչներ (գլիցին, ալանին, գլյուկոզ և այլն): ԱՀՄ-օրգանական վառելիք համակարգում փոխադրեցության բավարար ջերմէֆեկտի ապահովման և ռեակցիան ինքնատարածվող այրման ռեժիմում կազմակերպելու համար ելային խառնուրդ է ներմուծվել ամոնիումի նիտրատ և պրոցեսն իրականացվել գազային թթվածնի կարգավորված հոսքի պայմաններում: Արդյունքում բուռն այրման փուլում հնարավոր է եղել ստանալ մոլիբդենի կարբիդ միայն ԱՀՄ-գլիցին համակարգում: Ուսումնասիրված մյուս համակարգերում կարբիդի առաջացման պրոցեսը խթանելու նպատակով լուծույթի այրման արդյունքում ստացված արգասիքին ավելացվել է որոշակի քանակությամբ ածխածին և ապա տաքացվել 100°/րոպե արագությամբ, պահվել 1200°С-ում 140 վ տեղությամբ ջուլյ է տրվել, որ լուծույթների այրմամբ սինթեզի ջերմաստիճանը և արգասիքների բաղադրությունը կարելի է ղեկավարել վառելիք/օքսիդիչ համապատասխան հարաբերակցության, թթվածնի հոսքի արագության և ամոնիումի նիտրատի քանակության փոփոխության միջոցով:

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОРАЗМЕРНОГО КАРБИДА МОЛИБДЕНА СИНТЕЗОМ ГОРЕНИЯ РАСТВОРОВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ БЫСТРЫМ НАГРЕВОМ

А. В. КИРАКОСЯН^{1,2}, Х.Т. НАЗАРЕТЯН¹, Х. Г. КИРАКОСЯН^{1,2},
М. Э. ТУМАНЯН¹, С. В. АЙДИНЯН^{1,2} и С. Л. ХАРАТЯН^{1,2}

¹ Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2

² Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: sofiya.aydinyan25@gmail.com

Предложен новый подход для получения нанопорошков карбида молибдена путем синтеза горением растворов (СГР) в сочетании с последующим быстрым программированным нагревом продуктов горения. В качестве исходных материалов были использованы гептамолибдат аммония (ГМА) и органические восстановители (глицин, аланин, глюкоза и т.д.). Для того, чтобы обеспечить достаточную экзотермичность и самоподдерживающий характер взаимодействия в системах ГМА-органическое топливо, в качестве вспомогательного окислителя использовали нитрат аммония, а также реакцию проводили при регулируемом потоке газообразного кислорода. Синтез горением растворов приводит к получению карбида молибдена непосредственно во время СГР смеси ГМА-глицин. В других изученных системах процесс карбидизации стимулировался быстрым нагревом продукта СГР до 1200°С со скоростью нагрева 100°/мин и при времени удерживания 140 с, в присутствии определен-

ного количества углерода. Температуру и состав продуктов СГР регулировали, изменяя соотношение ГМА-органическое топливо, скорость потока газообразного кислорода и количество нитрата аммония.

REFERENCES

- [1] *Edelstein A.S., Cammaratra R.C.* // *Nanomaterials. Synthesis, Properties and Applications*, Second Edition, Talyor&Francis LLC, 1996, p. 598.
- [2] *Hulteen J.C., Martin Ch.R.* // *J. Mater. Chem.*, 1997, v. 7, p. 1075.
- [3] *Rao C.N.R., Müller A., Cheetham A.K.* *The Chemistry of Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications*, John Wiley & Sons, 2006, p. 761.
- [4] *Patil K.C., Aruna S.T., Mimani T.* // *Current Opinion in Solid State and Mater. Sci.*, 2002, v. 6, p. 507.
- [5] *González-Cortés S.L., Imbert F.E.* // *Applied Catal. A: General*, 2013, v. 452, p. 117.
- [6] *Aruna S.T., Mukasyan A.S.* // *Current Opinion in Solid State and Mater. Sci.*, 2008, v. 12, p. 44.
- [7] *Wen W., Wu J.-M.* // *RSC Advances*, 2014, v. 4, p. 58090.
- [8] *Mukasyan A.S., Dinka P.* // *Intern. Journal of SHS*, 2007, v. 16, №1, p. 23.
- [9] *Patil K.C., Hedge M.S., Rattan R., Aruna S.T.* *Nanocrystalline Oxide Materials. Combustion Synthesis, Properties and Applications*, World Scientific, London, 2008, p. 337.
- [10] *Segadaes A.M.* // *Eur. Ceram. News. Lett*, 2006, v. 9, p. 1.
- [11] *Toniolo J., Takimi A.S., Andrade M.J., Bonadiman R., Bergmann C.P.* // *J. Mater. Sci.*, 2007, v. 42, №13, p. 4785.
- [12] *Park S., Lee J. C., Lee D. W., Lee J. H.* // *J. Mater. Sci.*, 2003, v. 38, №22, p. 4493.
- [13] *Rao G.R., Sahu H.R.* // *J. Chem. Sci.*, 2001, v.113, №5, p. 651.
- [14] *Manukyan Kh.V., Cross A., Roslyakov S., Rouvimov S., Rogachev A.S., Wolf E.E., Mukasyan A.S.* // *J. Phys. Chem. C*, 2013, v. 117, p. 24417.
- [15] *Erri P., Nader J., Varma A.* // *Adv. Mater.*, 2008, v. 20, p. 1243.
- [16] *Kumar A., Wolf E.E., Mukasyan A.S.* // *AIChE Journal*, 2011, v. 57 №12, p. 3473.
- [17] *Treacy D., Ross J.R.H.* // *Prepr. Pap.-Am. Chem. Soc., Div. Fuel Chem.*, 2004, v. 49, №2, p. 643.
- [18] *Hollak S.A.W., Gosselink R.W.* // *ACS Catal.*, 2013, v. 3, №12, p. 2837.
- [19] *Zaman Sh., Smith K.J.* // *Catalysis Reviews: Sci. Eng.*, 2012, v. 54, №1, p. 41.
- [20] *Lee J.S., Oyama S.T., Boudart M.* // *J. Catal.*, 1987, v. 106, №1, p. 125.
- [21] *Arnold M.S., Christel L.R.* // *J. Solid State Chem.* 2008, v. 181, №10, p. 2741.
- [22] *Djordjevic C., Vuletic N., Jacobs B.A., Lee-Renslo M., Sinn E.* // *Inorg. Chem.*, 1997, v. 36, №9, p. 1798.
- [23] *Samotus A., Kanas A., Dudek M., Gryboś R., Hodorowicz E.* // *Trans. Metal Chem.*, 1991, v. 16, №5, p. 495.
- [24] *Gharib F., Zare K., Majlesi K.* // *J. Chem. Eng. Data*, 2000, v. 45, №5, p. 833.
- [25] *Nepapushev A.A., Kirakosyan K.G., Moskovskikh D.O., Kharatyan S.L., Rogachev A.S., Mukasyan A.S.* // *Intern. Journal of SHS*, 2015, v. 24, №1, p. 21.
- [26] *Shiryaev A.A.* // *Intern. Journal of SHS*, 1995, v. 4, №4, p. 351.

**О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ВЫХОДА ПРОПИЛЕНА
ПРИ СОПРЯЖЕННОМ ОКИСЛЕНИИ ЛЕГКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ**

**Н. М. ПОГОСЯН^а, М. Дж. ПОГОСЯН^а, О. В. ШАПОВАЛОВА^б, Л. Н. СТРЕКОВА^б,
В. С. АРУТЮНОВ^б и Л. А. ТАВАДЯН^а**

^а Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, д. 5/2
Тел: (374-94) 839838 E-mail: narek-poghosyan@mail.ru
Тел: (374-93) 349455 E-mail: m-poghosyan@mail.ru
E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

^б Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4
Тел: (926) 6619176 E-mail: shapovalova.oksana@gmail.com
Тел: (499)137-63-20 E-mail: strekova@chph.ras.ru
Тел: (495)939-72-87 E-mail: v_arutyunov@mail.ru

Поступило 27 III 2017

Рассмотрены возможности повышения выхода пропилена путем сопряженного окисления легких углеводородов. Установлено, что введение этилена в исходную пропан-кислородную и метан-кислородную смесь существенно повышает выход пропилена. При этом в определенных условиях вводимый в систему этилен не расходуется и играет роль катализатора образования пропилена. Показана принципиальная возможность некаталитического получения этилена и пропилена непосредственно из метана при его подаче в продукты богатого метанового пламени.

Рис. 8, библи. ссылок 24.

Легкие олефины относятся к наиболее крупнотоннажным продуктам нефтехимии, суммарное мировое производство которых уже достигло почти 250 млн. т/год, в том числе более 175 млн. т/год этилена и более 75 млн. т/год пропилена. Быстрый рост потребности в этих продуктах определяется постоянным ростом потребления полиэтилена и полипропилена и расширением сферы их технологического применения. Поэтому необходимы надежные источники сырья и эффективные технологии их получения. В первую очередь это касается пропилена,

потребность в котором растет очень быстро, а источники сырья ограничены. Если потребность в этилене все в большей степени удовлетворяется за счет пиролиза этана, в больших объемах выделяемого из природного и, особенно, сланцевого газа, то основным процессом получения пропилена в настоящее время является пиролиз жидкого углеводородного сырья (нафты). Однако преобладающий продукт этого процесса — этилен. При термическом пиролизе даже этан-пропановой смеси при суммарном выходе олефинов до 66% выход пропилена составляет всего 14-22% [1].

Кроме того, получение этилена в принципе возможно непосредственно из метана путем каталитической окислительной конденсации метана (ОКМ) в этан и этилен [2-4]. После более чем тридцатилетних усилий большого числа исследователей из многих стран мира компанией *SiluriaTechnologies* недавно было анонсировано начало опытно-промышленной реализации процесса ОКМ [5]. Поэтому проблема удовлетворения растущего спроса на пропилен обостряется. Прогнозируется даже возможность возникновения в ближайшие годы серьезного разрыва между реальным производством пропилена и потребностью в этом продукте.

Сейчас достигнуты определенные успехи в реализации сложных многостадийных процессов конверсии природного газа в метанол с последующим превращением последнего на цеолитах в олефины (процесс МТО компании UOP) или пропилен (процесс МТР компании Lurgi) [6], которые уже реализованы в промышленных масштабах и активно внедряются в Китае. Возможен и другой вариант многостадийного процесса на основе превращения природного газа в синтез-газ и далее в продукты синтеза Фишера-Тропша с последующим получением олефинов пиролизом бензиновой фракции [7]. Однако сложность этих многостадийных процессов и очень высокие капитальные затраты стимулируют поиск более простых и эффективных решений.

В данной работе исследованы альтернативные возможности получения или повышения выхода пропилена за счет перехода к окислительному пиролизу или сопряженному окислению углеводородов, в том числе этилена и метана или этилена и пропана (рис. 1). Кроме того, показана принципиальная возможность получения этилена и пропилена при введении метана в продукты богатого метанового пламени. Более подробно эти возможности рассмотрены нами в работе [8].

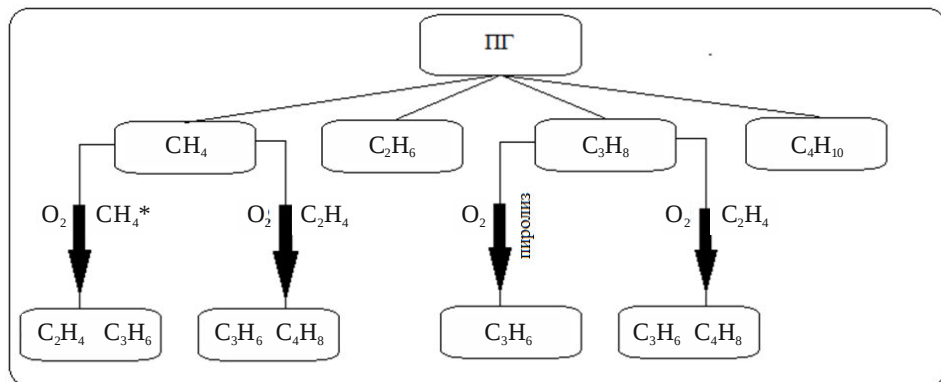


Рис. 1. Возможные методы получения или повышения выхода пропилена.

Экспериментальная часть

При проведении данных исследований использовали в основном две экспериментальные методики: метод двухсекционного проточного реактора, разработанный в ИХФ НАН РА [9], и методику на основе взаимодействия углеводородов с продуктами богатого плоского пламени, разработанную в ИХФ РАН.

В основе методики двухсекционного реактора [9] лежит идея физического разделения и раздельного осуществления различных стадий химического процесса. При этом каждая стадия протекает при оптимальных для неё условиях. В первой секции происходят процессы предварительной химической подготовки реакционной смеси, позволяющие значительно сократить период индукции и температуру процессов во второй секции. Этот метод успешно применялся в ИХФ НАН РА для изучения ряда сложных процессов окислительной конверсии углеводородов [9-11]. Эксперименты проводили в проточных двухсекционных реакторах, изготовленных из кварца или нержавеющей стали. Реакторы представляли собой два независимо нагреваемых цилиндрических объема, отделенных друг от друга перегородкой, представляющей собой пакет кварцевых трубок с внутренним диаметром 0.3 см и длиной 4 см.

Реакторы имели торцевые входы для термопар, помещенных в предварительно пассивированные борной кислотой кварцевые чехлы, для определения температуры наружной поверхности и газа на оси реактора. Через эти же отводы без нарушения герметичности реактора отбирали пробы для хроматографического анализа продуктов реакции. Давление во всех экспериментах поддерживали равным атмосферному давлению в г. Ереване (650-660 Торр). Более подробно методика двухсекционного реактора и ее применение для изучения сопряженных окислительных процессов описаны в [8, 10-11].

Окислительный пиролиз пропана

В настоящее время основным источником пропилена и более тяжелых олефинов является пиролиз жидкого сырья (нафты). Количество пропилена сильно зависит от типа сырья, однако во всех случаях его выход не превышает 14-16 масс.%. Преобладающим продуктом является более стабильный этилен, поэтому проблема повышения выхода пропилена крайне актуальна. Хотя сейчас активно разрабатываются такие методы целевого получения пропилена, как каталитический пиролиз, глубокий каталитический крекинг, дегидрирование пропана, метатезис и ряд других [12], их доля к 2016 г. прогнозировалась на уровне всего 20%.

Переход к окислительному пиролизу пропана представляется наиболее простым и логичным методом повышения выхода пропилена. Газофазный оксипиролиз легких алканов активно исследовали в последние годы [13, 14]. Имеющиеся данные однозначно указывают на возможность повышения выхода пропилена за счет введения в эту систему кислорода. Поэтому в двухсекционном реакторе из нержавеющей стали марки 12Х17 с диаметром обеих секций 1.4 см и длиной секций 22 и 20 см были проведены эксперименты по изучению влияния температуры [10] и концентрации молекулярного кислорода [11] на окислительный пиролиз пропана. Время пребывания смеси во второй секции реактора во всех экспериментах составляло 2 с.

Температура в первой секции реактора во всех опытах поддерживалась равной 280⁰С, а во второй секции варьировалась в диапазоне 530-820⁰С. Эксперименты проводили с пропан-кислородными смесями разного состава, включая и бескислородный крекинг пропана. Образование кислородсодержащих продуктов (метанола, ацетальдегида, оксида этилена) во всех экспериментах было пренебрежимо мало по сравнению с этиленом и пропиленом.

Как показали результаты, с увеличением температуры конверсия пропана быстро увеличивается. Выход этилена монотонно растет с температурой, а выход пропилена проходит через максимум примерно при 650⁰С и затем резко падает (рис. 2). Это приводит к некоторому снижению при высоких температурах и суммарного выхода олефинов.

Увеличение отношения $C_3H_8:O_2$ несколько повышает выход пропилена, снижая при этом выход этилена. Быстрое увеличение с ростом температуры вклада газофазных процессов приводит к снижению выхода CO_2 , который образуется преимущественно в гетерогенных реакциях на поверхности реактора [14]. Постоянное повышение с температурой выхода метана и снижение выхода CO при температурах выше 750⁰С

указывает на увеличение вклада в конверсию пропана реакций термического крекинга.

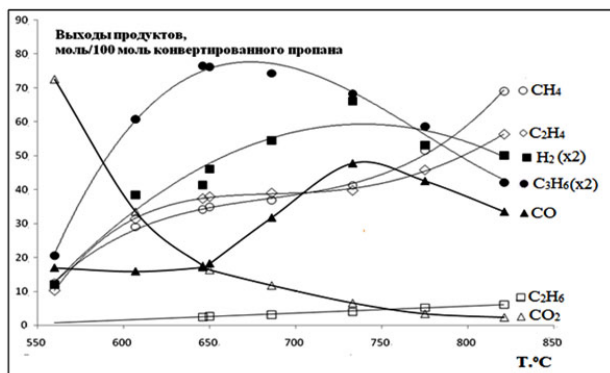


Рис. 2. Зависимость мольного выхода (моль/100 моль конвертированного пропана) метана, этана, этилена, пропилена (x2), водорода (x2), монооксида углерода и диоксида углерода от температуры реактора. $P = 650 \text{ Torr}$, $C_3H_8:O_2 = 4:1$, $\tau = 2 \text{ с}$.

Введение кислорода, повышая скорость процесса, в то же время увеличивает расход пропана на образование оксидов углерода. Но для всех исследованных составов реагентов с увеличением температуры происходит быстрое увеличение отношения $([C_2H_4] + [C_3H_6])/[CO] + [CO_2]$. Причем, чем меньше концентрация кислорода в исходной смеси, тем сильнее рост этого отношения с повышением температуры. Наиболее резкое увеличение этого отношения наблюдалось для смеси $C_3H_8:O_2 = 10:1$.

Принципиальное значение при конверсии пропана в олефины имеет отношение концентрации пропилена и этилена в продуктах реакции. На рис.3 представлена зависимость этого соотношения от температуры для разных исходных составов реагирующей смеси. Для всех составов отношение $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ проходит через максимум, который для кислородсодержащих смесей достигается при $620-660^\circ\text{C}$, а при пиролизе пропана — при $720-750^\circ\text{C}$. При этом при окислительном пиролизе соотношение $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ заметно выше и даже превышает значение 1, что является следствием увеличения скорости окислительного дегидрирования пропана по сравнению со скоростью его термического крекинга с разрывом С-С связи. Причем это максимальное значение достигается при значительно более низких температурах.

При температурах выше 750°C температурная зависимость отношения $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ для всех концентраций кислорода, включая пиролиз при отсутствии кислорода, практически одинакова, что свидетельствует о преобладании при этих температурах термического пиролиза. Максимального значения соотношение $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ достигает при концентрации кислорода -11%, соответствующей смеси $C_3H_8:O_2 = 8:1$.

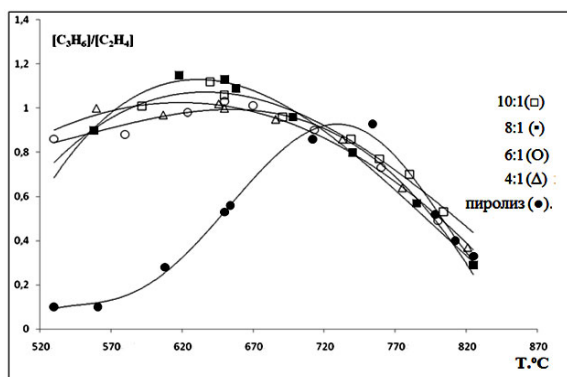
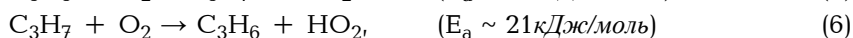
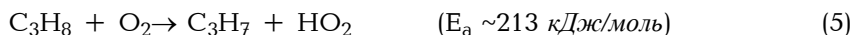
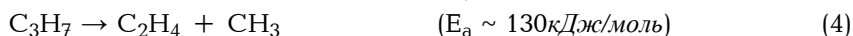
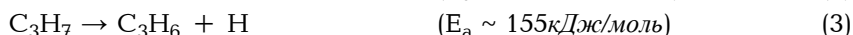
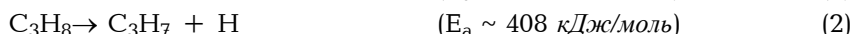
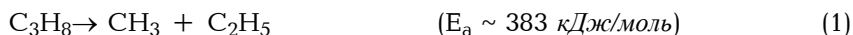


Рис. 3. Зависимость отношения выхода пропилена и этилена от температуры реактора для смесей $C_3H_8:O_2 = 10:1$ ($\square$), $8:1$ ($\bullet$), $6:1$ ($\circ$), $4:1$ (Δ) и пиролиза пропана ($\bullet$). $P = 650 \text{ Torr}$, $\tau = 2 \text{ с}$.

Таким образом, в диапазоне температур 530-690⁰С присутствие молекулярного кислорода в исходной реакционной смеси заметно увеличивает относительный выход пропилена по сравнению с выходом этилена. Ниже представлена схема основных протекающих при этом процессов. Увеличение относительного выхода пропилена, скорее всего, является следствием увеличения скорости образования пропильного радикала по реакции (5) и увеличения вклада в конверсию пропильного радикала реакции его окислительного дегидрирования (6) по сравнению с реакциями его термического крекинга с разрывом С-С (4) и С-Н(3) связей.



Увеличение скорости процесса в присутствии кислорода при 530-690⁰С связано с более лёгким протеканием реакции зарождения цепей (5) по сравнению с пиролизом в отсутствие кислорода по реакциям (1) и (2).

Так как при оксипиролизе с повышением концентрации кислорода из-за образования оксидов углерода селективность образования олефинов неизбежно снижается, выбор оптимальной концентрации кислорода очень важен. На рис. 4 представлена зависимость мольных отношений продуктов окислительной конверсии от концентрации кислорода в исходной смеси. Хотя увеличение концентрации кислорода в исходной смеси повышает конверсию пропана, при этом монотонно растёт выход оксидов углерода, т.е. снижается селективность образования олефинов. Максимальное значение соотношения $(C_3H_6)/(C_2H_4)$ достигает при начальной концентрации кислорода примерно 11% об., которую можно рассматривать как оптимальную.

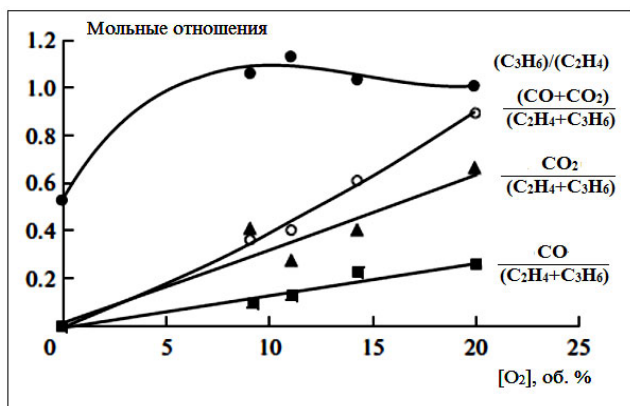


Рис. 4. Зависимость мольных отношений продуктов окислительной конверсии от концентрации кислорода в исходной смеси.
 1 - $\frac{C_3H_6}{C_2H_4}$,
 2 - $\frac{(CO+CO_2)}{(C_2H_4+C_3H_6)}$,
 3 - $\frac{CO_2}{(C_2H_4+C_3H_6)}$,
 4 - $\frac{CO}{(C_2H_4+C_3H_6)}$.
 $P = 650 \text{ Torr}$, $T = 650^\circ\text{C}$,
 $\tau = 2 \text{ с}$.

Таким образом, переход к окислительному пиролизу пропана позволяет не только повысить его конверсию и снизить температуру процесса, но и заметно, почти до значения 1.2 повысить отношение выхода пропилена к этилену, которое достигает максимума при $T \sim 620-660^\circ\text{C}$ и концентрации кислорода $\sim 11\%$ об. Дальнейшее повышение температуры процесса приводит к более быстрому снижению выхода пропилена по сравнению с выходом этилена. Полученные результаты позволяют рассматривать газофазный окислительный пиролиз пропана как перспективное направление повышения выхода пропилена.

Сопряженное окисление пропана и этилена

Повышение выхода пропилена при окислительном пиролизе пропана возможно и при его совместном (сопряженном) окислении с таким относительно доступным и дешевым продуктом, как этилен. Вообще сопряженное окисление легких углеводородов можно рассматривать как очень перспективное, хотя это пока малоизученное направление развития газохимии. Главная проблема в том, что до сих пор не имеются достаточно надежные кинетические модели окисления C_1-C_4 углеводородов, которые позволяли бы точно прогнозировать такие процессы. Поэтому основным источникам информации пока остаются экспериментальные исследования.

Сопряженное окисление пропана и этилена исследовали в двухсекционном кварцевом реакторе диаметром 4.5 см с длиной секций 16 см и 17 см и временем пребывания смеси во второй секции реактора 4.5 с [15]. Температура в первой секции реактора поддерживалась постоянной и равной 250°C , а во второй варьировалась в пределах $485-780^\circ\text{C}$. Работали с двумя наборами реагентов. В первой группе экспериментов изучали окисление пропана в присутствии азота (смеси состава $N_2:C_3H_8:O_2 = 3:5:1$ и $4.5:8:1$), а во второй группе — окисление пропана при замеще-

нии азота таким же количеством этилена (смеси состава $C_2H_4 : C_3H_8 : O_2 = 3:5:1$ и $4.5:8:1$).

С повышением температуры закономерно увеличивается конверсия как пропана, так и этилена. Присутствие этилена несколько снижает конверсию пропана, но более существенно влияет на соотношение углеродсодержащих продуктов его окисления: при его добавлении в исходную смесь увеличивается концентрация пропилена, бутана, бутенов и оксида этилена. Следует отметить, что как в присутствии, так и при отсутствии этилена в исходной смеси концентрации кислородсодержащих продуктов (метилового спирта, уксусного альдегида, формальдегида) пренебрежимо малы.

Поскольку при окислении пропана в присутствии этилена этилен является как исходным реагентом, так и одним из продуктов реакции, представлялось интересным подобрать такие условия и такой состав смеси, при котором в ходе процесса расход этилена на образование продуктов окисления компенсировался бы его образованием при конверсии пропана. В этом случае при циклической организации процесса с промежуточным выделением продуктов (за исключением этилена) не было бы необходимости дополнительно вводить этилен в исходную смесь, поскольку его постоянное присутствие обеспечивалось бы за счет окисления более дешевого пропана. Было установлено, что вышеуказанное условие обеспечивается при окислении смеси с мольным отношением реагентов $C_2H_4:C_3H_8:O_2=4.5:8:1$, т.е. при выбранных условиях при окислении такой смеси концентрации этилена до и после реакции практически одинаковы.

Температурная зависимость концентраций продуктов окислительно-го пиролиза смеси состава $C_2H_4:C_3H_8:O_2=4.5:8:1$ представлена на рис. 5.

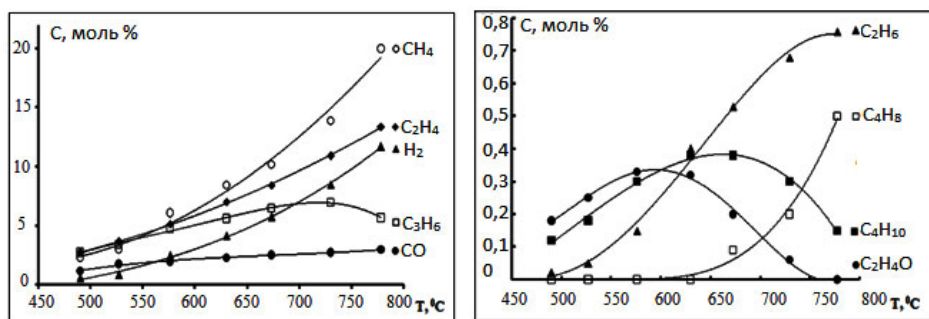


Рис. 5. Температурная зависимость концентраций продуктов окислительного пиролиза смеси состава $C_2H_4:C_3H_8:O_2 = 4.5:8:1$. $P = 660 \text{ Torr}$, $\tau = 4.5 \text{ с}$.

Сравнительная температурная зависимость конверсии пропана и селективности образования пропилена при окислении смесей состава $N_2:C_3H_8:O_2=4.5:8:1$ и $C_2H_4:C_3H_8:O_2=4.5:8:1$ представлена на рис. 6.

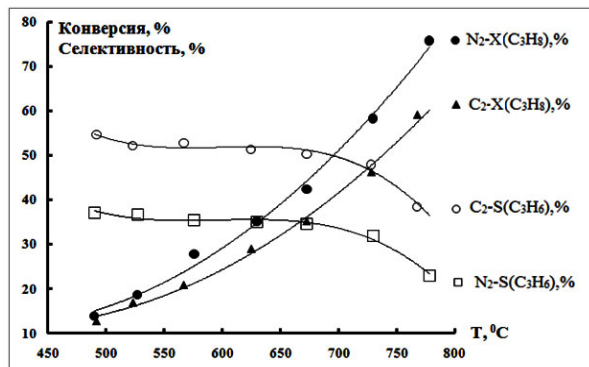


Рис. 6. Температурная зависимость конверсии пропана $X_{(C_3H_8)}$ и селективности образования пропилена $S_{(C_3H_6)}$ при окислении смесей состава $N_2:C_3H_8:O_2 = 4.5:8:1$ и $C_2H_4:C_3H_8:O_2 = 4.5:8:1$. $P = 660 \text{ Torr}$, $\tau = 4,5 \text{ с}$.

Хотя присутствие этилена немного снижает конверсию пропана, селективность образования пропилена при этом заметно возрастает (рис. 6). Закономерности накопления продуктов в присутствии и в отсутствие этилена в смеси практически одинаковы, но заметно, что почти в два раза повышается концентрация таких ценных продуктов, как бутилены и оксид этилена.

Наиболее интересный результат заключается в том, что при определенных условиях концентрация этилена до и после реакции может быть практически одинаковой, т.е. фактически в процессе окисления расходуется только более доступный и дешевый пропан. Но при этом за счет присутствия этилена, который в данном случае можно рассматривать как катализатор, достигается более высокая концентрация пропилена и таких ценных продуктов, как бутилены и оксид этилена. Таким образом, окислительный пиролиз пропана в присутствии этилена, практически не расходуемого в этой реакции этилена, можно рассматривать как перспективное направление создания более селективной технологии получения пропилена непосредственно из пропана. Кроме того, при совместном получении пропилена и этилена (а это имеет место в большинстве современных процессов) частичная рециркуляция этилена может быть использована для корректировки соотношения получаемых олефинов и повышения относительного выхода пропилена.

Сопряженное окисление метана и этилена как источник пропилена

Еще одним источником получения пропилена, причем из более дешевого и доступного углеводородного сырья, может стать сопряженный процесс парциального окисления смесей метана с этиленом. Принципиальная возможность повышения выхода пропилена при окислении пропана и его совместном окислении с метаном была показана в свое время в серии работ ИХФ НАН РА [16-18]. Проведенные недавно исследования совместного газофазного окисления метана и этилена в двухсекционном кварцевом реакторе позволили более подробно изучить

этот процесс и провести сравнение процессов окисления этилена в присутствии азота и при замещении азота метаном (рис.7) [19, 20].

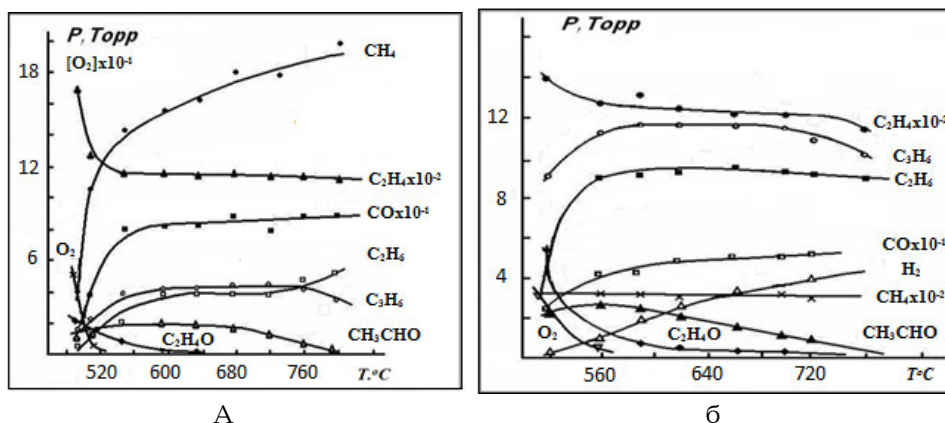


Рис. 7. Температурная зависимость остаточного парциального давления реагентов и парциального давления продуктов окисления газовых смесей состава а) N_2 : C_2H_4 : $\text{O}_2 = 4:2:1$ и б) CH_4 : C_2H_4 : $\text{O}_2 = 4:2:1$ ($[\text{O}_2] \times 10^{-1}$).

При качественно одинаковом составе продуктов окисления обеих смесей их количественный состав существенно отличался. В продуктах окисления этилена в присутствии азота преобладает монооксид углерода, а парциальное давление остальных продуктов, таких, как метан, пропилен, этан и уксусный альдегид, значительно ниже. Конверсия кислорода растет с повышением температуры, и при данном времени реакции при 530 $^{\circ}\text{C}$ достигает практически 100%. Повышение температуры выше 530 $^{\circ}\text{C}$ не оказывает заметного влияния на конверсию этилена, а также на парциальное давление образующихся продуктов — пропилена, этана и монооксида углерода. Это, скорее всего, обусловлено низкой скоростью конверсии этих соединений в отсутствие уже выработавшегося кислорода. Однако парциальное давление метана при повышении температуры монотонно растет, вероятно, вследствие пиролиза этилена и промежуточных соединений. Парциальное давление ацетальдегида и оксида этилена с увеличением температуры, напротив, снижается вследствие их сравнительно высокой реакционной способности.

При замене азота на метан при температурах около 530 $^{\circ}\text{C}$ остаточная концентрация реагентов несколько выше (рис. 7б), из чего можно сделать вывод, что замена азота метаном приводит к некоторому торможению окисления. Такое ингибирующее действие метана на окисление более тяжелых углеводородов при температурах ниже 600 $^{\circ}\text{C}$ отмечалось и в других работах [21]. Однако присутствие метана заметно повышает парциальное давление всех продуктов окисления этилена, кроме CO . Парциальное давление CO в смеси с метаном (рис. 7б) приблизительно в 1.5 раза ниже, чем в смеси с азотом (рис. 7а). Концентрация пропилен-

на в исследованном температурном диапазоне растет с повышением температуры, в то время как концентрация оксида этилена быстро падает. Таким образом, изменяя условия, можно оптимизировать выход того или иного продукта.

По-видимому, основная роль метана в этом процессе состоит в том, что он является дополнительным источником метильных радикалов, приводящих к увеличению парциального давления большинства продуктов реакции. Образование пропилена происходит, скорее всего, по реакции (7) при присоединении метильного радикала к этилену с образованием пропильного радикала, из которого затем по приведенным выше реакциям (3) и (6) образуется пропилен.



Таким образом, роль метана при окислении метан-этиленовых смесей сводится, главным образом, к дополнительной генерации свободных радикалов $\text{CH}_3^\bullet$, дальнейшие реакции которых приводят к образованию пропильных радикалов $\text{C}_3\text{H}_7^\bullet$ и далее пропилена, т. е. получению олефина с большим числом атомов углерода, чем в исходном углеводороде. С этой точки зрения данный процесс выгодно отличается от традиционных, таких, как дегидрирование и крекинг предельных углеводородов, в которых получают олефины с числом атомов углерода, равным или меньшим, чем в исходном углеводороде.

Возможность частичного превращения этилена с помощью таких недорогих сореагентов, как метан и кислород, в более востребованный и дефицитный пропилен позволит корректировать соотношение этих базовых крупнотоннажных продуктов при их совместном производстве. В том же случае, если будет освоена промышленная технология окислительной конденсации метана в этилен [5], этот процесс может стать особенно интересным и востребованным, поскольку появится возможность с использованием того же метана конвертировать часть полученного из метана этилена в пропилен.

Активация радикального окисления легких углеводородов продуктами богатого пламени метана

Наиболее привлекательной целью газохимии остается разработка процессов, которые позволяли бы получать все основные газо- и нефтехимические продукты непосредственно из наиболее доступного, дешевого и обильного сырья — метана. Один из таких процессов — окислительная конденсация метана в этан и этилен [2-5], в которой метан является источником метильных радикалов, получаемых при его каталитической активации. В то же время интенсивным источником метильных

радикалов является метановое пламя, особенно при горении в условиях недостатка кислорода (богатые пламена).

В настоящее время разработаны методы получения богатых пламен метана, стабилизированных поверхностью проницаемой матрицы [22, 23], которые могут служить эффективным источником метильных радикалов. На основе этого нами была разработана методика окислительной конверсии углеводородов, инициированной богатыми пламенами [24]. В качестве источника метильных радикалов использовали плоское богатое пламя метана, ввод различных углеводородов в которое может привести к образованию этилена, пропилена и других ценных продуктов. Такая организация процесса может стать реальным прототипом промышленной технологии получения олефинов, основанной на взаимодействии углеводородов с метильными радикалами.

Для исследований использовали лабораторную установку с матричной горелкой плоского пламени, более подробно описанную в [8]. Реактор представлял собой кварцевый цилиндр, закрытый металлическими фланцами, стянутыми наружными шпильками. Внутри реактора расположены матричная горелка плоского пламени с системой подачи метана и воздуха, изготовленное из кварца устройство для подачи исследуемых газов на матрицу, подвижная термopара и кварцевый пробоотборник. Изменением расхода и соотношения подаваемых газов можно варьировать тепловыделение на поверхности матрицы и время пребывания газовой смеси в реакторе. Конвертируемый газ (в данном случае — метан) подавался в реактор через кварцевый ввод специальной конструкции. Верхняя часть кварцевого ввода выполнена в виде спирали, что позволяет подогреть подаваемый газ отходящим горячим потоком реагентов и таким образом снизить эффект охлаждения поверхности матрицы подаваемым газом. От спирали газовый поток подается по двум параллельным кварцевым трубкам к нижнему кварцевому кольцу, в котором по окружности с интервалом примерно в 1 см выполнены отверстия диаметром ~0.5 мм, направленные под углом 45° к поверхности матрицы. Отбор продуктов для хроматографического анализа осуществляется через перемещаемый кварцевый капилляр, расположенный на оси реактора.

Горелочное устройство с проницаемой плоской матрицей стабилизирует фронт пламени над ее поверхностью. Благодаря интенсивному конвективному и радиационному теплообмену фронта пламени с поверхностью матрицы она разогревается примерно до 600-800°C. Проходящая сквозь нее газозодушная смесь разогревается примерно до этой же температуры, что приводит к расширению пределов горения, обеспечивая устойчивое горение богатых смесей с высокой концентрацией радикалов.

Температура на поверхности матрицы, изготовленной из пенонихрома, поддерживалась в интервале от 792 до 807°C. При этом температура газового потока над матрицей была в диапазоне от 596 до 610°C. Снижение температуры связано в основном с подачей сверху на матрицу дополнительного газового потока с более низкой, несмотря на предварительный подогрев продуктами пламени, температурой. Давление было атмосферным. В горелочное устройство подавали потоки метана и воздуха с расходом 12 и 76 мл/с, соответственно. Расход дополнительного потока метана, подаваемого в продукты горения над плоской матрицей, варьировали в диапазоне от 0.36 до 2.52 мл/с.

Были проведены две серии экспериментов. В первой серии при постоянном расходе метана и воздуха через матричную горелку и соответственно постоянной температуре поверхности матрицы, в поток продуктов горения подавали дополнительный поток метана в количестве от 3 до 21% относительно потока метана, подаваемого в горелку. Во второй серии для сравнения вместо дополнительного потока метана подавали такой же поток азота. В качестве основного параметра определяли селективность образования продуктов по углероду, которую рассчитывали как отношение содержания углерода в данном продукте ко всему подаваемому углероду, т.е. сумме углерода в метане, поступающем в горелочное устройство и дополнительно на поверхность матрицы.

По мере увеличения дополнительного потока метана на матрицу селективность образования этилена в продуктах реакции увеличивалась почти в три раза. Также быстро росла селективность образования пропилена, которая без дополнительного введения метана в продуктах горения не наблюдалась (рис. 8). Кроме того, в продуктах реакции появляются следы бутилена. С увеличением количества метана, подаваемого над матрицей, его полная конверсия (с учетом подаваемого в горелочное устройство) снижалась, но конверсия кислорода при этом всегда оставалась полной.

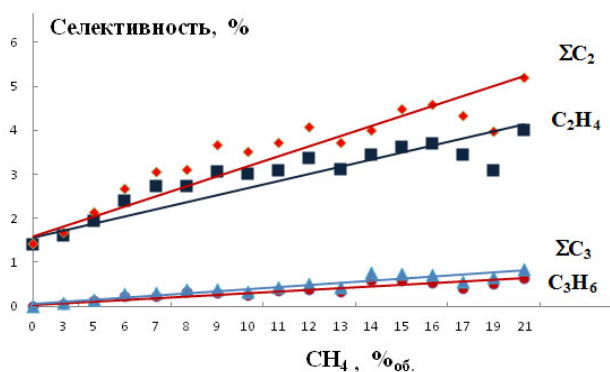


Рис. 8. Зависимость селективности образования C₂H₄, C₃H₆, а также суммы C₂ и C₃ углеводородов от количества вводимого над матрицей метана (в процентах от потока метана, подаваемого в горелку).

По нашему мнению, значительное повышение селективности этилена, а также образование пропилена и других продуктов при введении

дополнительного метана над поверхностью матрицы происходят в результате взаимодействия образующихся в пламени метильных радикалов $\text{CH}_3^\bullet$ с добавляемым метаном и последующих реакций. Чтобы убедиться, что образование наблюдаемых продуктов связано именно с дополнительным потоком метана над матрицей, была проведена серия экспериментов, в которой при сохранении остальных параметров процесса добавляемый метан заменялся азотом. Количество подаваемого азота, как и метана в предыдущей серии экспериментов, увеличивали от 3 до 21% от основного потока метана, подаваемого в горелочное устройство. Эти эксперименты показали, что введение азота в пламя не приводит к изменению селективности образования продуктов горения.

Таким образом, проведенные исследования показали принципиальную возможность получения этилена и более тяжелых олефинов введением метана в продукты богатого метанового пламени. Можно рассчитывать, что при введении в это же пламя этилена и более сложных углеводородов будет наблюдаться образование более высокой концентрации пропилена, а возможно, и более тяжелых олефинов. Это открывает потенциальную возможность получения этилена и более тяжелых олефинов в некаталитическом газофазном процессе непосредственно из метана — основного компонента природных газов.

В заключение следует отметить следующее. Проведенные исследования показали возможность повышения выхода пропилена в процессах пиролиза газового сырья и создания более селективных некаталитических процессов его получения. Было рассмотрено несколько возможностей. Уже переход от традиционно термического к окислительному пиролизу пропана значительно повышает селективность образования пропилена.

Более интересную возможность открывает совместное (сопряженное) окисление пропана и этилена. Процесс может быть организован таким образом, что этилен в нем практически не расходуется, т.е. фактически выступает в роли катализатора образования пропилена. Это позволяет рассчитывать на возможность создания высокоселективной технологии получения пропилена непосредственно из пропана, являющегося относительно дешевым и доступным сырьем, а также корректировать соотношение этилена и пропилена в процессах их совместного получения.

Показана возможность значительного повышения концентрации пропилена при совместном (сопряженном) окислении этилена и метана. Этот процесс также позволяет корректировать соотношение этилена и пропилена при их совместном получении. Особенно интересным и востребованным такой процесс может стать в том случае, если будет освоена промышленная технология окислительной конденсации метана в

этилен, поскольку, используя то же исходное сырье — метан, можно будет конвертировать часть этилена в пропилен.

Наконец, показана принципиальная возможность получения этилена и более тяжелых олефинов введением метана в продукты богатого метанового пламени. Этот процесс открывает потенциальную возможность прямого получения этилена, пропилена, а возможно, и более тяжелых олефинов непосредственно из метана — основного компонента природных газов.

Полученные результаты могут стать научной основой для разработки альтернативных методов получения пропилена на базе природного газа, включая его основной компонент — метан.

ՊՐՈՊԻԼԵՆԻ ԵՒ ՔԻ ՆԱԲԱՎՈՐ ԲԱՐՁՐԱՅՈՒՄԸ ԹԵԹԵՎ ԱԾԽԱՋՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ԶՈՒԳՈՐԴՎԱԾ ՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

**Ն. Մ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Մ. Զ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Օ. Վ. ՇԱՊՈՎԱՆՈՎԱ, Լ. Ն. ՍՏՐԵԿՈՎԱ,
Վ. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՈՎ և Լ. Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ**

Աշխատանքում քննարկվել են թեթև ածխաջրածինների համատեղ գազաֆազ օքսիդացման մի քանի մոտեցումներ, որոնց ընթացքում նկատվել է օլեֆինների ելքի մեծացումը՝ Մոտեցումները չորսն են՝ պրոպանի օքսիպիրոլիզը, էթիլենի և պրոպանի զուգորդված օքսիդացումը, էթիլենի և մեթանի համատեղ գազաֆազ օքսիդացումը, ինչպես նաև մեթանի ավելացումը մեթանոլ հարուստ բոցի արգասիքներին (տեխնոլոգիական այրում)։

Պրոպանի օքսիպիրոլիզը թույլ է տալիս, ի տարբերություն ջերմային պիրոլիզի, զգալիորեն իջեցնել ռեակցիայի ջերմաստիճանը և $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ հարաբերության արժեքը մեծացնել 1-ից, ինչը և պրոպիլենին դարձնում է ռեակցիայի հիմնական արգասիքը։

Էթիլենի և պրոպանի զուգորդված օքսիդացումը հանգեցնում է պրոպիլենի ելքի նշանակալի աճին։ Ավելին, համապատասխան պայմանների ընտրության պարագայում էթիլենը ռեակցիայի արդյունքում չի ծախսվում և հանդես է գալիս կատալիզատորի դերում, այդ պայմաններում ծախսվում է միայն ավելի էժան և հասանելի պրոպանը՝ Յուլյց է տրվել նաև, որ մեթանի ավելացումը էթիլենի օքսիդացման պրոցեսին զգալիորեն մեծացնում է պրոպիլենի ելքը։ Հետևաբար, այս պրոցեսների կիրառմամբ կարելի է մեծացնել պրոպիլենի հարաբերական ելքը օլեֆինների արտադրական պրոցեսում։

Յուլյց է տրվել ոչ կատալիտիկ պայմաններում մեթանից անմիջապես պրոպիլեն ստանալու պոտենցիալ հնարավորություն՝ մեթանը մղելով մեթանոլ հարուստ բոցի արգասիքների մեջ։ Դա հիմք է պնդելու ոչ կատալիտիկ գազաֆազ պրոցեսներում թեթև ածխաջրածիններից, այդ թվում նաև մեթանից օլեֆինների անմիջական ստացման պոտենցիալ հնարավորության մասին։

ON THE POSSIBILITY OF INCREASING THE YIELD OF PROPYLENE AT CONJUGATED OXIDATION OF LIGHT HYDROCARBONS

N. M. POGHOSYAN^a, M. J. POGHOSYAN^a, O. V. SHAPOVALOVA^b, L. N. STREKOVA^b,
V. S. ARUTYUNOV^b and L. A. TAVADYAN^a

^a A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., 0014, Yerevan, Armenia
Gubkin Russian State University of Oil and Gas
65, korp.1, Leninskiy prosp., 119991, Moscow, Russia

^b N.N. Semenov Institute of Chemical Physics RAS
4, Kosygin Str., 119991, Moscow, Russia
E-mail: narek-poghosyan@mail.ru
E-mail: arutyunov@chph.ras.ru

In the present work several approaches directed to the improvement of process of the propylene production, mainly based on the conjugated oxidation of light hydrocarbons were examined. Four different methods were considered, namely the oxidative pyrolysis of propane, conjugated oxidation of propane and ethylene, conjugated oxidation of ethylene and methane, and the interaction of methane with the products of methane-rich flame (technological combustion).

It was shown that oxidative pyrolysis of propane allowed to significantly decrease the reaction temperature in comparison to thermal pyrolysis and increase the $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ ratio in the reaction products above the value of 1 thus making propylene the main reaction product.

The oxidation of propane in the presence of ethylene (conjugated oxidation) has demonstrated a significant increase in the propylene yield. Moreover, under appropriate conditions ethylene is not consumed acting only as a catalyst of propylene formation. Under these conditions, only less expensive and more available propane is consumed. It was also shown that the addition of methane during the oxidation of ethylene noticeably increased the yield of propylene. Therefore, these processes can be used to adjust the ratio between the olefins at their combined production so as to enhance the relative yield of propylene.

The principal possibility of non-catalytic production of propylene directly from methane at its feed to the products of methane-rich flame was shown, thus demonstrating the principal possibility to produce olefins in non-catalytic gas-phase processes from light gaseous hydrocarbons, including methane.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Craig R.G., Penny S.J., Schwartz W.A.* // Oil Gas J., Techn., 1983, v. 81, №30, p. 161.
- [2] *Арутюнов В.С., Крылов О.В.* Окислительные превращения метана. М., Наука, 1998, 361 с.
- [3] *Арутюнов В.С., Крылов О.В.* // Успехи химии, 2005, т. 74, №12, с. 1216.
- [4] *Galadima A., Muraza O.* // J. Ind. Eng. Chem., 2016, v. 37, p. 1.
- [5] Интернет-ресурс: http://siluria.com/Commercial_Applications/Our_Portfolio
- [6] *Dewaele O., Geers V.L., Froment G.F., Marin G.B.* // Chemical Engineering Science, 1999, v. 54, p. 4385.
- [7] *Карпов А.Б., Мецгерин И.В., Липидус А.И., Жазфаров Ф.Г., Кондратенко А.Д.* // НефтеГазоХимия, 2016, №1, с. 14.

- [8] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Шаповалова О.В., Стрекова Л.Н., Тавадян Л.А., Арутюнов В.С. // НефтеГазоХимия, 2016, №2, с. 38.*
- [9] *Гукасян П.С., Мантаян А.А., Саядян Р.А. // Физика горения и взрыва, 1976, т. 12, №5, с. 789.*
- [10] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Арсентьев С.Д., Тавадян Л.А., Арутюнов В.С. // Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 11.*
- [11] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Арсентьев С.Д., Стрекова Л.Н., Тавадян Л.А., Арутюнов В.С. // Химическая физика, 2015, т. 34, №4, с. 29.*
- [12] *Лавренев А.В., Сайфулина Л.Ф., Будучевский Е.А., Богданец Е.Н. // Катализ в промышленности, 2015, т. 15, №3, с. 6.*
- [13] *Beretta, P. Forzatti, Ranzi E. // J. Catal., 1999, v. 184, p. 469.*
- [14] *Арутюнов В.С., Магомедов Р.Н. // Успехи химии, 2012, т. 81, с. 790.*
- [15] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Арсентьев С.Д., Стрекова Л.Н., Тавадян Л.А., Арутюнов В.С. // Нефтехимия, 2016 (в печати).*
- [16] *Погосян М. Дж., Мантаян А.А. Способ получения пропилена: А. с. № 1348329, СССР / Б. И. 1986, № 40.*
- [17] *Погосян М.Дж, Алхазян К.Г., Мантаян А.А. Способ совместного получения этилена и пропилена. А. с. № 1768570, СССР / Б. И. 1992, № 38.*
- [18] *Погосян М. Дж. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №1, с. 12.*
- [19] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 316.*
- [20] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Стрекова Л.Н., Тавадян Л.А., Арутюнов В.С. // Химическая физика, 2015, т. 34, №3, с. 35.*
- [21] *Магомедов Р.Н., Прошина А.Ю., Пешнев Б.В., Арутюнов В.С. // Кинетика и катализ, 2013, т. 54, №4, с. 413.*
- [22] *Arutyunov V.S., Shmelev V.M., Rakhmetov A.N., Shapovalova O.V. // Ind. Eng. Chem. Res., 2014, v. 53 (5), p. 1754.*
- [23] *Арутюнов В.С., Савченко В.И., Седов И.В., Макарян И.А., Шмелев В.М., Алдошин С.М. // НефтеГазоХимия, 2014, №4, с. 19.*
- [24] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Шаповалова О.В., Стрекова Л.Н., Арутюнов В.С. // Химическая физика, 2016, т. 35, №12, с. 30.*

**ИЗУЧЕНИЕ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ РЕЛАКСАЦИИ БИНАРНОЙ
СИСТЕМЫ СУЛЬФОЛАН/ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД**

Л. С. ГАБРИЕЛЯН и Ш. А. МАРКАРЯН*

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Тел: (37460)710408; E-mail: shmarkar@ysu.am

Поступило 10 IV 2017

Измерены комплексные диэлектрические проницаемости бинарной системы сульфолан/диметилсульфоксид в широком концентрационном интервале в частотной области от 100 МГц до 50 ГГц при 298, 308 и 318 К. Различные релаксационные функции были использованы для обработки частотно-зависимой диэлектрической проницаемости. Показано, что спектральная функция Коула-Девидсона, которая предполагает несимметричное распределение времени релаксации, наиболее точно описывает спектры изученной системы. Отрицательное отклонение избыточного обратного времени релаксации указывает на замедленное вращение диполей из-за наличия диполь-дипольных взаимодействий в системе.

Рис. 5, табл. 1, библиографические ссылки 15.

Сульфолан (СФ) или тетраметилсульфон $(\text{CH}_3)_4\text{SO}_2$ — циклический сульфон, который благодаря высокой диэлектрической проницаемости и термической стабильности находит широкое применение в качестве полярного растворителя в литиевых химических источниках тока [1-3]. В последние годы возрос интерес к изучению физико-химических свойств бинарных систем, содержащих СФ, с целью выявления характера межмолекулярных взаимодействий [4-12]. Одним из эффективных спектральных методов для изучения структурных и динамических свойств растворов, а также природы межмолекулярных взаимодействий является спектроскопия диэлектрической релаксации (СДР) [13]. На основе анализа диэлектрической проницаемости разбавленного раствора сульфолана в бензоле при 9.885 ГГц было показано, что в данной системе преобладает мономерная структура сульфолана [4, 5]. В работах [7, 9] анализ объемных и диэлектрических свойств водных растворов суль-

фолана выявил наличие водородно-связанных структур в этих системах. Диэлектрическая проницаемость бинарных растворов сульфолан/N-метилдиэтаноламин была представлена в работе [10]. Кроме того, следует отметить, что диметилсульфоксид (ДМСО) — полярный апротонный растворитель, также удовлетворяет требованиям, предъявляемым к растворителям в литиевых источниках тока [2]. Поэтому изучение диэлектрических особенностей бинарной системы СФ/ДМСО является актуальным. Целью данной работы является исследование диэлектрических свойств бинарной системы СФ/ДМСО в широком концентрационном интервале.

Экспериментальная часть

Сульфолан (Sigma-Aldrich, 99%) и диметилсульфоксид (Sigma-Aldrich, 99.9%) использовались без дальнейшей очистки. Измерения комплексной диэлектрической проницаемости во всем концентрационном диапазоне ($0 \leq X_{\text{СФ}} \leq 1$, где $X_{\text{СФ}}$ — мольная доля сульфолана) проводились в широкой области частот от 100 МГц до 50 ГГц при разных температурах от 298 до 318 К с использованием микроволнового анализатора (a microwave PNA-L network analyzer, Agilent Technologies). Калибровка проводилась на всех частотах с использованием трех стандартов. Для каждого образца регистрировались несколько спектров, которые усреднялись. Анализ частотной зависимости комплексной диэлектрической проницаемости проводился математической программой "TableCurve" с использованием соответствующих аппроксимирующих функций.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены частотные зависимости реальной $\epsilon'(v)$ и мнимой $\epsilon''(v)$ частей комплексной диэлектрической проницаемости $\epsilon^*(v) = \epsilon'(v) - i\epsilon''(v)$ системы СФ/ДМСО при 308 К. Так как диэлектрические спектры включают широкий диапазон частот, зависимости целесообразно изобразить на логарифмической диаграмме. Как видно из рис. 1б, с увеличением концентрации сульфолана наблюдается сдвиг положения максимума мнимой части комплексной проницаемости в сторону низких частот, что указывает на увеличение времени релаксации в системе. На рис. 2 представлены спектры диэлектрической проницаемости $\epsilon'(v)$ и диэлектрических потерь $\epsilon''(v)$ бинарной системы СФ/ДМСО при мольной доли сульфолана $X_{\text{СФ}} = 0.7$ и при разных температурах от 298 до 318 К. Сдвиг спектра поглощения $\epsilon'(v)$ и спектра дисперсии $\epsilon''(v)$ в сторону высоких частот с повышением температуры указывает на уменьшение времени релаксации.

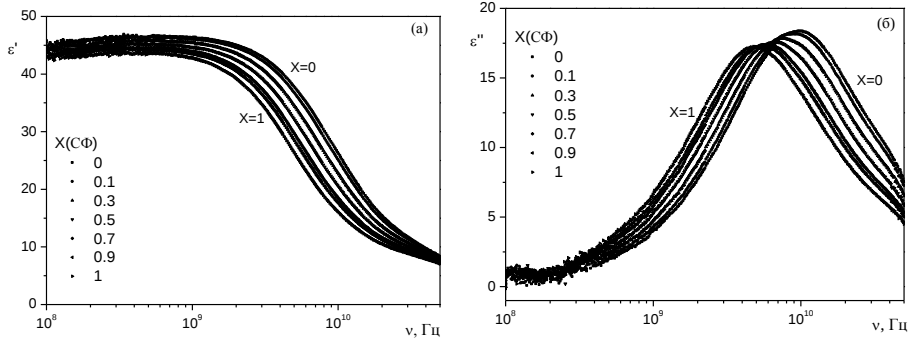


Рис. 1. Спектры диэлектрической проницаемости, $\varepsilon'(\nu)$ (а) и диэлектрических потерь $\varepsilon''(\nu)$ (б) бинарной системы СФ/ДМСО при 308 К в концентрационном диапазоне $0 \leq X_{CФ} \leq 1$.

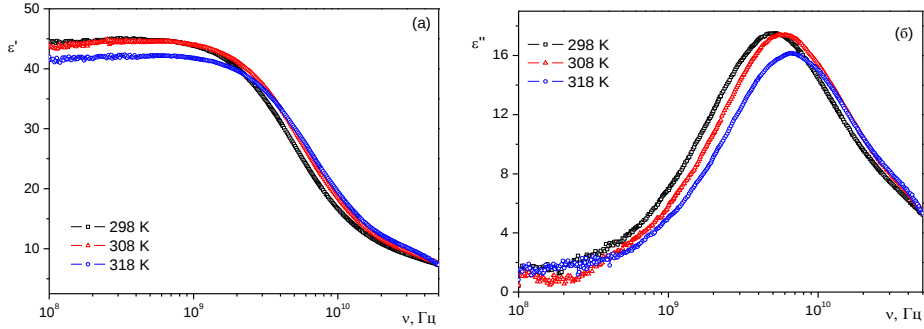


Рис. 2. Спектры диэлектрической проницаемости, $\varepsilon'(\nu)$ (а) и диэлектрических потерь $\varepsilon''(\nu)$ (б) бинарной системы СФ/ДМСО ($X_{CФ}=0.7$) при разных температурах.

Результаты измерения диэлектрической проницаемости ε' и потерь ε'' многих жидкостей показывают, что экспериментальные точки хорошо ложатся на дугу полуокружности, описывающей зависимость ε'' от ε' (диаграмма Коула-Коула). Экспериментальные результаты, полученные при исследовании бинарной системы СФ/ДМСО, показали, что зависимость ε'' от ε' не является симметричной, а соответствует скошенной дуге (рис. 3), что свидетельствует об асимметричном распределении времени релаксации в данной системе.

В общем случае частотная зависимость комплексной диэлектрической проницаемости $\varepsilon^*(\nu)$ представляет собой сумму функций Гаври-лиака-Негами:

$$\varepsilon^*(\nu) = \varepsilon_{\infty} + \sum_{j=1}^n \frac{\Delta\varepsilon_j}{[1 + (i2\pi\nu\tau_j)^{\alpha}]^{\beta}}, \quad (1)$$

где $\Delta\varepsilon$ — амплитуда релаксации, τ — время релаксации, ε_{∞} — диэлектрическая постоянная при сверхвысоких частотах, α и β — эмпирические

параметры ($\epsilon \in [0,1]$), регулирующие ширину и форму релаксационного распределения [13].

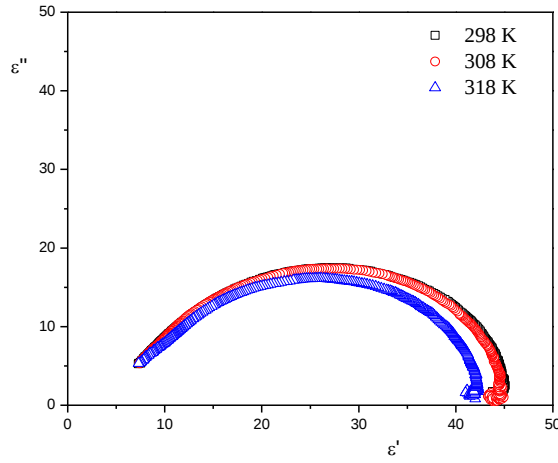


Рис. 3. Диаграмма Коула-Коула бинарной системы СФ/ДМСО ($X_{CF}=0.7$) при разных температурах.

Математический анализ позволяет описать диэлектрические спектры бинарной системы СФ/ДМСО с помощью уравнения Коула-Девидсона (CD), где α параметр равен 0:

$$\epsilon_{CD}^*(\nu) = \epsilon_{\infty} + \frac{\Delta\epsilon}{(1 + i2\pi\nu\tau_{CD})^{\beta}}. \quad (2)$$

Параметр β ($0 < \beta \leq 1$) описывает асимметричное распределение релаксационной функции для частот $\omega > 1/\tau_{CD}$, где ω — циклическая частота, τ_{CD} — время релаксации Коула-Девидсона. При $\beta=1$ уравнение переходит в функцию Дебая.

Для аппроксимации частотных зависимостей реальной и мнимой частей комплексной диэлектрической проницаемости были использованы следующие функции Коула-Девидсона:

$$\epsilon'(\omega) = \epsilon_{\infty} + (\epsilon_s - \epsilon_{\infty})(\cos\varphi)^{\beta} \cos\beta\varphi, \quad (3)$$

$$\epsilon''(\omega) = (\epsilon_s - \epsilon_{\infty})(\cos\varphi)^{\beta} \sin\beta\varphi, \quad (4)$$

где $\omega = 2\pi\nu$, $\varphi = \arctg\omega\tau$ и ϵ_s — статическая диэлектрическая проницаемость.

Рассчитанные диэлектрические параметры бинарной системы СФ/ДМСО, такие, как статическая диэлектрическая проницаемость (ϵ_s), сила релаксации ($\Delta\epsilon$), время релаксации (τ), эмпирический параметр Коула-Девидсона (β) и среднее время релаксации по распределению

Коула-Девидсона $\langle \tau_{CD} \rangle$ ($\langle \tau_{CD} \rangle = \beta \cdot \tau_{CD}$ [14]), при разных температурах обобщены в таблице.

Таблица

**Релаксационные параметры бинарной системы СФ/ДМСО
в концентрационном диапазоне $0 \leq X_{СФ} \leq 1$ при температурах
298, 308 и 318 K**

$X_{СФ}$	ε_s	$\Delta\varepsilon$	τ_{CD}, ns	β	$\langle \tau_{CD} \rangle = \tau * \beta$
T=298 K					
0	46.60	41.61	22.74	0.812	18.46
0.1	46.45	40.71	24.89	0.797	19.84
0.3	46.09	40.33	29.62	0.777	23.01
0.5	45.57	39.75	34.24	0.771	26.40
0.7	44.95	38.98	38.73	0.778	30.13
0.8	44.77	39.30	38.14	0.834	31.81
0.9	44.28	39.29	39.02	0.876	34.18
1	44.00	37.48	39.89	0.899	35.86
T=308 K					
0	46.42	41.43	19.11	0.830	15.86
0.1	46.23	40.56	21.06	0.821	17.29
0.3	45.76	40.06	24.27	0.810	19.66
0.5	45.08	39.09	27.90	0.808	22.54
0.7	44.56	38.57	31.85	0.823	26.21
0.8	44.28	38.29	34.30	0.824	28.26
0.9	44.09	38.09	35.23	0.825	29.06
1	42.46	35.84	35.19	0.861	30.30
T=318 K					
0	44.02	40.30	17.23	0.812	13.99
0.1	44.05	40.17	18.84	0.804	15.15
0.3	43.51	38.62	22.19	0.789	17.51
0.5	42.94	37.95	25.55	0.790	20.18
0.7	42.31	37.31	28.39	0.800	22.71
0.8	42.14	37.14	30.43	0.790	24.04
0.9	41.94	36.95	33.13	0.770	25.51
1	41.16	34.41	30.82	0.859	26.47

Как видно из таблицы, при всех температурах с увеличением концентрации сульфолана наблюдаются монотонное снижение статической диэлектрической проницаемости и одновременное увеличение времени диэлектрической релаксации, эмпирический параметр β в зависимости от состава колеблется в пределах 0.77-0.9.

Характер межмолекулярных взаимодействий, протекающих в растворах, отражается в величинах избыточных диэлектрических параметров, таких, как избыточное обратное время релаксации $(1/\tau)^E$, которое определяется по уравнению:

$$(1/\tau)^E = (1/\tau)_m - [(1/\tau)_A X_A + (1/\tau)_B X_B], \quad (5)$$

где X — мольная доля компонента; через индексы m , A и B обозначены параметры смеси, чистых компонентов A (сульфолан) и B (диметилсульфоксид), соответственно. Избыточное обратное время релаксации $(1/\tau)^E$ представляет собой среднее расширение диэлектрического спектра [15].

Избыточные величины дают качественную информацию о природе межмолекулярных взаимодействий в системе:

- если $(1/\tau)^E = 0$: нет изменений в динамике жидкостей A и B ;
- $(1/\tau)^E < 0$: взаимодействие между A и B генерирует поле, приводящее к замедлению вращения эффективного дипольного момента;
- $(1/\tau)^E > 0$: взаимодействие между A и B генерирует поле, приводящее к ускорению вращения эффективного дипольного момента, т.е. поле способствует вращению диполей.

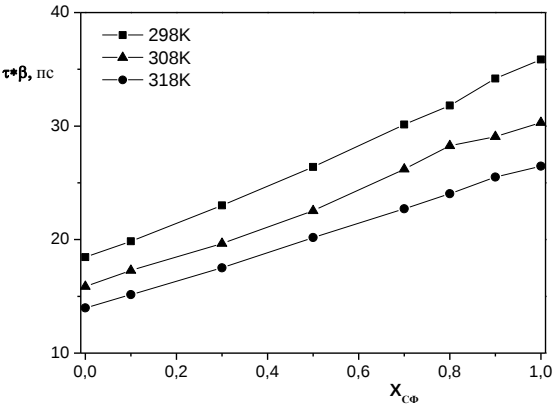


Рис. 4. Зависимость среднего времени диэлектрической релаксации (по функции Коула-Девидсона, τ_{CD}) от мольной доли сульфолана в системе СФ/ДМСО при разных температурах.

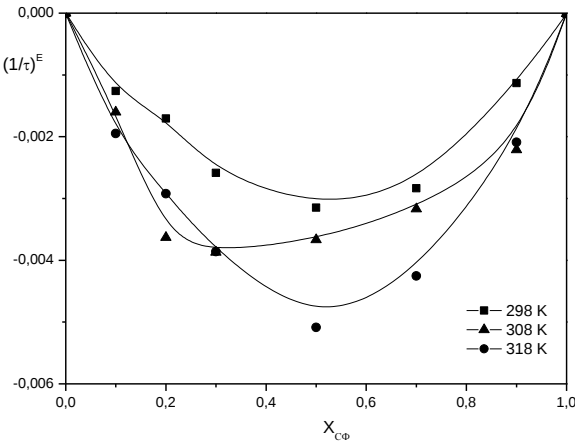


Рис. 5. Зависимость избыточного обратного времени релаксации от мольной доли сульфолана в системе СФ/ДМСО при разных температурах.

Концентрационные зависимости среднего времени релаксации $\langle \tau_{CD} \rangle$ и избыточного обратного времени релаксации $(1/\tau)^E$ представлены на рис. 4 и 5. Как видно из рис. 5, зависимость избыточного обратного времени релаксации от мольной доли сульфолана в системе СФ/ДМСО имеет отрицательное значение, что свидетельствует о замедлении вращения диполей. Величина $(1/\tau)^E$ в десять раз меньше избыточного обратного времени релаксации водного раствора сульфолана [9]. Если в водном растворе сульфолана замедление вращения диполей связано с образованием водородно-связанных структур, то в системе СФ/ДМСО данный результат является следствием диполь-дипольных взаимодействий между молекулами СФ и ДМСО.

Таким образом, методом спектроскопии диэлектрической релаксации рассчитаны структурные и динамические параметры бинарной системы СФ/ДМСО, такие, как диэлектрическая проницаемость, сила релаксации и время релаксации. Полученные результаты могут быть полезными для дальнейших исследований использования бинарной системы СФ/ДМСО в литиевых источниках тока.

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору Г. Вайнгертнеру за предоставление микроволновой лаборатории Института физической химии Рурского университета Бохума (Германия) для проведения измерений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 15T-1D005.

ՍՈՒԼՖՈՒՆ/ԴԻՄԵԹԻՍՈՒԼՖՕԲՍԻԴ ԲԻՆԱՐ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ԴԻԷԼԵԿՏՐԻԿ ՌԵԼԱԿՍԻՅԱՆ ՌԵՍՈՆԱՆՍԱՆՏՆԵՐԻ ԴՆՏԵՐԻՆԱԿԱՆ

Լ. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է սուլֆոլան/դիմեթիլսուլֆօբսիդ բինար համակարգի կոմպլեքս դիէլեկտրիկ թափանցելիությունը լայն կոնցենտրացիոն մարզում 100 ՄՀ-ից մինչև 50 ԳՀջ հաճախության տիրույթում 298, 308 և 318 Կ ջերմաստիճաններում: Դիէլեկտրիկ թափանցելիության հաճախությունից կախվածության փորձնական տվյալների մշակման համար օգտագործվել են տարբեր ռելաքսացիոն ֆունկցիաներ: Ցույց է տրվել, որ Կոուլ-Դէվիլիսոնի ֆունկցիան, որը ներկայացնում է ռելաքսացիայի ժամանակի ոչ սիմետրիկ բաշխումը, ամենաճշգրիտն է նկարագրում ուսումնասիրվող համակարգի դիէլեկտրիկ սպեկտրները: Հավելյալ հակադարձ ռելաքսացիայի ժամանակի բացասական արժեքները վկայում են համակարգում դիպոլների պտույտի դանդաղ ընթացքի մասին՝ դիպոլ-դիպոլային փոխազդեցությունների շնորհիվ:

THE STUDY OF DIELECTRIC RELAXATION OF SULFOLANE/DIMETHYLSULFOXIDE BINARY MIXTURES

L. S. GABRIELIAN and S. A. MARKARIAN*

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

The complex permittivity of sulfolane/dimethylsulfoxide binary mixtures in the whole concentration range has been measured as a function of frequency between 100 MHz and 50 GHz at 298, 308 and 318 K. Different relaxation spectral functions have been fitted to the measured frequency-dependent permittivity data. It was shown that the Cole-Davidson spectral function, which presumes an asymmetric relaxation time distribution, most accurately describes the spectra of the system studied. The negative sign of excess inverse relaxation time indicates slower rotation of the dipoles due to the dipole-dipole type of interaction taking place in the system.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Jow T.R., Xu K., Borodin O., Ue M. Electrolytes for lithium and lithium-Ion batteries, Springer, New-York, 2014, 467 p.
- [2] Reddy T.B. Linden's Handbook of Batteries. McGraw-Hill Education, INC, 2011, 1456 p.
- [3] Sedlarikova M., Vandrak J., Maca J., Bartusek K. // J. New Mat. Electroch. Systems, 2013, v. 16, p. 065.
- [4] Singh D., Thakur N., Sharma D.R. // Russ. J. Phys. Chem., 2011, v. 85, p. 704.
- [5] Singh D., Thakur N., Sharma D.R. // Russ. J. Phys. Chem. A, 2012, v. 86, p. 1936.
- [6] Chaudhari A., Ahire S., Mehrotra S.C. // J. Mol. Liq., 2001, v. 94, p. 17.
- [7] Saleh M.A., Ahmed M.S., Begum S.K. // Phys. Chem. Liq., 2006, v. 44, p. 153.
- [8] Yu Y.X., Liu J.G., Gao G.H. // J. Chem. Eng. Data, 2000, v. 45, p. 570.
- [9] Gabrielyan L.S. // J. Mol. Liquids, 2017, v. 229, p. 217.
- [10] Vahidi M., Moshtari B. // Thermochim. Acta, 2013, v. 551, p.1.
- [11] Mesquita F.M.R., Feitosa F.X., Aznar M., de Sant'Ana H.B., Santiago-Aguiar R.S. // J. Chem.Eng. Data, 2014, v. 59, p. 2196.
- [12] Shokouhi M., Jalili A.H., Mohammadian A.H., Jenab M.H., Nouri S.S. // Thermochim. Acta, 2013, v. 560, p. 63.
- [13] Kremer F., Schönhal's A. Broadband Dielectric Spectroscopy, Springer, Berlin, Heidelberg, 2003.
- [14] Davidson D.W., Cole R.H. // J. Chem. Phys., 1951, v. 19, p. 1417.
- [15] Sengwa R.J., Sankhla S., Khatri V. // J. Mol. Liq., 2010, v. 151, p. 17.

**КВАНТОХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ В СИСТЕМЕ Co^{2+} -НИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА В ПРИСУТСТВИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО
ВЕЩЕСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИХ
МЕТОДОВ РАСЧЕТА**

**А. К. ДОВЛЯТЯН¹, А. Г. КАЗАРЯН², Л. Р. АРУТЮНЯН¹,
Г. Г. БАДАЛЯН¹ И Р. С. АРУТЮНЯН¹**

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

² Ванадзорский государственный университет
Армения, Ванадзор, 2001, ул. Тиграна Меца, 36

E-mail: lusinehar@ysu.am

Поступило 15 II 2017

Проведены молекулярно-механические и полуэмпирические квантохимические исследования комплексообразования в системе Co^{2+} – никотиновая кислота – поверхностно-активное вещество (пентадецилсульфонат натрия). Установлено, что энергетически более выгодна координация Co^{2+} с атомом азота молекулы никотиновой кислоты. Выявлено, что в присутствии пентадецилсульфоната натрия уменьшается устойчивость комплекса, что согласуется с экспериментальными данными.

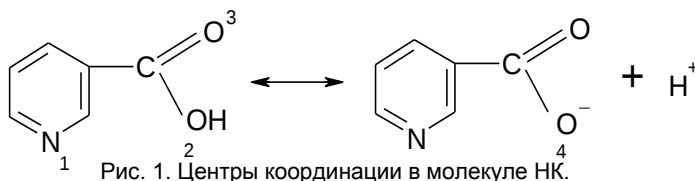
Рис. 3, табл. 4, библиографические ссылки 21.

Проблемы молекулярных взаимодействий и комплексообразования в растворах занимают значимое место в химии и биологии. В современной теории растворов при рассмотрении различных вопросов часто применяются квантохимические методы. Результаты квантохимического моделирования дают ценную информацию, которую невозможно, крайне трудно или слишком дорого получить экспериментально. К тому же, квантохимические расчеты позволяют провести сравнительный анализ эффективности действия реагентов. Применение квантохимических методов для изучения процессов, протекающих в многокомпонентных системах, какими являются процессы комплексообразования, дает возможность выявить механизм образования химических связей.

Целью работы является осуществление с применением соответствующих программ молекулярно-механических и полуэмпирических квантохимических исследований комплексообразования в системе Co^{2+} – никотиновая кислота – пентадецилсульфонат натрия для выяснения механизма образования комплексов. Ранее комплексообразование в системе Co^{2+} – никотиновая кислота – пентадецилсульфонат натрия нами было изучено экспериментально [1,2], и результаты представленной работы позволяют сопоставить полученные теоретические данные с экспериментальными. Выбор системы обусловлен тем, что комплекс Co^{2+} – никотиновая кислота является биологически активной системой и применяется в медицине [3], а пентадецилсульфонат натрия (ПДСН), имеющий анионный характер, принимает эффективное участие в процессе комплексообразования [1,2].

Основными задачами изучения процесса комплексообразования являются выявление состава комплекса, выяснение механизма образования химических связей между лигандом и центральным атомом и определение устойчивости полученного комплекса.

Комплексообразование Co^{2+} с никотиновой кислотой (НК) достаточно хорошо изучено, однако мнения исследователей о механизме образования связей между Co^{2+} и НК расходятся [4-6]. В молекуле НК имеются четыре вероятных центра координации с металл-ионом для комплексообразования (рис. 1). Следовательно, трудно однозначно определить, с каким из вероятных центров происходит координация.



Выявление механизма комплексообразования намного усложняется, когда процесс протекает в присутствии поверхностно-активного вещества (ПАВ), в данном случае в присутствии ПДСН. Отметим, что изучение действия ПАВ на реакции комплексообразования имеет и научное, и прикладное значение [7-13].

Экспериментальная часть

Результаты и их обсуждение. С помощью программы HyperChem 8.0 были проведены квантохимические расчеты комплексообразования Co^{2+} с НК в отсутствие и в присутствии ПДСН, рассчитаны энергетические и структурные характеристики комплексов, определены параметры, характеризующие геометрическое строение молекул, а также с

помощью полуэмпирического метода была произведена оптимизация геометрических структур рассматриваемых комплексов. Для оптимизации геометрических структур комплексов был использован алгоритм Полак-Рибера с точностью градиента энергии 0.01 ккал/моль.

Комплексообразование было изучено полуэмпирическим квантохимическим методом (метод Хюккеля) в условиях вакуума, с применением поля ZINDO/1. Силовое поле ZINDO/1 является разновидностью метода INDO, который используется для расчета энергий и основных параметров, характеризующих молекулы, содержащие атомы переходных элементов [14-17].

Расчеты показали, что в системе Co^{2+} – НК (в отсутствие ПДСН) образуются комплексы, которые различаются по структуре и стойкости. Значения энергетических параметров этих комплексов (общая энергия образования комплекса $E_{\text{общ}}$, энергия связывания при комплексообразовании $E_{\text{связ}}$, энергия взаимодействия при комплексообразовании $E'_{\text{взаим}}$, общая энтальпия комплексообразования $\Delta H_{\text{общ}}$, энтальпия взаимодействия при комплексообразовании $\Delta H'_{\text{взаим}}$ [15,18]) представлены в табл. 1, из данных которой следует, что координация Co^{2+} более выгодна с атомом азота НК (центр №1, рис. 1) и сравнительно менее выгодна с ионом кислорода карбоксильной группы молекулы НК (центр №4, рис. 1).

Таблица 1

Значения энергетических параметров оптимизированных структур комплексов Co^{2+} -НК в отсутствие ПДСН, рассчитанные в условиях вакуума с применением поля ZINDO/1

№	Комплексы	$E_{\text{общ}}$ кДж/моль	$E_{\text{связ}}$ кДж/моль	$\Delta H_{\text{общ}}$ кДж/моль	$\Delta H'_{\text{взаим}}$ кДж/моль	$E'_{\text{взаим}}$ кДж/моль	RMS GRAD
1	коорд. связь Co^{2+} -НК за счет кислорода двойной связи	-174160.32	-10616.27	-6822.88	-4512.74	-89639.66	0.09
2	коорд. связь Co^{2+} -НК за счёт O^- карбоксильной группы	-173770.29	-10828.58	-7139.40	-4671.39	-89249.62	0.06
3	коорд. связь Co^{2+} -НК за счет ОН группы	-174472.8	-10928.69	-7135.31	-4667.30	-89952.13	0.09
4	коорд. связь Co^{2+} -НК за счет атома N	-174653.79	-11109.74	-7316.36	-4848.35	-90133.12	0.05

$$E'_{\text{взаим.}} = E(\text{комплекс})_{\text{общ.}} - E(\text{Co}^{2+})_{\text{общ.}} - E(\text{НК})_{\text{общ.}} - E(\text{H}_2\text{O})_{\text{общ.}}$$

$$\Delta H'_{\text{взаим.}} = \Delta H(\text{комплекс})_{\text{общ.}} - \Delta H(\text{Co}^{2+})_{\text{общ.}} - \Delta H(\text{НК})_{\text{общ.}} - \Delta H(\text{H}_2\text{O})_{\text{общ.}}$$

Результаты квантохимических расчетов комплексообразования Co^{2+} – НК в присутствии ПДСН приведены в табл. 2. Расчеты проводились для трех комплексных систем Co^{2+} – НК (комплексы №1, №3, №4, см. табл. 1), для которых сравнительно выгодно комплексообразование, а также для системы Co^{2+} – ПДСН, т. к. катион Co^{2+} с анионом ПДСН (ПДС^-) может образовать соединение $\text{Co}(\text{ПДС})_2$. Анализ данных табл. 2 показывает, что, во-первых, исходя из значений энергии взаимодействия в присутствии ПДСН исследуемые системы по изменению устойчивости можно расположить в ряду: №4>№3>№1. Эти данные свидетельствуют о том, что в присутствии ПДСН координация Co^{2+} с атомом азота НК энергетически более выгодна, как и в отсутствие ПДСН (табл. 1). Во-вторых, в присутствии ПДСН процесс комплексообразования становится эндотермическим, указывая на переход системы в сравнительно неустойчивое состояние.

Таблица 2

Значения энергетических параметров оптимизированных структур Co^{2+} –НК–ПДСН, рассчитанные в условиях вакуума с применением поля ZINDO/1

№	Комплексы	$E_{\text{общ.}}$ кДж/моль	$E_{\text{связ.}}$ кДж/моль	$\Delta H_{\text{общ.}}$ кДж/моль	$\Delta H_{\text{взаим.}}$ кДж/моль	$E_{\text{взаим}}$ кДж/моль	RMS GRAD
1	комплекс №1 + ПДСН	-287986.06	-24300.90	-16083.93	+ 3824.04	+ 23103.93	0.09
3	комплекс №3 + ПДСН	-287461.94	-24260.60	-16121.98	+ 3669.48	+ 22949.33	0.05
4	комплекс №4 + ПДСН	-288550.03	-24746.36	-16503.54	+ 3488.43	+ 22768.34	0.05
5	Co^{2+} - ПДСН	-245481.42	-26061.23	-1711.65	-9401.49	-12366.00	0.05

* номера комплексов см. в табл. 1

Оптимальные структуры комплексов были рассмотрены также в условиях электростатического поля в отсутствие и в присутствии ПДСН. На рис. 2 приведены результаты оптимизации структур комплексов Co^{2+} – НК в отсутствие ПДСН, которые подтверждают, что координация через атом азота НК более выгодна. Это объясняется тем, что в комплексе №4 доминируют электростатические силы взаимодействия по сравнению с другими комплексами. В присутствии ПДСН этот комплекс становится менее стабильным (рис. 3). По-видимому, введение ПДСН в систему способствует ее дестабилизации. Такой вывод был сделан и на основании экспериментальных исследований [1,2]. Было выявлено, что константа устойчивости комплекса Co^{2+} -НК №4 в отсутствие ПДСН равна $5.01 \cdot 10^6$, а в присутствии ПДСН – $7.90 \cdot 10^4$ ($t = 22^\circ\text{C}$). Установлено также, что в присутствии ПДСН увеличивается число молекул

НК во внутренней сфере комплекса. Например, в отсутствие ПДСН соотношение $\text{Co}^{2+}:\text{НК}$ в комплексе №4 равно 1:2, а в присутствии ПДСН – 1:4. Возможно также, что металл-ионы, например Co^{2+} , могут с анионом ПДСН (ПДС^-) образовать соединение $\text{Co}(\text{ПДС})_2$, которое с комплексами может образовать ассоциаты. Все это влияет на устойчивость комплекса, приводя к его дестабилизации. Отметим, что подобная закономерность установлена и для других металл-ионов и лигандов [1,2].

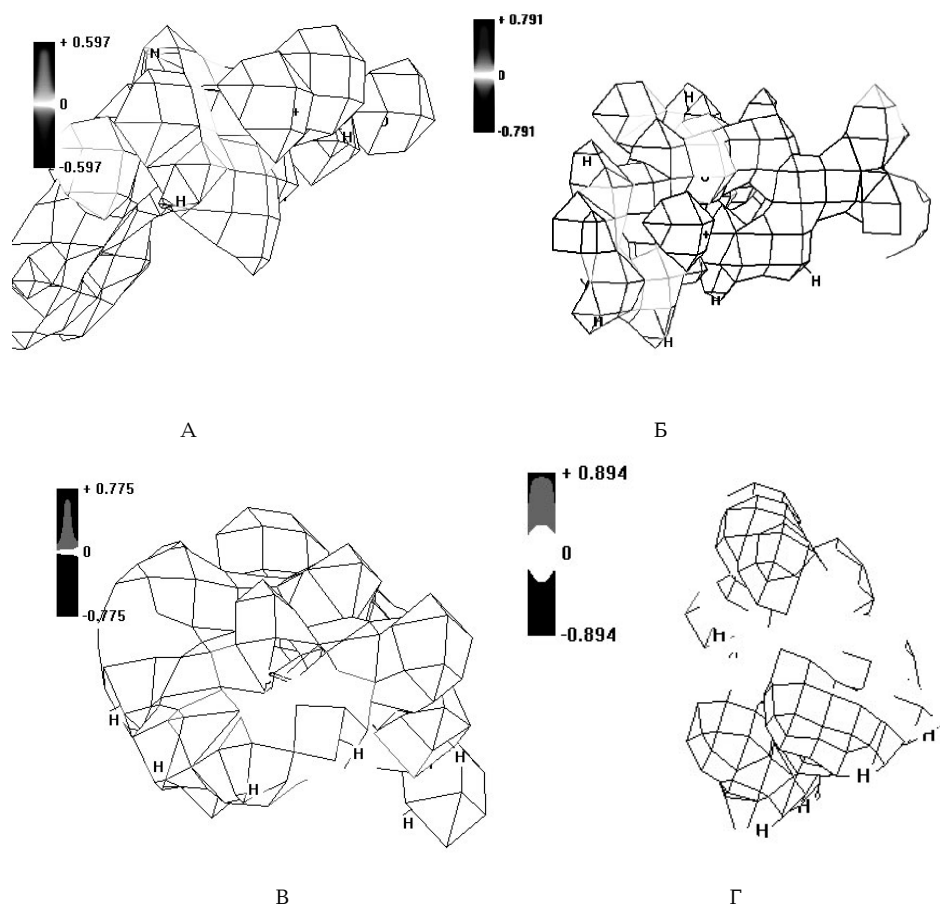


Рис. 2. 3D оптимизированные структуры комплексов Co^{2+} -НК в электростатическом поле в отсутствие ПДСН: А) комплекс, связь в котором образовалась за счет атома кислорода двойной связи НК; Б) комплекс, связь в котором образовалась за счет O^- карбоксильной группы НК; В) комплекс, связь в котором образовалась за счет OH -группы НК; Г) комплекс, связь в котором образовалась за счет атома азота НК.

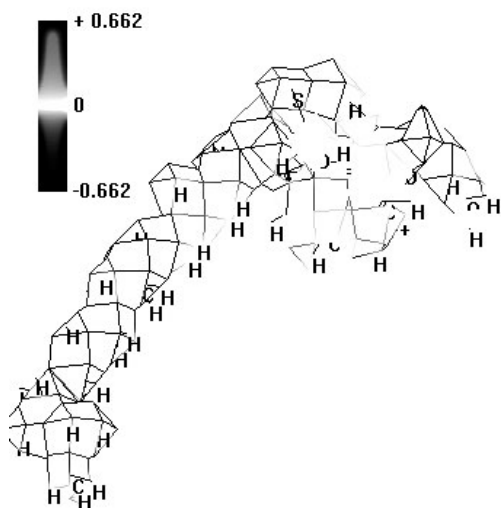


Рис. 3. 3D изображение оптимизированной структуры комплекса (г) (см. рис. 2) в присутствии ПДСН в электростатическом поле.

Полученные результаты имеют прикладное значение. Во-первых, в присутствии ПАВ можно целенаправленно увеличить число биологически активных лигандов во внутренней сфере комплекса. Во-вторых, присутствие ПАВ в комплексообразующих системах приводит к уменьшению устойчивости комплексов, что представляет определенный интерес как для биологических систем, так и для фармации [3].

Энергии молекулярных орбиталей (МО) в полуэмпирическом методе непосредственно рассчитываются как собственные значения одно-электронных операторов Фока. Наибольший интерес представляют высшие заполненные (Ев.з.) и низшие свободные (Ен.с.) МО, т. к. многие свойства молекул зависят от вида этих орбиталей. В частности, применяя теорему Кумпаса, по значениям энергий Ев.з. и Ен.с. можно оценить первый потенциал ионизации ($I_n = -\text{Ев.з.}$), сродство к электрону ($A = \text{Ен.с.}$) и энергетическую щель ($\Delta E = -\text{Ен.с.} - \text{Ев.з.}$), которые определяют донорно-акцепторные и окислительно-восстановительные свойства молекул. Вид предельной МО дает возможность судить о механизме органической реакции, т. к. электрофильная атака в основном происходит при высоких значениях Ев.з., а нуклеофильная — при максимальных значениях Ен.с. Кроме того, две молекулы предпочитают взаимодействовать при максимальных значениях перекрытия орбиталей [19,20].

Впервые для комплексов $\text{Co}^{2+} - \text{НК}$ в отсутствие и в присутствии ПДСН были проведены квантохимические расчеты базовых показателей Ев.з. и Ен.с., абсолютной жёсткости (η), абсолютной мягкости (S), значений электроотрицательности (χ) с использованием уравнений Пирсона и Парри [20,21]:

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (1), \quad \eta = \frac{I - A}{2} \quad (2), \quad S = \frac{1}{\eta}. \quad (3)$$

В табл. 3 и 4 приведены данные квантохимических расчетов параметров реакционной способности комплексов Co^{2+} – НК в отсутствие и в присутствии ПДСН. Анализируя полученные данные, можно отметить, что комплексы Co^{2+} – НК в отсутствие ПДСН характеризуются малыми значениями абсолютной жесткости (предельно высокое значение абсолютной жесткости должно быть не менее 8 ЭВ). Подобные низкие значения реакционной способности исследуемых комплексов говорят о высокой химической активности и предрасположенности к нуклеофильным свойствам. Из данных, приведенных в табл. 3, также следует, что комплексы №1 и №4 характеризуются низкими значениями абсолютной мягкости (0.16 ЭВ и 0.224 ЭВ, соответственно), высокими значениями Ев.з. и абсолютной жесткости (η) (-11.27 ЭВ и -5.42 ЭВ, 6.215 ЭВ и 4.45 ЭВ, соответственно). Согласно этим данным, изученные системы можно отнести к «жесткому» классу соединений, которые могут эффективно взаимодействовать с «жесткими» субстратами.

Таблица 3

Квантохимические параметры реакционной способности комплексов Co^{2+} –НК в отсутствие ПДСН

Комплекс (см. табл.1.)	$E_{в.з.}$ ЭВ	$E_{н.с.}$ ЭВ	$E_{расч.}$ ЭВ	I , ЭВ	A , ЭВ	χ , ЭВ	η , ЭВ	S , ЭВ ⁻¹
№ 1	-11.27	+1.16	12.43	11.27	-1.16	5.06	6.22	0.16
№ 2	-5.29	+3.34	8.63	5.29	-3.34	0.98	4.32	0.23
№ 3	-4.75	+4.09	8.84	4.75	-4.09	0.33	4.42	0.23
№ 4	-5.42	+3.67	9.09	5.42	-3.67	0.88	4.45	0.22

Таблица 4

Квантохимические параметры реакционной способности комплексов Co^{2+} –НК в присутствии ПДСН

Комплекс	$E_{в.з.}$ ЭВ	$E_{н.с.}$ ЭВ	$E_{расч.}$ ЭВ	I , ЭВ	A , ЭВ	χ , ЭВ	η , ЭВ	S , ЭВ ⁻¹
№1 + ПДСН	-5.84	+2.52	8.36	5.84	-2.52	1.66	4.18	0.24
№3 + ПДСН	-4.49	+2.65	7.14	4.49	-2.65	0.92	3.57	0.28
№4 + ПДСН	-3.27	+2.08	5.35	3.27	-2.08	0.60	2.68	0.37

Из данных, приведенных в табл. 4, следует, что выявленные закономерности в отсутствие ПДСН сохраняются и в ее присутствии (например, в ряду комплексов № 1+4 η уменьшается, а S – растет).

Таким образом, теоретическое изучение комплексообразования в системе Co^{2+} – НК в присутствии ПДСН дополняет и подтверждает ранее сделанные предположения на основе экспериментальных исследований о механизме комплексообразования в изученной системе.

**Co^{2+} -ՆԻԿՈՏԻՆԱԹՈՒ ՏԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԿՈՄՊԼԵՔՍԱԳՈՅԱՅՄԱՆ
ՔՎԱՆՏԱՄԵԽԱՆԻԿԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԱՎՈՐՈՒՄԸ ՄԱԿԵՐԵՎՈՒԹԱՅԻՆ
ԱԿՏԻՎ ՆՅՈՒԹԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԲ ԿԻՍԼԵՄՊԻՐԻԿ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ
ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ**

**Ա. Կ. ԴՈՎԼԱՏՅԱՆ, Ա. Ն. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Լ. Ռ. ՏԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Գ. Գ. ԲԱԴԱԼՅԱՆ և Ռ. Ս. ՏԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ**

Իրականացվել է Co^{2+} -նիկոտինաթու-մակերևութային ակտիվ նյութ (նատրիումի պենտադեցիլսուլֆոնատ) համակարգում կոմպլեքսազոյացման մոլեկուլային-մեխանիկական և կիսաէմպիրիկ քվանտաքիմիական ուսումնասիրություն: Հաստատվել է, որ էներգետիկ տեսակետից առավել շահավետ է Co^{2+} -ի կոորդինացիան նիկոտինաթթվի մոլեկուլի ազոտի ատոմի հետ: Ցույց է տրվել, որ նատրիումի պենտադեցիլսուլֆոնատի ներկայությամբ փոքրանում է կոմպլեքսի կայունությունը, ինչը համընկնում է փորձարարական տվյալների հետ:

**QUANTUM-CHEMICAL SIMULATION OF COMPLEX FORMATION
IN THE SYSTEM Co^{2+} -NICOTINIC ACID IN THE PRESENCE
OF SURFACTANT BY SEMI-EMPIRICAL METHODS**

**A. K. DOVLATYAN¹, A. H. GHAZARYAN², L. R. HARUTYUNYAN¹,
G. G. BADALYAN¹ and R. S. HARUTYUNYAN¹**

¹ Yerevan State University

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

² Vanadzor State University

36, Tigran Mets Str., 2001, Vanadzor, Armenia

E-mail: lusinehar@ysu.am

Molecular-mechanical and semi-empirical quantum-chemical studies for the complex formation in system Co^{2+} -nicotinic acid–surfactant (sodium pentadecylsulfonate) were carried out. It is established that energetically more favorable is coordination of Co^{2+} with nitrogen atom of nicotinic acid molecule. It is shown that in the presence of sodium pentadecylsulfonate the stability of the complex decreases which is in good agreement with experimental data.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Казарян А.Г., Арутюнян Р.С., Зейтагян Г.М., Арутюнян Л.Р. // Физико-химия полимеров, 2014, вып. 20, с. 294.
- [2] Казарян А.Г. Автореф. дисс. "Комплексообразование в системах биоион (Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+})-биолиганд (никотиновая кислота, пиридоксин)-пентадецилсульфонат натрия-вода" канд. хим. наук, Ереван, 2015.
- [3] Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. М., КолосС, 2007, 539 с.

- [4] Köse D.A. // ЖНХ, 2007, т. 52, №9, с. 1480.
- [5] Zsakó J., Pokol G., Novák Cs., Várhelyi Cs., Dobó A., Liptay G. // J. Therm. Anal. Cal., 2001, v. 64, p. 843.
- [6] Icbudak H., Olmez H., Yesilel O.Z., Aslan F., Naumov P., Jovanovski G., Ibrahim A.R., Usman A., Fun H.K., Chantrapromma S., Ng S.W. // J. Mol. Struct., 2003, v. 675, p. 255.
- [7] Савин С.Б., Чернова Р.К., Штыков С.Н. Поверхностно-активные вещества. М., Наука, 1991, 252с.
- [8] Пилипенко А.Т., Тананайко М.М. Разнолигандные и разнометалльные комплексы и их применение в аналитической химии. М., Химия, 1983, 222 с.
- [9] Скворцова Е.А. Автореф. дисс. "Реакции комплексообразования кобальта (II) и никеля (II) с участием гидрофобных лигандов в растворах мицеллообразующих поверхностно-активных веществ" канд. хим. наук, Казань, 2001.
- [10] Ибрагимова З.З. Автореф. дисс. "Процесс ассоциации и комплексообразования ряда переходных металлов с комплексодами, ароматическими кислотами и диаминами в растворах анионных и неионных ПАВ" канд. хим. наук, Казань, 1998.
- [11] Stevens G.W., Perera J.M., Grieser F. // Curr. Opin. Coll. Inter. Sci., 1997, v. 2, p. 629.
- [12] Hebrant M., Francois N., Tondre C. // Coll. Surf. A., 1998, v. 143, p. 77.
- [13] Belsare G.W., Zade A.B., Kalbende P.P., Belsare P.U. // Der Pharma Chemica, 2012, v. 4, p. 1226.
- [14] Jurca T., Marian E., Cavalu S. // Rev. Chim., 2009, v. 60, p. 320.
- [15] Ikizikler A.A., Abbasoğlu R., Saltek N., Şerifova M. // Tr. J. Chem., 1997, v. 21, p. 353.
- [16] Muhyedeen B.R.J. // Iraqi J. Chem., 2002, v. 28, p. 1.
- [17] Попл Дж.А. // УФН, 2002, т. 172, №3, с. 349.
- [18] Choe J.I., Kim K., Chang S.K. // Bull. Korean Chem. Soc., 2000, v. 21, p. 465.
- [19] Блатов В.А., Шевченко А.П., Пересыпкина Е.В. Полуэмпирические расчетные методы квантовой химии. Учебное пособие. Самара, Универс-групп, 2005, 32 с.
- [20] Mazurkiewicz J., Tomasik P. // Natural Science, 2010, v. 2, p. 1195.
- [21] Riahi S., Eynollahi S., Ganjali M.R. // Int. J. Electrochem. Sci., 2009, v. 4, p. 1128.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 547.294.314.07

FIVE-YEAR ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF UNSATURATED AMINO ACIDS

A. S. SAGHYAN^{a,b}, Yu. N. BELOKON^d, P. LANGER^c,
A. F. MKRTCHYAN^{a,b} and Z. Z. MARDIYAN^a

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

Fax: (+37410) 654183, E-mail: saghyan@netsys.am

^b Yerevan State University, Institute of Pharmacy
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

^c Institute of Chemistry, University of Rostock, 3a, Albert-Einstein-Str.
18059, Rostock, Germany

^d A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS (RF)
28, Vavilov Str., 119991, Moscow, RF

α -Amino acids are fundamental life units responsible for the numerous biological functions in the body. They are basic units of peptides and various biomolecules. Tailor-made α -amino acids are unlimitedly used for producing synthetic hormones, enzymes and immunostimulants [1]. Non-protein amino acids occupy a special place since they are widely used in pharmaceutical, chemical, cosmetic, food and agricultural branches [2,3]. Thus, for example, β -amino acids are the main building block in many natural and synthetic drugs, such as taxol and cispentacin, that are used due to their antitumor and antifungal activities, correspondingly [4,5]. Peptides containing synthetic amino acids commonly show higher resistance to peptidases than their natural analogs [6]. Among non-protein amino acids unsaturated amino acids occupy a special place.

Unsaturated amino acids can serve as building blocks because alkenyl- and alkyl groups due to their unusual structure have a wide spectrum of possible transformations. In particular, unsaturated α -amino acids can participate in cross-coupling and cross-metathesis reactions, as well as in cyclization reactions [7].

The structure of non-protein amino acids includes unsaturated amino acids that are of great interest in the synthetic chemistry as they are a cornerstone for

fundamental modifications of molecules. As examples can serve click reactions, metathesis reactions, Heck, Glaser and Sonogashira reactions. Besides, unsaturated α -amino acids play a significant role in peptide synthesis [8].

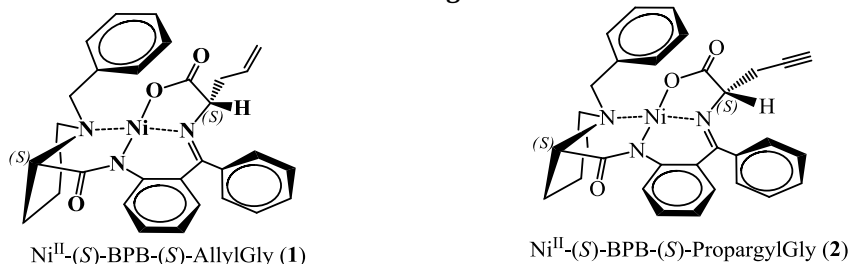
Acetylene-containing amino acids are used as selective inhibitors of Endothelin-converting enzymes and thrombin, inactivators of pyridoxal phosphate-dependent γ -cystathionase, growth inhibitors of *B. Subtilis*B-50 and so on. Thus, for example (S)-propargylglycine, isolated from fungi *Streptomyces* and *Amanitapseudoporphyrina* inhibits the action of pyridoxal phosphate-dependent γ -cystathionase and L-methionine S-adenosyltransferase [9]. Or, for example, non-protein amino acid vinylglycine has a wide range of biological properties. Both (S)- and (R)-forms of vinylglycine are inhibitors of several transaminases, inactivator of peptide hydroxylating enzyme. It is interesting that vinylglycine served as a model sample in the development of Vigabatrin® drug intended for the treatment of epileptic fits [10]. Or, for example, allylglycin - a synthetic antibiotic, which at the same time inhibits growth of *Escherichiacoli* and *Saccharomyces cereviciae*. The research has shown that allylglycine is inhibitor of glutamatdecarboxylase and an antagonist of α -amino butyric acid. This feature is used in veterinary for provoking convulsions in experimental animals. Allylglycine also inhibits protein synthesis in the brain and nerve endings [9]

Thus, synthetic amino acids are one of the pillars in all spheres of human life. The presence of chiral center in a molecule of non-protein amino acids plays an important role in the compound's display of biological activity (negative or positive). Enantiomers (or diastereomers) of the chiral molecule sometimes show opposite biological activity. So, for example, one enantiomer is physiologically active (inhibitor, activator, etc.), and the other one – is physiologically inactive and shows high toxicity. Therefore, the interest towards the synthesis of optically pure compounds notably grows. Taking into account the significance of chiral unnatural amino acids, the efficient synthesis of these compounds in optically pure forms is one of the most important problems of the past several decades. Nevertheless, as distinct from natural amino acids that are usually obtained by enzymatic and microbial syntheses [11], non-protein amino acids are mainly synthesized by chemical, biocatalytic, catalytic, stoichiometric methods [12,14].

Out of the mentioned methods, one of the prospective and accessible is synthesis of non-protein amino acids with the use of square-planar complexes of nickel ion.

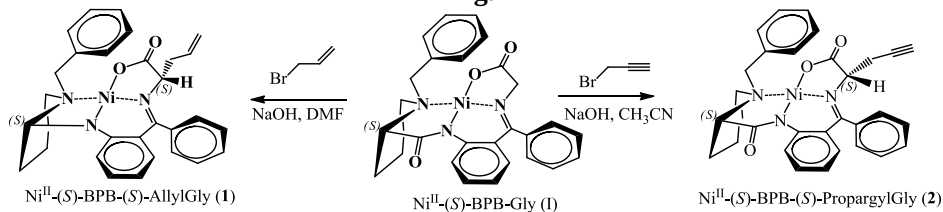
For the past 5 years one of the trends of our research became synthesis of unsaturated enantiomerically enriched amino acids. Ni^{II} -complexes of Schiff base of (S)-allylglycine or (propargylglycine) with chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone (BPB) (Fig. 1) [Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-AllylGly (1) and Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-PropargylGly] were chosen as starting synthons.

Fig. 1



These complexes were obtained according to the earlier developed methods [15,16].

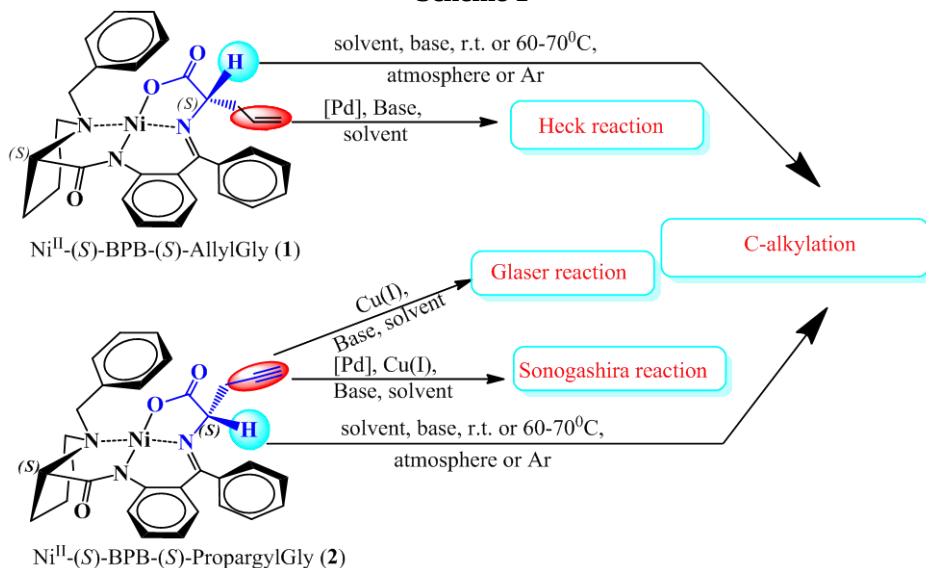
Fig. 2



The research with the use of complexes **1** and **2** were carried out in four directions (Scheme 1):

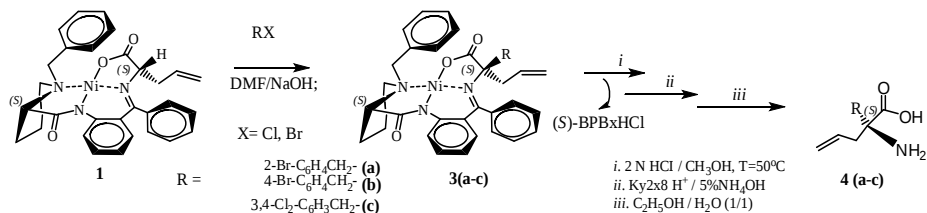
- use of CH-acidity of allylglycine and propargylglycine moieties of these complexes to study the reaction of C-alkylation,
- use of the acetylene bond for the Sonogashira reaction,
- use of the acetylene bond for the Glaser reaction,
- use of the ethylene bond for the Heck reaction.

Scheme 1



Reaction of C-alkylation of allylglycine and propargylglycine moieties of complexes 1 and 2

a) The reaction of C-alkylation of allylglycine moiety of complex 1 (Scheme 2).



To determine optimal reaction conditions for C-alkylation of complex **1** on the example of adding the alkylating agent 4-bromobenzylbromide, various conditions (solvent and base) CH₃CN/KOH, CH₃CN/K₂CO₃, CH₃CN/NaOH, DMF/K₂CO₃, DMF/KOH, DMF/NaOH were studied. The reaction was carried out at both room temperature and upon heating up to 60°C. The alkylation reaction was monitored by TLC [SiO₂, CH₃COOC₂H₅/CH₃COCH₃=5/1] following the disappearance of traces of the initial complex **1** and formation of the diastereomeric mixture of complexes **3** (a-c). The results are given in Table 1.

Table 1

Alkylation of complex 1 by 4-bromobenzylbromide (4-BrBnBr)

No.	4-BrBnBr, (equiv.)	Solvent	Base (equiv.)	Reaction time, min	T ⁰ , °C	Chemical yield %*
1	1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (3)	120	60	<20
2	1.1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (5)	120	20	<20
3	1	CH ₃ CN	KOH(3)	60	60	30
4	1.2	CH ₃ CN	KOH(5)	120	20	35
5	1.2	CH ₃ CN	NaOH(5)	45	20	25
6	1.2	CH ₃ CN	NaOH(3)	45	65	25
7	1.5	DMF	KOH(3)	45	20	40
8	1.2	DMF	NaOH(3)	45	20	50
9	1.2	DMF	NaOH(5)	60	20	75
10	1.2	DMF	NaOH(5)	60	60	63
11	1.2	DMF	NaOH(5)	45	60	40
12	1.2	DMF	NaOH(10)	30	20	35
13	1.2	DMF	K ₂ CO ₃	100	65	<20

As follows from the data of Table 1, the best results by the degree of conversion of the starting complex **1** were fixed in the DMF medium at room temperature and at 5-fold excess of base NaOH. Adding of other alkylating agents to complex **1** was carried out under the same conditions.

Alkylation of complex **1** is a kinetically monitored process and its stereoselectivity is determined by relative rates of *si*- and *re*-attack of the alkylating agent on the intermediate prochiral sp²-carbanion. The ratio of (S,S)- and (S,R)-

diastereomers of alkylated complexes **3(a-c)** was determined by the ^1H NMR analysis of a mixture of diastereomers (before chromatography) by the ratio of the signal integrals of methylene protons of N-benzyl group in the range of 3.60-3.75 and 4.20-4.45 ppm (Table 2).

Table 2

No.	RX	Alkylated complex			Target amino acid		
		Major Diastereomer (S,S)	de, % ^b	Chem. yield, % ^c	Amino acids (S)	ee, % ^d	Chem. yield, % ^e
1	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	3a	94.5/5.5	78	4a	94.86	69
2	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	3b	94.2/5.8	74	4b	96.24	71
3	3,4- Cl ₂ - C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	3c	95.6/4.4	68	4c	95.46	80

A small portion (1g) of the reaction mixture was chromatographed [20x30cm, SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃=3/1], major (S,S)-diastereomers of complexes **3(a-c)** were isolated and characterized by modern methods of physicochemical analyses.

Isolation and purification of the target amino acids **4(a-c)** from the reaction mixture of alkylated complexes **3(a-c)** were carried out by the standard procedure [17,18]. Enantiomeric excess (*ee*) of the isolated amino acids according to the chiral HPLC exceeded 95%.

As a result of the performed investigations the efficient method for the asymmetric synthesis of new enantiomerically enriched analogs of (S)- α -allyl- β -phenylalanine containing halogen atoms in different positions of the phenyl group has been elaborated.

Thus, using this approach we managed to obtain 4 novel, earlier not described in the literature, non-protein unsaturated α -amino acids of (S)-configuration and in 95% asymmetric yield, as well as their intermediate complexes, correspondingly.

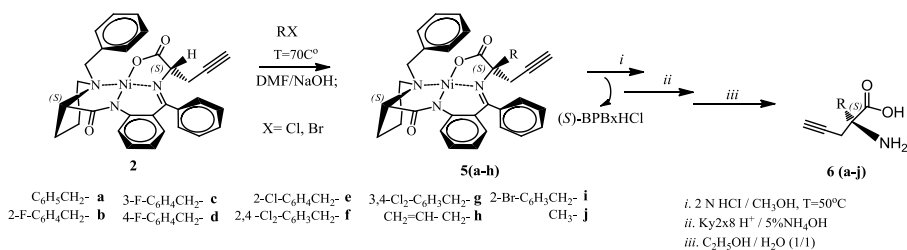
b) The reaction of C-alkylation of amino acid moiety of complex 2 was conducted in DMF/NaOH.

When the reaction of alkylation was carried out in DMF in the presence of NaOH, substitution of α -H-amino acid moiety with the formation of complexes of α -alkyl substituted (S)-propargyl glycines (**5a-j**) was observed for all halogenides.

The major fractions of synthesized complexes (**5a-j**) were chromatographed.

Isolation of the target enantiomerically enriched amino acids (**6(a-j)**) from the major diastereomeric complexes (**5a-j**) was conducted according to a general procedure [17,18].

Scheme 3



The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereomers of alkylation products was evaluated by ^1H NMR analysis of the mixture of diastereomeric complexes (before chromatography) by the ratio of the signal integrals of methylene protons of N-benzylproline moiety in the range of 2.55–4.40 ppm. Besides, the ratio of diastereomeric complexes was additionally verified by chiral HPLC analysis of the mixture of amino acids isomers obtained after acidic decomposition of the mixture of diastereomeric complexes (before chromatography) and ion-exchange demineralization.

The results are given in Table 3.

Table 3

The results of asymmetric C-alkylation of $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-PGly}^{\text{a}}$

No.	RX	Alkylated complex			Target amino acid		
		Major diastereomer	de, % ^b	Chem. yield, % ^c	Amino acids	ee, % ^d	Chem. yield, % ^e
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	5a	72	55	6a	97.5	60
2	$2\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	5b	70	52	6b	95.5	64
3	$3\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	5c	68	62	6c	96.5	71
4	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	5d	76	67	6d	95.0	64
5	$2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	5e	73	58	6e	96.4	64
6	$2,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Cl}$	5f	69	68	6f	97.8	64
7	$3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Cl}$	5g	71	60	6g	95.3	64
8	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-Br}$	5h	75	55	6h	96.4	59
9	$2\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	5i	90	60	6i	96.4	57
10	CH_3I	5j	84	45	6j	95	62

^a – reaction conditions: DMF/NaOH, 70°C .

^b – de-determined by NMR

^c – chemical yield of diastereomeric complexes at the stage of alkylation

^d – determined by the method of chiral HPLC of the amino acid obtained after decomposition of the mixture of diastereomeric complexes and ion-exchange demineralization

^e – chemical yield of the isolated amino acid (calculated based on complex 5(a-j)).

The target α -alkyl substituted propargylglycines **6(a-j)** were isolated from the diastereomeric mixtures of alkylated complexes according to the standard procedure and crystallized from aqueous alcoholic solutions. The structures and absolute configuration of synthesized amino acids were established by physicochemical methods.

*The absolute configuration of α -carbon atom of the amino acid moiety of the afore-mentioned complexes was determined by the method of polarimetric measuring as it was done earlier for the similarly constructed complexes of other amino acids [17,18]. The positive sign of the optical rotation of major diastereomers of complexes **3(a-c)** and **5(a-j)** with larger values of **R_f** on silica gel at the wave length of 589 nm prove (S)-absolute configuration of α -carbon atom of their amino acid moieties ((S,S)-diastereomers).*

The structure and absolute configuration of the synthesized new amino acids were identified by modern methods of physicochemical analysis [19,20].

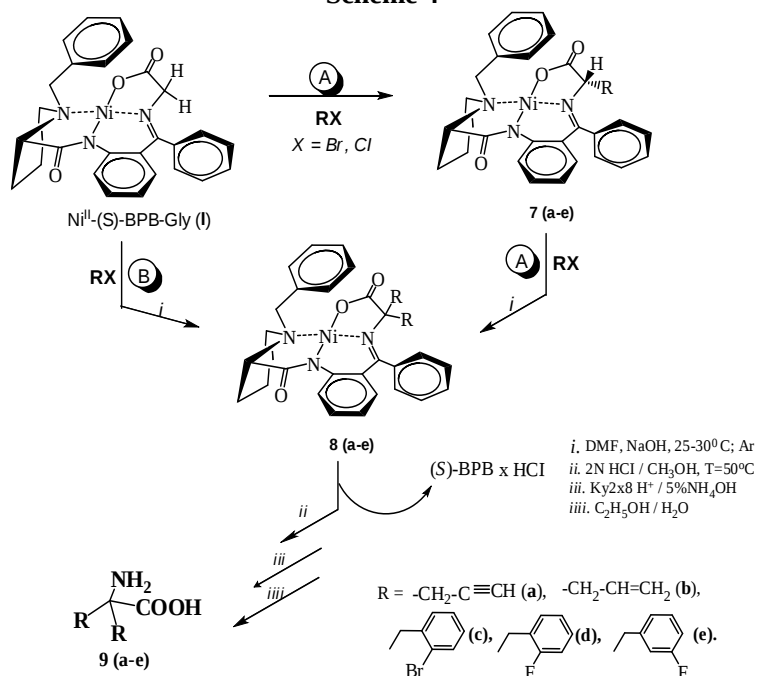
Thus, using this approach we managed to obtain 10 novel, earlier not described in the literature, non-protein unsaturated α -amino acids of (S)-configuration and in 96% asymmetric yield, as well as their intermediate complexes, correspondingly.

c) Synthesis of achiral α,α -disubstituted glycine analogs

This direction was of interest to us because the presence of acetylene, allyl and aromatic groups in the side-chain radical of the synthesized compounds allows to use them as the starting synthons in the Suzuki, Heck, Sonogashira reactions for producing more complex unsaturated amino acids.

This section is devoted to the synthesis of complexes containing in α -position propargyl, allyl, 2-bromobenzyl, 2-fluorobenzyl and 3-fluorobenzyl groups via *bis*-alkylation of the glycine moiety in the Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary (S)-BPB (Scheme 4). To obtain achiral *bis*-alkylated glycine derivatives, the reactions of both stepwise monoalkylation of amino acid moiety of complexes **1** and **7(a-e)** (path **A**), and direct *bis*-alkylation of glycine moiety of complex **I** (path **B**) were studied.

Scheme 4



Complexes **8(a-e)** were obtained from complex **I** according to the previously developed method [14]. As alkylating agents propargylbromide (**a**), allylbromide (**b**), 2-bromobenzyl-bromide (**c**), 2-fluorobenzylchloride (**d**) and 3-fluorobenzylbromide (**e**) were used.

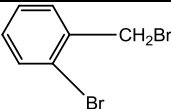
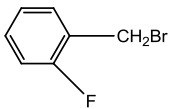
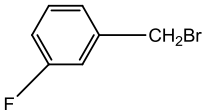
Alkylation reactions were tested in DMF/KOH, DMF/NaOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$, THF/NaOH and $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$ media at both room temperature and upon heating up to 55°C . To determine optimal conditions for alkylation, on the example of the condensation reaction of propargylbromide (**a**) to complex **I**, various stoichiometric ratios of substrate, alkylating reagent and base were investigated. Studies have shown that the optimum conditions for the alkylation reaction of complex **I** are the following: DMF as a medium, NaOH as a base, room temperature, the ratio of complex **I**/base/ alkylating agent = 1/3/1.5.

The alkylation reaction was monitored by TLC [SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COCH}_3=3/1$]. For quantitative evaluation of the alkylation reaction TLC data were used. The highest chemical yields, shown by some of compounds, were determined by the number of alkylated complexes isolated after crystallization from methanol.

Quantitative characteristics of C-alkylation reaction of the amino acid moiety of complexes **I** and **7(a-e)** are presented in Table 4.

Table 4

**Results of complexes alkylation by various alkylhalogenides in DMF
in the presence of NaOH at room temperature***

No.	Alkylhalogenide	Chem. yield of bis-alkylated complexes (%)		
		Bis-alkylated complexes	Path A **	Path B
1	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$ (<i>a</i>)	8a	83 (92)	45
2	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ (<i>b</i>)	8b	80 (89)	48
3	 (<i>c</i>)	8c	73 (82)	44
4	 (<i>d</i>)	8d	68 (76)	46
5	 (<i>e</i>)	8e	72 (84)	48

*chemical yield of bis-alkylated complexes based on the starting number of glycine complex **I**;

in brackets – chemical yield of bis-alkylated complexes **8(a-e) after crystallization based on the number of complexes **7(a-e)** (path A, stage 2).

Both stepwise alkylation of the amino acid moiety of complexes **I** and **7(a-e)** (path A), and direct bis-alkylation of complex **I** (path B) were carried out under specially selected optimal conditions for alkylation reactions, however, in case of direct bis-alkylation of glycine complex the alkylating agent and base were taken in relatively double excess.

Practically for all alkylating agents bis-alkylation of glycine complex **I** proceeds more quantitatively with the use of a method of two-stage stepwise alkylation (path A) than with immediate bis-alkylation of glycine complex (path B). In case of using a method of direct bis-alkylation of the glycine moiety of complex **I**, about 30% of less mobile on the SiO₂ sideline fraction is formed with not typical for these complexes dark color (oxidation products). The similar was also observed earlier while studying the reaction of bis-alkylation of complex **I** by methyl iodide [22]. The main α,α -dialkyl substituted complexes **8(a-e)** were isolated from the reaction mixture by crystallization from methanol. With the purpose to isolate target α,α -bis-alkylated glycine analogs, preparative experiments using the method of two-stage stepwise alkylation (path A) were carried out and samples of complexes **8(a-e)** were obtained. Decomposition of complexes **8(a-e)** and isolation of target α,α -dialkyl substituted glycine derivatives **9(a-e)** were conducted by the standard procedure [17,18].

The structures of synthesized new achiral complexes as well as of achiral glycine analogs were determined by modern methods of physicochemical analysis [23].

Sonogashira reaction

In case of the Sonogashira, Heck and Glaser reactions, the objective of the research was use of the unsaturated bond with its directed modification to obtain non-protein amino acids of a new generation, containing substituents added immediately to the unsaturated bond.

We have also studied arylation of acetylene group of propargylglycine moiety of complex **2** using the Sonogashira reaction (Scheme 5). Bromobenzene was used as an arylating agent, and various phosphorus Pd-complexes were tested as catalysts. The arylation reaction was studied in different media. The results are given in Table 5.

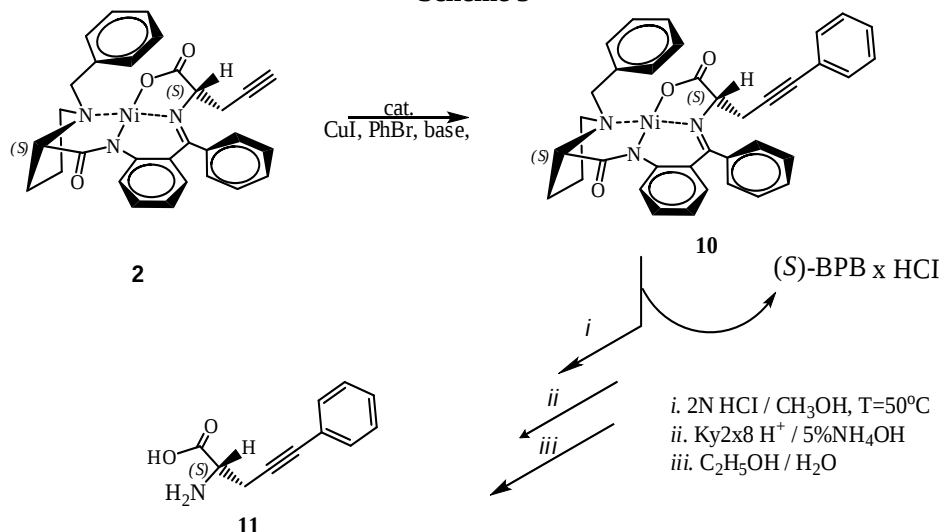
Table 5

Optimization of conditions of the Sonogashira reaction

No.	Catalyst	Co-catalyst	Solvent	Base	T°,C	Chem. yield, % ^{e a}
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5 mol%	CuI 10 mol%	1,4-Dioxane	DIPA	90	46
2	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	CuI 10 mol%	DMF	DIPA	90	64
3	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	CuI 10 mol%	THF	DIPA	60	58
4	Pd(PPh₃)₄ 5 mol%	CuI 10 mol%	1,4-Dioxane	DIPA	90	70
5	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	CuI 10 mol%	CH ₃ CN	DIPA	90	59
6	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	CuI 10 mol%	1,4-Dioxane	Et ₃ N	90	45
7	Pd(PPh ₃) ₄ 2.5 mol%	CuI 5 mol%	1,4-Dioxane	DIPA	90	40
8	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	CuI 5 mol%	1,4-Dioxane	DIPA	90	57

Conditions: *i*: **1** (0.25 mmol), Pd(PPh₃)₄(5 mol%), CuI(10 mol%), PhBr (0.21 mmol), DIPA (0.5 mL), 1,4-Dioxane (1 mL), 90°C, 6 h.

Scheme 5



As follows from the Table, maximum 70% chemical yield was registered in the case of catalysts 5 mol% Pd(PPh₃)₄ and 10 mol% CuI, base DIPA (diisopropylamide) in 1,4-dioxan (exp. 4). The reaction was carried out in the argon stream at 90°C.

The target arylated (S)-2-amino-5-phenylpent-4-ynoic amino acid **13** was isolated from the reaction mixture by the general procedure. It was obtained in 85% chemical and 97% enantiomeric yields and its physicochemical parameters were in full agreement with the literature data.

Based on the obtained data, a number of aryl bromides were tested in the Sonogashira reaction (Scheme 6, Table 6):

Table 6

No.	Product-complex	Ar	The reaction duration, h	Chem. yield, %
1	12a	4-C ₆ H ₄ CH ₃	3.0	67
2	12b	3-C ₆ H ₄ CH ₃	3.0	71
3	12c	2-C ₆ H ₄ CH ₃	3.0	46
4	12d	napht-1-yl	4.5	68
5	12e	thiophen-2-yl	3.5	78
6	12f	4- C ₆ H ₄ F	3.0	71
7	12g	4- C ₆ H ₄ Cl	3.0	72
8	12h	4- C ₆ H ₄ CF ₃	3.0	76
9	12i	3- C ₆ H ₄ OCH ₃	3.5	67
10	12j	4- C ₆ H ₄ NO ₂	3.0	7

Conditions: **2** (1.0 eq.), ArBr (1.2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CuI (10 mol%), HNiPr₂ (1 ml/0.25 mmol), 1,4-dioxane (1 ml/0.25 mmol).

[illegible]

Heck reaction

Scheme 7

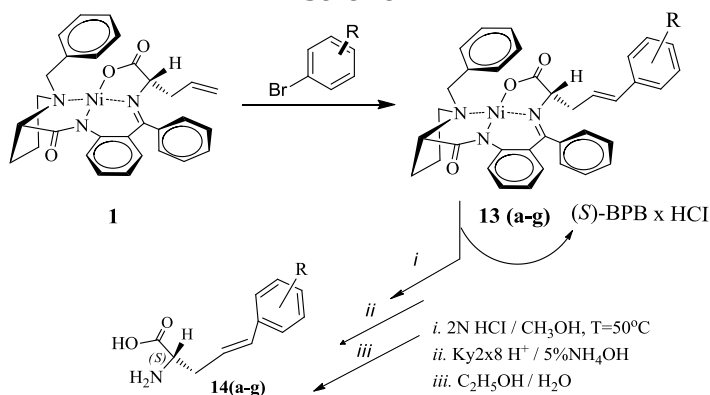


Table 7

No.	Complex-product		Chemical Yield, %	Amino Acid		Chemical yield, %
1	13a		82		14a	65
2	13b		27		14b	92
3	13c		29		14c	83
4	13d		85		14d	97
5	13e		45		14e	98
6	13f		69		14f	88
7	13g		75		14g	91

Condition: **1** (1.0 eq.), ArBr (1.2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), HNiPr₂ (1 ml/0.25 mmol **1**), 1,4-dioxane (1 ml/0.25 mmol **1**), reaction duration 48 h

The reaction was carried out in the argon stream at 90⁰ C with 5 mol% of Pd(PPh₃)₄ in 1,4-dioxane. The duration of reaction was 48 h.

Thus, using this approach we succeeded to produce 7 novel, earlier not described in the literature non-protein unsaturated α -amino acids of (S)-configuration, as well as their intermediate complexes in quantitative chemical yields.

Glaser reaction

In this section we outline study of the Glaser reaction. Initially, the reaction of hetero-coupling of complex 2 with allylbromide was investigated. The reaction was tested at room temperature in DMF/NaOH, CH₃CN/NaOH and CH₃CN/K₂CO₃ media. The best results were obtained with CH₃CN/K₂CO₃ (Table 8, Scheme 8).

Table 8

Testing of the Glaser hetero-coupling reaction of complex 2 and allylbromide at room temperature

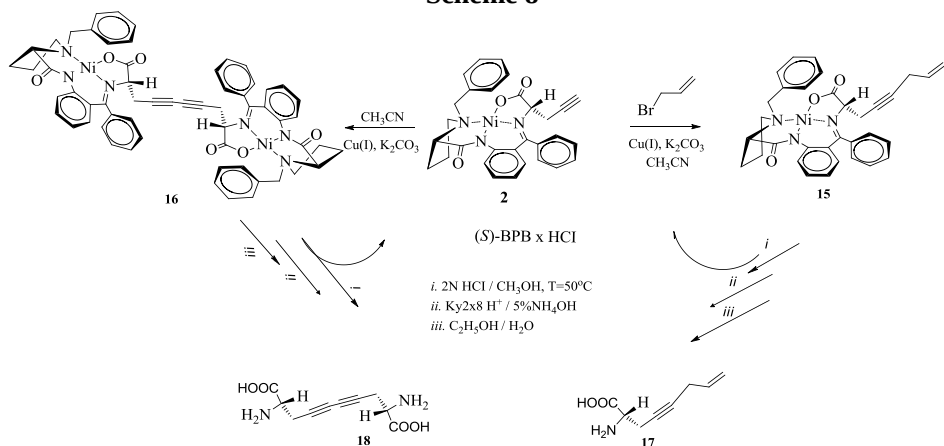
№	Solvent/ base	Time, min	de, % ^a	Chem. yield, % ^b
1	DMF/NaOH	300	–	20
2	CH ₃ CN/NaOH	140	62.32	55
3	CH ₃ CN/K ₂ CO ₃	45	74.30	74

a – determined by the method of HPLC analysis of the amino acid produced after decomposition of a mixture of diastereomeric complexes and ion-exchange demineralization;

b–the total chemical yield of diastereomeric complexes at the stage of hetero-coupling.

After decomposition of a diastereomeric mixture of product **15** by 2N HCl solution, the target amino acid was isolated from hydrolisate by the standard procedure [17-18] using ion-exchange resin Ku-2x8 and crystallization from water-alcoholic solutions. A new enantiomerically enriched non-protein amino acid - (S)-2-aminoocta-7-en-4-yneic acid (**17**) was obtained in >71% chemical yield (calculated based on the mixture of addition products) and optical purity 98.5% (according to HPLC analysis data).

Scheme 8



Oxidative demineralization of Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PGly **2** complex was carried out in CH₃CN/K₂CO₃ medium in the presence of CuCl catalyst (Scheme 8). The diastereomeric excess (*de*) of the obtained complex **16** determined by NMR was 98% [25].

Thus, our team has succeeded in synthesis of more than 30 novel, previously not described in the literature, unsaturated non-protein amino acids and their intermediate complexes, correspondingly. Among the new synthetic amino acids inhibitors of some enzymes including inhibitors of serine proteases and metalloproteases were also revealed.

Thus, using this approach we managed to produce 4 novel earlier not described in the literature non-protein unsaturated α-amino acids of (S)-configuration in 95% asymmetric yield as well as their intermediate complexes, correspondingly. The significance of this approach is enhanced by the fact that the replacement of the initial synthon of (S)-configuration by the (R)-configuration makes it possible to produce the same unsaturated α-amino acids but already of (R)-configuration.

This work was supported in part by the RA MES State Committee of Science and Russian Foundation for Basic Research (RF) in the frames of the joint research projects SCS 15RF-035 as well as by the RA MES State Committee of Science, in the frames of the research project №15T-1D260.

This work was awarded the State Award 2015 of the Republic of Armenia in the sphere of exact and natural sciences.

ԶՆԱԳԵՅԱԾ ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵՐ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ ՆԻՆԳ-ՏԱՐԻՆԵՐԻ ԶԵՌՔԵՐՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. ՍԱՐԳՅԱՆ, ՅՈՒ. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ, Պ. ԼԱՆԳԵՐ,
Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՅԱՆ և Զ. Զ. ՄԱՐԴԻՅԱՆ

Վերջին 5 տարիներին մեր հետազոտությունների ուղղություններից մեկն է դարձել հազվեցած կապեր պարունակող էնանթիոմերապես հարստացված ամինաթթուների սինթեզը: Ներկայացված հոդվածը նվիրված է այդ ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզին □

Որպես ելային սինտոններ ընտրվել են (S)-ալիլգլիցինի կամ (S)-պրոպարգիլգլիցինի և քիրալային օժանդակ ռեագենտ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի (BPB) Շիֆի հիմքի առաջացրած NiII կոմպլեքսները [NiII-(S)-BPB-(S)-AllylGly և NiII-(S)-BPB-(S)-PropargylGly]:

NiII-(S)-BPB-(S)-AllylGly և NiII-(S)-BPB-(S)-PropargylGly կոմպլեքսների կիրառմամբ հետազոտությունները տարվել են չորս ուղղություններով՝

- կոմպլեքսների ալիլգլիցինային և պրոպարգիլգլիցինային ֆրագմենտների CH-թիթլայնությունների կիրառումը C-ալկիլման ռեակցիաների հետազոտման համար,
- ացետիլենային կապի կիրառումը Սոնոգաշիրայի ռեակցիայում,
- ացետիլենային կապի կիրառումը Գլայզերի ռեակցիայում,
- էթիլենային կապի կիրառումը Հեկի ռեակցիայում:

Այսպիսով, օգտագործելով այս մոտեցումը, մեզ հաջողվել է ստանալ ավելի քան 20 նոր, նախկինում զրականություն մեջ չնկարագրված, չհագեցած կապիր պարունակող (S)-կոնֆիգուրացիայի α-ամինաթիթոններ բարձր ասիմետրիկ ելքերով, ինչպես նաև դրանց համապատասխան միջանկյալ կոմպլեքսները:

ДОСТИЖЕНИЯ ПЯТИ ЛЕТ В ОБЛАСТИ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА НЕНАСЫЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

А. С. САГИЯН^{а,б}, Ю. Н. БЕЛОКОНЬ^в, П. ЛАНГЕР^г,
А. Ф. МКРТЧЯН^{а,б} и З. З. МАРДИЯН^а

^аНаучно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН РА

Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (+37410) 654180, E-mail: saghyan@netsys.am

^бЕреванский государственный университет, Институт фармации

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

^в Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28

^г Университет Ростoka, Институт химии

Германия, 18059, Росток, ул. А.Эйнштейна, 3а

В последние пять лет одним из направлений наших исследований стал синтез ненасыщенных энантиомерно обогащенных аминокислот. Данная статья посвящена синтезу выше отмеченных α-аминокислот, основанному на использовании Ni^{II}-комплексов основания Шиффа аминокислот с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) в различных именных реакциях. В качестве исходного синтона были выбраны Ni^{II}-комплексы основания Шиффа (S)-аллилглицина или (пропаргилглицина) и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона (BPB) [Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-AllylGly и Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PropargylGly].

Исследования с использованием комплексов Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-AllylGly и Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PropargylGly проводились по четырем направлениям□

- использования СН-кислотности аллилглицинового и пропаргилглицинового фрагментов этих комплексов для исследования реакции C-алкилирования,
- использование ацетиленовой связи для реакции Соногашеры,
- использование ацетиленовой связи для реакции Глазера,

- использование этиленовой связи для реакции Некк-а.

Таким образом, используя данный подход, нам удалось получить более 20 новых, ранее не описанных в литературе ненасыщенных α -аминокислот (S)-конфигурации с высоким асимметрическим выходом.

REFERENCES

- [1] Singh P., Kumar S. L., Samanta K., Panda G. // *Tetrahedron*, 2017 (accepted).
- [2] Friedman M. // *Chemistry & Biodiversity*, 2010, v. 7, p. 1491.
- [3] Friedman M., Levin C.E. // *Amino Acids*, 2012, v. 42, p. 1553.
- [4] Ma J.S. // *Chim. Oggi*, 2003, v. 21, p. 65.
- [5] Ojima I., Lin S., Wang T. // *Curr. Med. Chem.*, 1999, v. 6, p. 927.
- [6] Jiang L. J., Chen X., Feng J., Wu Q., Zhu D. // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2014, v. 100, p. 32.
- [7] Fanelli R., Julien L.J., René A., Martinez J., Cavellier F. // *Amino Acids*, 2015, v. 47, p. 1107.
- [8] Kaiser J., Kinderman S.S., Esseveldt B.C.J., Delft F.L., Schoemaker H.E., Blaauw R.H., Rutjes F.T. // *Org. Biomol. Chem.*, 2006, v. 3, p. 3435.
- [9] Мкртчян А.Ф., Мардянян З.З., Карапетян А.Ж., Погосян А.С., Петросян С.Г., Симонян А.М., Цатурян А.О., Сагиян А.С. // *Хим. ж. Армении*, 2015, т. 68, №3, с. 403.
- [10] Berkheij M. // *Dissertation*, 2008, chapter 1.
- [11] Leuchtenberger W., Huthmacher K., Drauz K. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2005, v. 69, p. 1.
- [12] Höhne M., Bornscheuer U.T. // *ChemCatChem*, 2009, v. 1, p. 42.
- [13] Weiner B., Szymanski W., Janssen D.B., Minnaard A.J., Feringa B.L. // *Chem. Soc. Rev.*, 2010, v. 39, p. 1656.
- [14] Saghyan A.S., Langer P. // *Wiley-VCH*, 2016.
- [15] Сагиян А.С., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Мкртчян Г.М., Лангер П. // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, №4, с. 588.
- [16] Мардянян З.З. // *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, №4, с. 486.
- [17] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov B.I., Belikov V.M. // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, №17, p.5507.
- [18] Belokon Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, v. 1990, issue 8, p. 2301.
- [19] Сагиян А.С., Едоян Д.А., Мкртчян А.Ф., Овсепян Г.Ц., Цатурян Г.Ц., Цатурян А.О., Лангер П. // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, №1, с. 67.
- [20] Saghyan A.S., Mkrtychyan A.F., Karapetyan A.J., Mardiyan Z.Z., Hayriyan L.A., Simonyan H.M. // *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 2016, v. 7, p. 413.
- [21] Saghyan A.S., Langer P. / *Asymmetric synthesis of non-proteinogenic amino acids*, ISBN: 978-3-527-34041-5; 2016, 376 page, Wiley-VCH.
- [22] Mkrtychyan A.F., Mardiyan Z.Z., Karapetyan A.Zh., Poghosyan A.S., Petrosyan S.G., Tsaturyan A.O., Saghyan A.S. // *Chemical Journal of Armenia*, 2015, v. 68, p. 403.
- [23] Мардянян З.З. // *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, №4, с. 486.
- [24] Parpart S., Petrosyan A., Shah A., Adewale A., Peter Ehlers, Grigoryan T., Mkrtychyan A.F., Mardiyan Z.Z., Karapetyan A.J., Tsaturyan A.H., Saghyan A.S., Iqbal J., Langer P. *RSC Adv.*, 2015, v. 5, p. 107400.
- [25] Сагиян А.С., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Мкртчян Г.М., Лангер П. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, №4, с. 588.

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ
ЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ α -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ,
СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИАЗОЛЬНЫЕ ГРУППЫ
В БОКОВОМ РАДИКАЛЕ**

**А. С. САГИЯН^{а,б}, Л. Ю. СААКЯН^{а,б}, А. М. СИМОНЯН^{а,б}, С. Г. ПЕТРОСЯН^{а,б},
А. Ф. МКРТЧЯН^{а,б}, М. А. САМВЕЛЯН^а, Т. В. КОЧИКЯН^а и П. ЛАНГЕР^в**

^а Ереванский государственный университет
Институт фармации

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (+37460) 710410 E-mail: lusine_sahakyan@ysu.am

^б Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения
Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (+37410) 654180

^в Университет Востока, Институт катализа
Германия, 18059, Росток, ул. Альберта Эйнштейна, 29а

Поступило 25 I 2017

Разработан метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных β -гетероциклически замещенных производных (2S, 3S)-*allo*- α -аминомасляной кислоты, содержащих 5-тиоксо-1,2,4-триазольные группы с различными заместителями в положениях 3 и 4 путем присоединения соответствующих нуклеофилов триазольного ряда к C=C связи (E)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты в Ni^{II}-комплексах их основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном, с последующим разложением смеси диастереомерных комплексов и выделением целевых аминокислот. Энантиомерный избыток (ee) выделенных гетероциклически замещенных аналогов (2S, 3S)-*allo*- α -аминомасляной кислоты превышает 97%.

Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 18.

Прогресс в фармацевтической промышленности характеризуется непрерывным поиском и созданием новых химических молекул с эффективными и более совершенными биодинамическими свойствами. За последние годы, после установления энантиоспецифичного характера взаимодействия между рецептором и лекарством, значительно возрос интерес к хиральным лекарственным средствам. К числу подобных сое-

динений относятся также энантиомерно чистые α -аминокислоты, молекулы которых биосовместимы с натуральными лигандами и появление цитотоксичности при их применении менее вероятно [1].

С другой стороны, в ряду биологически активных соединений особый интерес представляют препараты на основе 1,2,4-триазолов. В настоящее время существует ряд известных препаратов, содержащих в структуре триазольные фрагменты, в частности, анастрозол, ризатриптан, нефазодон, ворозол, рибавирин, флуконазол, летрозол, униконазол и др. [2]. Несомненно, интересную биологическую активность могут проявлять производные α -аминомасляной кислоты с содержанием в боковом радикале триазольных заместителей, которые могут обладать физиологической активностью за счет как гетероцикла, так и аминокислоты [3]. Интерес к подобным соединениям обусловлен также наличием в их структуре второго хирального центра, что делает возможным получение стереоизомеров с новыми физиологическими свойствами.

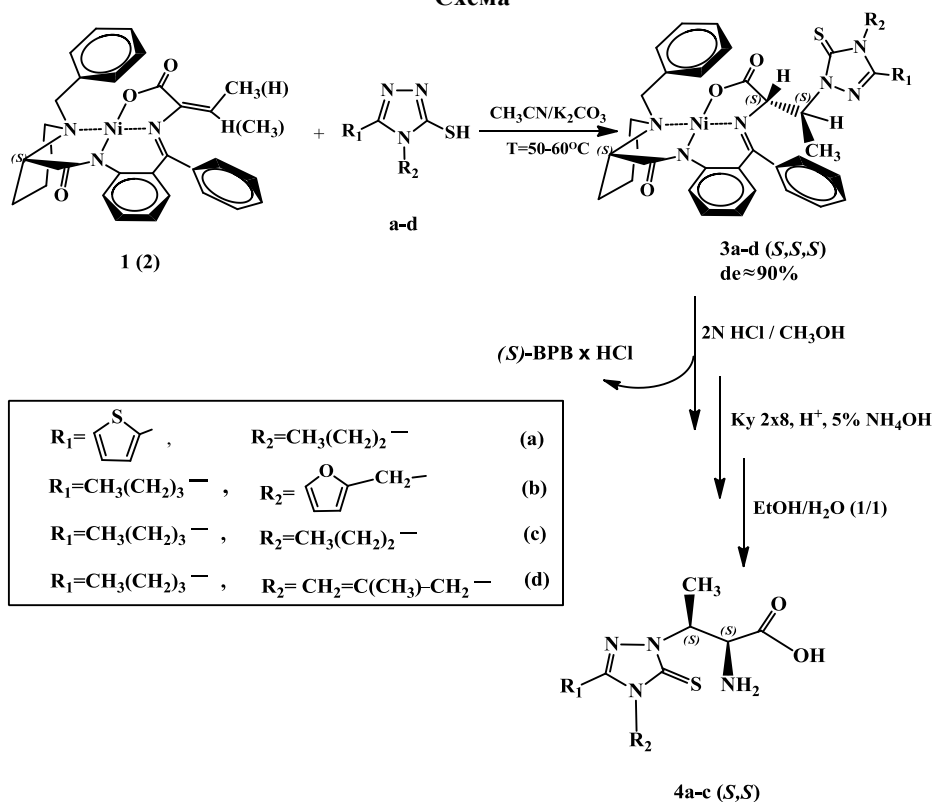
Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных аналогов (S)-аланина, содержащих в боковом радикале различные алифатически и ароматически замещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазольные группы [4-8]. Были синтезированы также 1,2,4-триазолсодержащие гетероциклически замещенные производные (2S, 3S)-*allo*- α -аминомасляной кислоты, содержащие в положениях 3 и 4 триазольного цикла аллильную и фенильную группы [9-11].

По ранее разработанной методике в настоящей работе были синтезированы новые β -гетероциклически замещенные аналоги α -аминомасляной кислоты с содержанием в положениях 3 и 4 1,2,4-триазольного цикла тиофен-2-ил-, пропил-, фуран-2-илметил- и бутильные заместители.

Для этого осуществили асимметрическое присоединение по Михаэлю соответствующих дизамещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазолов к электрофильной C=C связи остатка дегидроаминокислоты в плоскоквадратных Ni^{II} -комплексах их основания Шиффа дегидроаминомасляной кислоты с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном — Ni^{II} -(S)-BPB-(E)- Δ -Aba (**1**) и Ni^{II} -(S)-BPB-(Z)- Δ -Aba (**2**). Комплексы **1** и **2** были синтезированы согласно [12].

Присоединение замещенных триазолов **a-d** к C=C связи дегидроаминокислотного остатка комплексов **1** и **2** успешно протекает в среде CH_3CN и безводного K_2CO_3 при температуре 50-60°C (см. схему). Реакция присоединения исследовалась также в средах ДМФА, ТГФ, в присутствии NaOH, KOH и Na_2CO_3 в качестве основания. Однако наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по степени конверсии исходного количества дегидроаминомасляной кислоты наблюдались в среде CH_3CN/K_2CO_3 (безводный).

Схема



За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1) по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2**. Основные диастереоизомеры продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим значением R_f на SiO_2 (комплексы **3a-d**) были хроматографированы [SiO_2 , 30×40 см, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)], их строения и абсолютные конфигурации установлены современными методами спектрального анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм , как это было сделано ранее для других аналогично построенных комплексов аминокислот [13]. Положительное значение оптического вращения основных диастереомерных комплексов **3a-d** в этой области свидетельствует об (S) -абсолютной конфигурации α -углеродного атома их аминокислотных остатков [(S,S,S)-диастереомеры].

Абсолютную конфигурацию β -углеродного атома фрагмента α -аминомасляной кислоты комплексов определяли методом ЯМР ^1H по значениям химических сдвигов сигналов их β -метильных протонов. Как было показано ранее на примере аналогично построенных комплексов других β -замещенных производных α -аминомасляной кислоты (О-метилтреони-

на, О-этилтреонина и т.д.) [14], в случае (2*S*,3*S*)-*allo*-абсолютной конфигурации аминокислотного остатка химический сдвиг сигналов протонов CH₃ группы располагается в относительно сильных полях, а в случае (2*S*,3*R*)-*threo*-конфигурации — в слабых полях. Аналогичное расположение химических сдвигов сигналов β-метильных протонов аминокислотного остатка было обнаружено также в спектрах ЯМР ¹H синтезированных диастереомерных комплексов **3a-d**, откуда следует, что фрагмент α-аминомасляной кислоты основных диастереоизомеров продуктов присоединения (комплексы **3a-d**) содержит (S)-β-углеродный атом и имеет (2*S*,3*S*)-*allo*-абсолютную конфигурацию. Такое различие в химических сдвигах β-метильных протонов диастереоизомеров объясняется пространственным расположением CH₃ группы α-аминомасляного остатка в координационной сфере центрального иона металла. Сдвиг сигналов метильных протонов в сторону слабых полей в спектрах ЯМР ¹H, по-видимому, является следствием влияния магнитной анизотропии иона Ni²⁺, расположенного непосредственно над CH₃ группой аминокислотного остатка в случае его (2*S*,3*R*)-*threo*-абсолютной конфигурации (рис. 1).

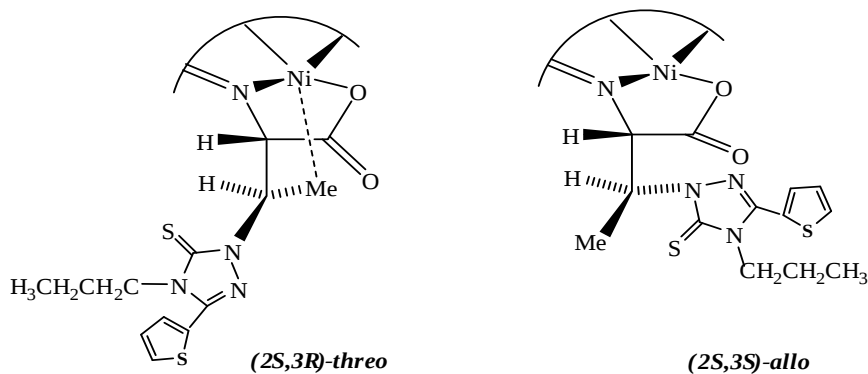


Рис. 1. Пространственное расположение боковой группы аминокислотного остатка диастереоизомеров комплекса **3a**.

Диастереоселективность реакции присоединения нуклеофилов **a-d** к комплексам **1** и **2** была оценена методами ТСХ и ЯМР ¹H (по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильного остатка диастереомерных комплексов в интервале 3.55-3.70 и 4.35-4.44 р.р.м.).

Для реакции присоединения нуклеофила **b** к комплексу **1** удалось определить также энантиомерный избыток целевой аминокислоты **4b** методом хирального ВЭЖХ анализа выделенной смеси (до кристаллизации). Результаты приведены в таблице.

Результаты нуклеофильного присоединения замещенных триазолов (а-d) к хиральному комплексу 1 в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 50-60°C

№	Нуклеофил	Соотношение, % **			Время, ч	Химический выход, %***
		(S,S,S)	(S,R,S)	(S,S,R)		
1	3-(тиофен-2-ил)-4-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол (а)	95.4	2.6	2.0	8	95
2	3-бутил-4-(фуран-1-ил-метил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол (b)*	95.2 (94.18)	1.9 (2.37)	2.9 (3.45)	7	97
3	3-бутил-4-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол (с)	94.2	2.4	3.4	7,5	97
4	3-бутил-4-(2-метил-аллил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол (d)	96.5	1.8	1.7	7,5	95

* — в скобках соотношение диастереомеров на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислоты, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации аминокислоты; ** — соотношение диастереомеров на основании данных ЯМР ^1H ; *** — химический выход смеси диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения по данным ТСХ.

Одновременно была исследована реакционная способность отдельных комплексов (Е)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты (**1** и **2**) в реакциях нуклеофильного присоединения с использованием в качестве нуклеофила **b**. Полученные данные свидетельствуют о том, что присоединение количественно происходит только в случае использования комплекса (Е)-дегидроаминомасляной кислоты (**1**). При использовании комплекса (Z)-дегидроаминомасляной кислоты (**2**) присоединение нуклеофила происходит очень медленно (~10% в течение 30 дней). Это обусловлено стерическими факторами. Как было показано ранее [15,16], в подобных системах присоединение к аминокислотному остатку предпочтительно происходит со *si* стороны плоскости основания Шиффа, т. к. ее *re* сторона экранирована фенильной группой N-бензилпропионового остатка. В случае присоединения 3,4-дизамещенных триазолов к $\text{C}=\text{C}$ связи комплекса (Z)-дегидроаминомасляной кислоты (**2**) *si* сторона плоскости основания Шиффа дополнительно экранирована метильной группой дегидроаминомасляного фрагмента (рис. 2б); такое экранирование отсутствует в случае присоединения нуклеофилов к комплексу (Е)-дегидроаминомасляной кислоты (**1**) (рис. 2а).

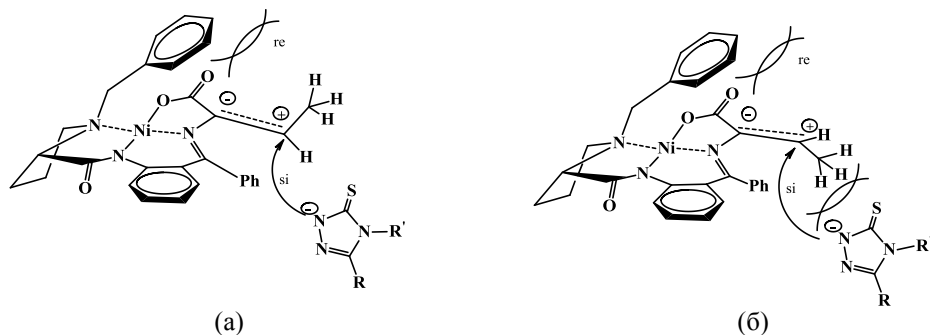


Рис. 2. Пространственное затруднение при присоединении нуклеофилов к комплексам 1(а) и 2(б).

Выделение целевых аминокислот из смеси диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [17]. Для этого реакционная смесь непосредственно была разложена обработкой 2*N* HCl при температуре 45–50°C (схема). Из гидролизатов целевые аминокислоты были деминерализированы с использованием катионита Ку-2х8 в H⁺-форме (элюент 5% NH₄OH) и перекристаллизированы из водных растворов этанола. В чистом кристаллическом виде удалось получить только аминокислоты **4а-с**. Аминокислотная смесь, выделенная из гидролизата кислотного разложения комплекса **3d**, получилась маслообразного вида, из которого выделить индивидуально чистую кристаллическую аминокислоту **4d** не удалось.

Получены новые оптически активные гетероциклически замещенные производные (S)-аминомасляной кислоты — (2*S*, 3*S*)-β-[3-(тиофен-2-ил)-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аминомасляная кислота (**4а**), (2*S*, 3*S*)-β-[3-бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аминомасляная кислота (**4b**) и (2*S*, 3*S*)-β-[3-бутил-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аминомасляная кислота (**4с**), с химическими выходами 31.85, 45 и 35%, соответственно (в расчете на исходное количество комплекса **1**). Энантиомерная чистота (*ee*) аминокислоты **4b**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, составляет 98%. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (S)-BPB регенерируется с количественным химическим выходом и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота "Reanal" (Будапешт), силикагель L-40/100μ "Chemapol Praha" (Прага), ионообменная смола Ку-2х8, Na₂CO₃, NaOH, KOH K₂CO₃, ДМФА, ТГФ, CH₃OH, CHCl₃, (CH₃)₂CO, C₂H₅OH, CH₃CN, HCl, NH₄OH «Реахим». Дзамещенные 5-тиоксо-1,2,4-

триазолы (**a-d**) были синтезированы на кафедре органической химии ЕГУ. Все использованные растворители очищали согласно [18]. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C снимали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц), оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341". Хиральный ВЭЖХ анализ аминокислот проводили на приборе "Waters separations module 2690" с колонкой "Диасфер-110-Chirasil-E" (6,0 мкм, 4.0×250 мм), с использованием градиентного метода, в течение 40 мин, применяли подвижную фазу метанол и воду с pH 3.0 (хлорная кислота), использовали УФ-детектор при 254 нм.

Присоединение нуклеофилов a-d к двойной связи комплекса 1. К раствору 2.62 г (0,005 моля) комплекса **1** в 20 мл CH_3CN добавляли 1.38 г (0.01 моля) K_2CO_3 и 0.0075 моля нуклеофила (1.6875 г **a**, 1.777 г **b**, 1.4925 г **c** или 1.5825 г **d**, соответственно). Смесь перемешивали при температуре 50-60°C. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами продуктов присоединения (комплексов **3a-d**). Затем реакционную смесь отфильтровали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упарили досуха под вакуумом. Небольшую часть смеси (~0.05 г) хроматографировали на SiO_2 [20×30 см, CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)], получили диастереомерно чистые комплексы **3a-d** и исследовали их структуру и абсолютную конфигурацию физико-химическими методами анализа. Основную часть диастереомерной смеси комплексов **3a-d** подвергали кислотному разложению с целью выделения целевых аминокислот (см. ниже).

Комплекс 3a: т.пл. = 247-250°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +878.0^\circ$ (с 0.11, MeOH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$), δ , м.д., Гц: 1.05 (3H, т, $J=7.4$, CH_3); 1.36 (3H, д, $J=7.1$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.55-1.67 (1H, м) и 1.83-2.07 (3H, м); 2.24-2.39 (1H, м) и 2.49-2.65 (2H, м); 3.33 (1H, дд, $J=9.9$, 6.0, $\alpha\text{-H Pro}$); 3.30-3.39 (1H, м); 3.56 (1H, д, $J=12.6$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 4.18 (1H, ддд, м, $J=13.8$, 10.6, 5.5); 4.21 (1H, д, $J=3.7$, CH); 4.39 (1H, д, $J=12.6$, CH_2Ph); 4.44 (1H, ддд, $J=13.8$, 10.6, 5.8); 5.46 (1H, кд, $J=7.1$, 3.7, $\underline{\text{CHCH}_3}$); 6.63-6.74 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 7.12-7.20 (3H, м, Ar); 7.25-7.34 (3H, м, Ar); 7.51-7.57 (4H, м, Ar); 7.59 dd (1H, $J=3.7$, 1.0, 3-CH Tph); 7.65-7.70 (1H, м, Ar); 7.91-7.96 (2H, м, H-2,2' Ph); 8.45 (1H, дд, $J=8.7$, 10, H-6, C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 11.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2}$); 16.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 22.0 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 23.4 ($\gamma\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 31.0 ($\beta\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 47.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 56.9 ($\delta\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 57.3 ($\underline{\text{CHCH}_3}$); 63.1($\underline{\text{CH}_2\text{ Ph}}$); 70.4 ($\alpha\text{-CH Pro}$); 72.9 (NCHCH); 120.5 (C(4) C_6H_4); 123.3 (C(6) C_6H_4); 126.1, 127.0, 127.3 (CH); 128.0 (CH); 128.8 (3,3'-CH Ph); 128.9 (CH); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.1 (CH); 129.2 (CH); 129.9 (CH); 131.7 (2,2'-CH Ph); 132.7 (C(3) C_6H_4); 133.2, 134.0 (C(5) C_6H_4); 134.5; 143.4; 145.7; 169.8; 173.2; 175.6; 180.2.

Комплекс 3b: т.пл. = 160-165°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1046.0^\circ$ (с 0.12, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц: 0.94 (3H, т, $J=7,3$, CH_3Bu); 1.22 (3H,

Δ , $J=7.1$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.37-1.49 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.65-1.76 (3H, м, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5}$ и $\gamma\text{-CH Pro}$); 1.89-1.99 (1H, м); 2.19-2.33 (1H, м); 2.47-2.59 (1H, м); 2.67-2.78 (1H, м); 2.77-2.82 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7}$); 3.27-3.35 (1H, м); 3.31 (1H, $\Delta\Delta$, $J=10.2$, $\alpha\text{-H Pro}$); 3.59 (1H, Δ , $J=12.7$, CH_2Ph); 4.16 (1H, Δ , $J=3.6$, NHC=O); 4.41 (1H, Δ , $J=12.7$, CH_2Ph); 5.26 (1H, Δ , $J=15.6$) и 5.39 (1H, Δ , $J=15.6$, CH_2fur); 5.43 (1H, $\kappa\Delta$, $J=7.1$, 3.6 , $\underline{\text{CHCH}_3}$); 6.35 (1H, $\Delta\Delta$, $J=3.2$, 1.8 , 4-CHfur); 6.54 (1H, Δ , $J=3.2$, 3-CHfur); 6.63-6.73 (2H, м, $3,4\text{-CH C}_6\text{H}_4$); 7.13-7.21 (2H, м, Ar); 7.23-7.37 (4H, м, Ar); 7.46-7.61 (4H, м, Ar); 7.89-7.94 (2H, м, Ar); 8.44 (1H, уш., $J=8.7$, $6\text{-CH C}_6\text{H}_4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.8; 17.0; 22.3; 23.1; 25.5; 28.1; 30.6; 41.1; 56.5; 57.5; 62.8; 70.2; 73.1; 110.7; 111.3; 120.5; 123.4; 126.2; 127.3; 128.8; 128.9; 129.0; 129.1; 131.7; 132.7; 133.0; 133.9; 134.5; 142.6; 143.4; 148.0; 151.5; 169.4; 172.8; 175.7; 180.2.

Комплекс 3с: т.пл. = 110-115°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1729.0^\circ$ (с 0.1, MeOH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4:1/3$), δ , м.д., $\Gamma\eta$: 0.95 (3H, т, $J=7.3$, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_7}$); 1.01 (3H, т, $J=7.4$, $\underline{\text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5}$); 1.24 (3H, Δ , $J=7.1$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.36-1.49 (2H, м, CH_2); 1.65-2.06 (7H, м); 2.33-2.49 (1H, м, $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$); 2.59-2.77 (3H, м, CH_2 и $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$); 2.84-3.00 (1H, м); 3.37 (1H, $\Delta\Delta$, $J=10.3$, 6.5 , $\alpha\text{-CHPro}$); 3.33-3.42 (1H, м, $\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$); 3.60 (1H, Δ , $J=12.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 3.81-3.95 (1H, м, NCH_2); 4.10-4.20 (1H, м, NCH_2); 4.17 (1H, Δ , $J=4.0$, NCH); 4.42 (1H, Δ , $J=12.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 5.53 (1H, $\kappa\Delta$, $J=7.1$, 4.0 , $\underline{\text{CHCH}_3}$); 6.63-6.73 (2H, м, $3,4\text{-CH C}_6\text{H}_4$); 7.12-7.21 (2H, м, Ar); 7.25-7.35 (м); 7.50-7.59 (4H, м, Ar); 7.92-7.96 (2H, м, Ar); 8.43 (1H, $\Delta\Delta$, $J=8.7$, 1.1 , $6\text{-CH C}_6\text{H}_4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 11.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5}$); 13.8($\underline{\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_7}$); 17.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 21.9 (CH_2); 22.4 ($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$); 23.5(CH_2); 25.5($\underline{\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7}$); 28.4 (CH_2); 30.7 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$); 46.4 ($\underline{\text{NCH}_2\text{C}_2\text{H}_5}$); 56.6 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$); 57.2 ($\underline{\text{CHCH}_3}$); 62.9 (CH_2Ph); 70.3 ($\alpha\text{-CHPro}$); 73.1 ($\underline{\text{NCHCHCH}_3}$); 120.5 ($4\text{-CHC}_6\text{H}_4$); 123.4 ($6\text{-CH C}_6\text{H}_4$); 126.1; 127.4 (CH); 128.8 ($3,3'\text{-CHPh}$); 128.9 (CH); 129.0 (CH); 129.1(CH); 129.1(CH); 129.8 (CH); 131.7 ($2,2'\text{-CHPh}$); 132.6 ($5\text{-CHC}_6\text{H}_4$); 133.1; 133.9 ($3\text{-CH C}_6\text{H}_4$); 134.6; 143.4; 151.1; 168.9; 172.7; 175.7; 180.1:

Комплекс 3д: т.пл. = 135-140°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1488.0^\circ$ (с 0.2, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., $\Gamma\eta$: 0.92 (3H, т, $J=7.3$, CH_3Bu); 1.24 (3H, Δ , $J=7.1$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.33-1.45 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 1.64-1.75 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5}$); 1.78 (3H, уш., $=\text{CCH}_3$); 1.89-2.00 (2H, м); 2.35-2.50 (1H, м, $\beta\text{-HaPro}$); 2.56-2.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$); 2.65-2.77 (1H, м, $\beta\text{-H}_b\text{Pro}$); 3.05-3.16 (1H, м, $\gamma\text{-H}_6\text{Pro}$); 3.39 (1H, $\Delta\Delta$, $J=10.4$, 6.4 , $\alpha\text{-HPro}$); 3.43-3.51 (1H, м, $\delta\text{-H}_6\text{Pro}$); 3.56 (1H, Δ , $J=12.7$, CH_2Ph); 4.19 (1H, Δ , $J=5.0$, NCHC=O); 4.42 (1H, Δ , $J=12.7$, CH_2Ph); 4.50 (1H, Δ , $J=16.1$, $\underline{\text{NCH}_2\text{C=CH}_2}$); 4.63 (1H, уш., $=\text{CH}_2$); 4.85 (1H, Δ , $J=16.1$, $\underline{\text{NCH}_2\text{C=CH}_2}$); 4.94 (1H, уш., $=\text{CH}_2$); 5.74 (1H, $\kappa\Delta$, $J=7.1$, 5.0 , $\underline{\text{CHCH}_3}$); 6.66 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J=8.3$, 6.5 , 1.1 , $4\text{-CHC}_6\text{H}_4$); 6.70 (1H, $\Delta\Delta$, $J=8.3$, 2.1 , $3\text{-CHC}_6\text{H}_4$); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J=8.7$, 6.5 , 2.1 , $5\text{-CHC}_6\text{H}_4$); 7.17 (1H, тт, $J=7.2$, 1.2 , para-CHPh); 7.26-7.34 (3H, м, Ar); 7.48-7.58 (4H, м, Ar); 7.95-8.00 (2H, м, ortho-CHPh); 8.39 (1H, $\Delta\Delta$, $J=8.7$, 1.1 , $6\text{-CHC}_6\text{H}_4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.8; 17.1; 20.4; 22.3; 23.7; 25.4; 28.0; 30.8; 49.6; 57.0; 57.6; 63.1; 70.5; 73.0; 105.6; 112.8; 120.5; 123.4; 126.2; 127.6; 127.8 (2CH); 128.9; 129.0; 129.1; 129.3; 129.9; 131.7 (2CH); 132.7; 133.3; 134.0; 134.5; 138.8; 143.3; 151.7; 169.2; 172.6; 175.6 и 180.3.

Разложение комплексов 3a-d и выделение целевых аминокислот 4a-d. Целевые аминокислоты **4a-c** были выделены из реакционной смеси по следующей стандартной методике. Сухой остаток комплексов **3a-c** растворяли в 50 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPVxHCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2 $\times$ 8 в H^+ -форме, аминокислоту элюировали 5% раствором NH_4OH . Элюат концентрировали под вакуумом, аминокислоту кристаллизовали из водно-спиртового раствора (1/1).

Получено 0.43 г (0.0013 ммоль) (2S, 3S)- β -[3-(тиофен-2-ил)-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аминомасляной кислоты (**4a**), 1.5 г (0.044 ммоль) (2S, 3S)- β -[3-бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аминомасляной кислоты (**4b**) и 0.525 г (2S, 3S)- β -[3-бутил-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аминомасляной кислоты (**4c**), что соответствует 31.85, 45 и 35% химическим выходам, соответственно, рассчитанным на количество исходного комплекса **1**.

Аминокислоту **4d** не удалось кристаллизовать из маслообразной смеси, полученной после выпаривания аммиачного элюата, и ее структура не была идентифицирована.

Аминокислота 4a: т.пл. = $204\text{--}205^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.232^\circ$ (с 0.43, 2N HCl). Спектр ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 1/3), δ , м.д.: 0.98 (3H, т, $J=7.4$, CH_3); 1.46 (3H, д, $J=7.0$, CH_2CH); 1.72-1.86 (2H, м, CH_2CH_3); 3.86 (1H, д, $J=4.0$, CHNH_2); 4.05-4.22 (2H, м, NCH_2); 5.41 (1H, кд, $J=7.0$, 4.0, NCHCH_3); 7.21 (1H, дд, $J=5.1$, 3.7, 4-CH Tph); 7.60 (1H, дд, $J=3.7$, 1.1, 3-CH Tph); 7.69 дд (1H, $J=5.1$, 1.1, 5-CH Tph); NH_2 и COOH уш.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO/CCl_4 1/3): 10.6 (CH_3); 12.6 (CH_3); 21.0 (CH_2); 46.1 (NCH_2); 54.1 (CH); 56 (CH); 125.9; 127.4 (CH); 128.9 (CH); 129.2 (CH); 144.5; 165.9; 168.5.

Аминокислота 4b: т.пл. = $197\text{--}199^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.36^\circ$ (с 0.43, 2N HCl). Спектр ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 1/3), δ , м.д.: 0.95 (3H, т, $J=7.3$, CH_3); 1.39 (3H, д, $J=6.8$, CH_2CH); 1.36-1.48 (2H, м, CH_2CH_3); 1.61-1.72 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 2.71 (2H, т, $J=7.6$, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$); 3.77 (1H, д, $J=3.7$, CHNH_2); 5.21 (1H, д, $J=15.9$, NCH_2); 5.28 (1H, д, $J=15.9$, NCH_2); 5.27-5.36 (1H, м, NCHCH_3); 6.35 (1H, дд, $J=3.3$, 1.8, 4-H Fur); 6.43 (1H, уш., $J=3.3$, 3-H Fur); 7.44 (1H, дд, $J=1.8$, 0.8, 5-H Fur).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO/CCl_4 1/3): 12.8 (CH_3); 13.3 (CH_3); 21.5 (CH_2); 24.3 (CH_2); 27.1 (CH_2); 40.4 (NCH_2); 53.8 (CH); 56.3 (CH); 109.1 (4-CH Fur); 110.2 (3-CH Fur); 142.0; 147.9; 150.8; 165.4 и 168.8.

Аминокислота 4с: т.пл. = 204.5°C. $[\alpha]_D^{20} = -10.67^\circ$ (с 0.3, H₂O).
Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄ 1/3), δ, м.д.: 0.62 (3H, т, J=7.4, CH₃); 0.63 (3H, т, J=7.4, CH₃); 1.05-1.14 (2H, м, CH₂); 1.32 (3H, д, J=7.1, CH₃CH); 1.36-1.50 (4H, м, 2-CH₂); 2.47 (2H, дд, J=8.1, 7.1, CH₂); 3.68 (2H, м, NCH₂); 4.21 (1H, д, J=5.0, CHCOOH); 5.31 (1H, кд, J=7.1, 5.0, CHCH₃).

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO/CCl₄ 1/3): 10.1 (CH₃); 12.8 (CH₃); 14.5 (CH₃); 21.0 (CH₂); 21.3 (CH₂); 24.2 (CH₂); 27.7 (CH₂); 46.2 (NCH₂); 52.5 (CH); 55.6 (CH); 154.3; 164.7; 168.6.

ԿՈՂՔԱՅԻՆ ՌԱԴԻԿԱԼՈՒՄ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՏՐԻԱԶՈԼԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ α- ԱՄԻՆԱԿԱՐԱԳԱԹՎԻ ՆՈՐ, ՆՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՆԱԼՈԳՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Լ. ՅՈՒ. ՍԱԿՅԱՆ, Տ. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ,
Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ

Մշակվել է էնանթիոմերապես հարստացված, 3 և 4 դիրքերում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող 5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլային խմբեր պարունակող β-հետերոցիկլիկ տեղակալված (2S, 3S)-allo-α-ամինակարապաթթվի ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ՝ Ni^{II}-իոնի հետ (E)- և (Z)-դեհիդրոամինոկարապաթթվի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին համապատասխան տրիազոլային շարքի նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացմամբ և առաջացած կոմպլեքսների դիաստերեոմեր խառնուրդի հետագա քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթուների առանձնացմամբ: Անջատված հետերոցիկլիկ տեղակալված (2S, 3S)-allo-α-ամինակարապաթթվի անալոգների էնանթիոմերային ավելցուկը (ee) գերազանցում է 97%-ը:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLE SUBSTITUTED ANALOGS OF α-AMINO BUTYRIC ACID CONTAINING SUBSTITUTED TRIAZOLE GROUPS IN THE SIDE CHAIN RADICAL

A. S. SAGHYAN^{a,b}, L. Yu. SAHAKYAN^{a,b}, H. M. SIMONYAN^{a,b}, S. Gh, PETROSYAN^{a,b},
A. F. MKRTCHYAN^{a,b}, M. A. SAMVELYAN^a, T. V. GHOCHIKYAN^a and P. LANGER^c

^aYerevan State University, Institute of Pharmacy
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia

Fax: (+37460) 710410 E-mail: lusine_sahakyan@ysu.am

^bScientific and Production Center "Armibiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

^c Institute of Chemistry, University of Rostock
3a, Albert-Einstein-Str., 18059, Rostock, Germany

Asymmetric synthesis method for enantiomerically enriched β-heterocycle substituted derivatives of (2S, 3S)-allo-α-aminobutyric acid containing 5-thioxo1,2,4-triazole groups with different radicals in 3 and 4 positions via addition of relevant triazole-nucleophiles to C=C bond of (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid moiety of Ni^{II} complex of its Schiff's base with chiral auxiliary S)-2-N-(N'-benzylpropyl)amino-benzophenone was developed and through further decomposition of diastereomeric

complexes a mixture of the target amino acids was isolated. Enantiomeric excess (*ee*) of isolated heterocyclic substituted aminoacids is over 97%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Priyanka S., Krishnananda S., Sanjit K.D., Gautam P. // *Org. Biomol. Chem.*, 2014, №12, p. 6297.
- [2] Samir M. // *Molecules*, 2010, №15, p. 6759.
- [3] Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ, М., Химия, 2001, с. 36.
- [4] Saghyan A.S., Mkrtchyan G.M., Dadayan A.S., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Mkrtchyan A.F., Mkrtchyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, v. 24, №4, p. 229.
- [5] Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, v. 23, p. 891.
- [6] Сагиян А.С., Симонян А.М., Петросян С.Г., Акопян К.В., Хачатрян Л.В., Геолчанян А.В., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С. // *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, №3, с. 352.
- [7] Симонян А.М. // *Ученые записки ЕГУ*, 2011, №3, с. 7.
- [8] Сагиян А.С., Симонян А.М., Акопян К.В., Товмасын А.Г., Геолчанян А.В., Кочикян В.Т. // *Хим. ж. Армении*, 2009, т. 62, №3-4, с. 362.
- [9] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Манасын Л.Л., Мкртчян Г.М., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тараров В.И., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н. // *Изв. РАН, Сер. хим.*, 2004, №4, с. 894.
- [10] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Григорян А.А., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконь Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // *Хим. ж. Армении*, 2004, т.57, №1-2, с. 85.
- [11] Сагиян А.С., Манасын Л.Л., Геолчанян А.В., Дадаян С.А., Мартиросян Н.Р., Вардапетян С.М., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Белоконь Ю.Н. // *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, №1-2, с. 64.
- [12] Belokon' Yu.N., Bulyshev A.G., Vitt S.V., Struchkov Yu.T., Batsanov A.S., Timofeeva T.V., Tsyryapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p. 4252.
- [13] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // *J. Chem Soc. Pekin Trans.*, 1, 1990, p. 2301.
- [14] Belokon Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1990, issue 8, p. 2301.
- [15] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Вардапетян С.В., Аветисян А.А., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Белоконь Ю.Н., Норт М. // *Хим.ж.Армении*, 2000, т.53, №3-4, с. 37.
- [16] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М. // *Изв. РАН, Сер.хим.*, 2000, №8, с.1467.
- [17] Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 4249.
- [18] Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М., Наука, 1976.

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ (S)- α -АЛАНИНА, СОДЕРЖАЩИХ 3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ
5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ В БОКОВОМ РАДИКАЛЕ**

**А. М. СИМОНЯН^{а,б}, А. С. САГИЯН^{а,б}, Л. Ю. СААКЯН^{а,б}, Н. Н. БАГЯН^в,
А. О. ВОСКАНЯН^в, Ж. Н. САРИБЕКЯН^в, М. А. САМВЕЛЯН^в и Т. В. КОЧИКЯН^в**

^а Ереванский государственный университет

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

Факс: (374-60)710410 E-mail: hayarpi.simonyan@ysu.am

^б Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10) 654180

^в Арцахский научный центр

НКР, Степанакерт, ул. Тиграна Меца, 26

Факс: (047)949093

Поступило 2 II 2017

Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза новых гетероциклически замещенных аналогов аланина – (S)- β -(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина и (S)- β -(3-изобутил-4-(2'-металлил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина, путем нуклеофильного присоединения соответствующих 3,4-замещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазолов к C=C связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексах его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом, (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофеноном (ВРВ) или его модифицированным аналогом, (S)-2-N-(N'-2-хлорбензилпропил)аминобензофеноном (2-СВРВ). После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов присоединения и ионообменной деминерализации выделенных аминокислот были получены оптически чистые гетероциклически замещенные производные (S)- α -аланина с высокой энантиомерной чистотой (ee > 99%).

Табл. 1, библиографических ссылок 14.

Вовлечение неприродных аминокислот в круг биологических и медицинских исследований привело к открытию ряда новых активных лекарственных препаратов, пищевых добавок, агрохимикатов и других БАВ [1]. Применение небелковых α -аминокислот в синтезе новых фар-

макологически активных соединений привело к получению новых лекарственных препаратов, обладающих сильным, антигипертензивным, антисептическим, противоопухолевым и радиопротекторным, и другими свойствами [2], что позволило решить ряд актуальных проблем современной фармакотерапии.

Известно, что ряд биологических и физиологических свойств многих препаратов обусловлен наличием в их структуре аллильных фрагментов группы (аллилметантиосульфат, диаллил дисульфид, диаллил трисульфид, аллилметил трисульфид, S-аллилмеркаптоцистеин и т.д.) [3].

С другой стороны, в последнее время особый интерес представляют оптически активные небелковые α -аминокислоты, содержащие различные гетероциклические заместители в боковом радикале [4], которые являются чужеродными для организма как по структуре, так и по природе гетероатомов.

Следовательно, получение гетероциклически замещенных α -аминокислот с содержанием аллильных заместителей в гетероциклическом фрагменте откроет путь к новым интересным фармакологически активным молекулам.

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза ряда замещенных по радикалу α -аланинов путем присоединения нуклеофилов (аминов, тиолов, алколят-ионов и т.д.) к двойной C=C связи дегидроаланина в плоскокватратном Ni^{II} -комплексе его оснований Шиффа с хиральным карбонильным реагентом, (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) [5-9]. Данный подход был использован также для получения некоторых энантиомерно обогащенных производных (S)- α -аланина, содержащих замещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазольные группы в боковом радикале [10-12].

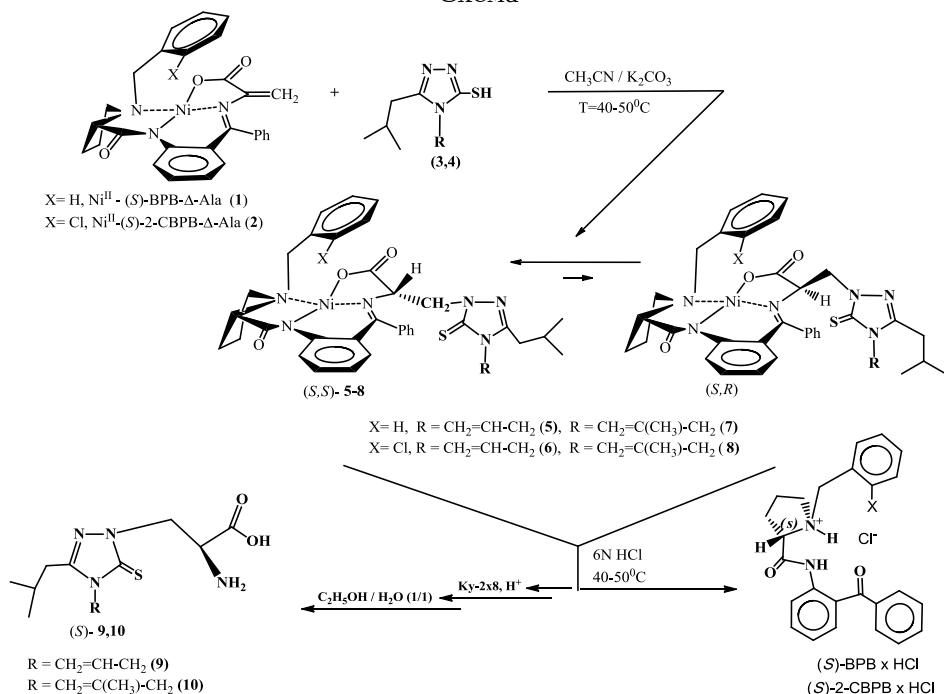
С целью повышения энантиоселективных эффектов хиральные комплексы иона Ni^{II} на основе BPB были модернизированы внедрением электроноакцепторного атома хлора в положении 2 ароматического кольца N-бензилпролинового остатка хирального вспомогательного реагента (2-CBPB). С применением модифицированных комплексов аминокислот на основе 2-CBPB удалось осуществить сверхселективный ($ee > 96\%$) асимметрический синтез различных α - и β -замещенных (S)-аминокислот.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новых 5-тиоксо-1,2,4-триазолсодержащих гетероциклически замещенных производных (S)-аланина, содержащих аллильные группы в положении 3 триазольного остатка. Для этого в качестве исходного дегидроаминокислотного предшественника были использованы комплексы иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (S)-BPB или его модифицированного аналога (S)-2-CBPB [Ni^{II} -(S)-BPB- Δ -Ala (1) и Ni^{II} -(S)-2-CBPB- Δ -Ala (2)].

Комплексы **1** и **2** синтезировались согласно ранее разработанной методике [5,13], а 3,4-дизамещенные 4-аллил-3-изобутил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тиол (**3**) и 3-изобутил-4-(2-метилаллил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тиол (**4**) были получены на кафедре органической химии ЕГУ.

Присоединение нуклеофилов **3** и **4** к комплексам **1** и **2** протекает в условиях основного катализа и является термодинамически контролируемым, процессом. За ходом, реакции присоединения следили методом ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃–CH₃COCH₃ (3:1) по исчезновению пятна исходных комплексов (**1,2**) и установлению равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереоизомерными комплексами продуктов присоединения (схема).

Схема



Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомеров комплексов **5-8** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, (по аналогии с аналогично построенными комплексами других алифатически и гетероциклически замещенных α-аминокислот [5]). Положительное значение удельного оптического вращения основных диастереомерных комплексов с меньшим значением R_f на SiO₂ (**5-8**) свидетельствует об (S)-абсолютной конфигурации α-углеродного атома их аминокислотных остатков.

Соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров комплексов **5-8** определялось методом, ЯМР ¹H после завершения реакции и установления тер-

модинамического равновесия между диастереоизомерами (до хроматографирования) по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензилпропионового остатка при 3.45-3.86 и 4.37-4.80 м.д.

Соотношение диастереомеров и химические выходы на стадии нуклеофильного присоединения представлены в таблице.

Таблица

Результаты присоединения замещенных триазолов 3,4 к хиральным комплексам 1,2 в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 50°C

№	Исх. комплекс	NuH	Время реакции, мин	Комплексы			Аминокислоты		
				№	(S,S)/(S,R) (%) [*]	Хим. выход (%) ^{**}	№	ee, (%) ^{***}	Хим. выход (%) ^{****}
1.	1	3	120	5	89.95/10.05	68	9	98.9	47
2.	2	3	150	6	90.05/9.95	70	9	99.4	46
3.	1	4	150	7	94.15/5.85	66	10	98.8	51
4.	2	4	180	8	96.81/3.19	75	10	99.1	49

* — соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров на основании данных ЯМР ^1H ; ** — химический выход на стадии нуклеофильного присоединения; *** — энантиомерный избыток (ee) выделенной аминокислоты (по данным хирального ВЭЖХ); **** — химический выход выделенной аминокислоты (в расчете на исходное количество комплексов **1** и **2**).

Как видно из данных таблицы, в реакциях присоединения нуклеофилов **3,4** к $\text{C}=\text{C}$ связи комплексов **1,2** наблюдается сравнительное увеличение как продолжительности, так и стереоселективности реакции при переходе от немодифицированного комплекса **1** к модифицированному комплексу **2**.

Замедление реакции присоединения в случае модифицированного комплекса **2**, по-видимому, связано с увеличением пространственных затруднений приближения объемистого триазольного фрагмента к дегидроаминокислотному остатку комплекса. А относительное увеличение стереоселективности реакции при переходе от немодифицированного комплекса **1** к модифицированному комплексу **2**, по-видимому, обусловлено еще большей дестабилизацией (S,R)-диастереомеров продуктов присоединения из-за увеличения стерически несвязывающего взаимодействия между объемистым триазольным радикалом аминокислоты и атомом хлора в положении 2 N-бензильного остатка в случае (R)-абсолютной конфигурации α -углерода аминокислотного остатка.

Незначительная часть смеси диастереомерных комплексов (~1 г) была хроматографирована на SiO_2 (30×20 см, $\text{CHCl}_3:(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (3:1)), основные диастереомерные комплексы (S,S)-абсолютной конфигурации продуктов присоединения (**5-8**) были охарактеризованы спектральными методами анализа (см. эксп. часть).

Выделение целевых аминокислот **9** и **10** из диастереомерных смесей комплексов **5-8** проводилось по стандартной методике [14].

Таким образом, синтезированы энантиомерно чистые (*ee*>98%) новые гетероциклически замещенные аналоги (S)-аланина (**9,10**) с содержанием замещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазольных остатков в боковом радикале. При этом исходные вспомогательные хиральные реагенты (S)-BPB или (S)-2-СВРВ регенерируются в виде гидрохлоридов с высокими химическими выходами и полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их многократно использовать в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Настоящее исследование частично выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научного проекта №16АА-07.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц), оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341", температуры плавления измеряли на приборе "Melting point Stuart SMP30".

Общая методика присоединения нуклеофилов 3,4 к комплексам 1,2. По 0.01 моля комплексов $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (5.01 г) и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-СВРВ-}\Delta\text{-Ala}$ (5.44 г) растворяли в 15 мл CH_3CN , добавляли по 0.02 моля K_2CO_3 и 0.015 моля нуклеофила **3** (2.96 г) и **4** (3.17 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения следов исходного комплекса **1** (или **2**) на пластинке ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)]. После окончания реакции смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом, и фильтрат упаривали досуха под вакуумом, с целью выделения основных диастереоизомеров продуктов присоединения **5-8**. Небольшую часть реакционной смеси (1 мл) хроматографировали [SiO_2 , 20×30 см, $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] и исследовали их структуры и абсолютные конфигурации спектральными методами.

Комплекс 5: т.пл. = 117-119°C. $[\alpha]_D^{20} = +1338.23^0$ (C=0.034, MeOH). Найдено, %: С 62.70; Н 5.60; N 11.71. $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{NiO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.83; Н 5.66; N 11.88: (CDCl_3 , δ , р.р.м, Гц) 0.93 (3H, д, J=6.6, CH_3); 0.94 (3H, д, J=6.6, CH_3); 2.02 (1H, м, CH iso- C_4H_9); Спектры ЯМР ^1H : 2.08 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.20 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.34 (1H, дд, $J_1=15.5$, $J_2=6.7$, CH_2 iso-Bu); 2.37 (1H, дд, $J_1=15.5$, $J_2=7.3$, CH_2 iso-Bu); 2.53 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.83 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.42 (1H, дд, $J_1=10.8$, $J_2=6.0$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.58 (1H, д,

$J=12.7$, CH_2 Ph); 3.61 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.76 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 4.37-4.49 (2H, м, NCH_2CH); 4.45 (1H, д, $J=12.7$, CH_2 Ph); 4.58 (2H, дт, $J_1=5.2$, $J_2=1.5$, CH_2 All); 5.11 (1H, дд, $J_1=12.4$, $J_2=7.4$, NCH_2); 5.13 (1H, дк, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.22 (1H, дк, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.83 (1H, ддт, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.2$, $=\text{CH}$ All); 6.62 (1H, м, H(3) C_6H_4); 6.64 (1H, м, H(4) C_6H_4); 7.05 (1H, уш.д, $J=7.6$, H(2) C_6H_5); 7.14 (1H, ддд, $J_1=8.7$, $J_2=6.1$, $J_3=2.5$, H (5) C_6H_4); 7.19 (1H, м, H(4) Ph); 7.29-7.38 (3H, м); 7.43 (1H, м); 7.49-7.59 (2H, м, H-arom); 8.02 (2H, м, H(2,6) Ph); 8.22 (1H, дд, $J_1=8.7$, $J_2=1.0$, H(6) C_6H_4); Спектры ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 22.7 (CH_3); 24.2 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 26.4 (CH , iso-Bu); 31.1 ($\beta\text{-C}$ Pro); 34.3 (CH_2 iso-Bu); 46.8 (CH_2 All); 51.4 (NCH_2); 57.5 ($\delta\text{-C}$ Pro); 63.2 (CH_2 Ph); 67.7 (CHCH_2); 70.6 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 118.4 ($=\text{CH}_2$); 120.7 (C(4) C_6H_4); 124.1 (C(6) C_6H_4); 126.4 (C); 127.7 (CH); 128.1 (CH); 129.0 (C(3,5) Ph); 129.1 (CH); 129.2 (CH); 129.3 (CH); 130.0 (CH); 130.7 ($=\text{CH}$ All); 131.8 (C(2,6) Ph); 132.6 (C(5) C_6H_4); 133.5 (C(3) C_6H_4); 133.6 (C); 133.7 (C); 143.3 (C); 150.4 (C); 168.5 (C); 172.0 (C); 175.7 (C); 180.3 (C):

Комплекс 6: т.пл.=260-260 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 59.96; Н 5.30; N 11.42. $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{NiClO}_3\text{S}$: Вычислено, %: С 59.90; Н 5.26; N 11.33: $[\alpha]_D^{20} = +2069.2^0$ ($\text{C} = 0.25$; CH_3OH). Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.92 (3H, д) и 0.93 (3H, д, $J=6.6$, CH_3); 1.99 (1H, м, CH Me2); 2.07 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.16-2.27 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.34 (1H, дд, $^2J=15.5$, $^3J=6.7$, CH_2CH Me2); 2.37 (1H, дд, $^2J=15.5$, $^2J=7.3$, CH_2CH Me2); 2.56-2.71 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.97-3.09 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.47-3.54 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.52 (1H, дд, $^3J=10.7$, $^3J=6.5$, $\alpha\text{-H}$ Pro) 3.67-3.81 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.84 (1H, д, $^2J=12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4.43 (1H, д, $^2J=12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4.42-4.55 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.58 (2H, дт, $^3J=5.2$, $^4J=1.7$, CH_2 All); 5.01 (1H, дд, $^3J=13.1$, $^3J=7.6$, NCH_2CHN); 5.13 (1H, дкв, $^3J=17.2$, $^4J=1.7$, $=\text{CH}_2$); 5.22 (1H, дкв, $^3J=10.4$, $^4J=1.7$, $=\text{CH}_2$); 5.83 (1H, ддт, $^3J=17.2$, $^3J=10.4$, $^3J=5.2$, $=\text{CH}$ All); 6.63-6.70 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 7.04 (1H, уш.д, H-2 C_6H_5); 7.11-7.19 (2H, м, Ar); 7.25-7.35 (3H, м, Ar); 7.40-7.45 (1H, м, Ar); 7.48-7.58 (2H, м, Ar); 8.08 (1H, уш.д, $^3J=8.7$, H-6, C_6H_4); 8.22 (1H, дд, $^3J=7.6$, $^4J=1.8$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); Спектры ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 22.5 ($(\text{CH}_3)\text{CH}$); 24.0 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 26.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 30.8 ($\beta\text{-C}$ Pro); 34.2 (CH_2CHMe_2); 46.8 (CH_2 All); 51.4 (NCH_2CHN); 57.6 ($\delta\text{-C}$ Pro); 59.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 67.7 (NCHCH_2N); 71.1 ($\alpha\text{-C}$ Pro); 118.5 ($=\text{CH}_2$); 120.7 (C-4, C_6H_4); 123.9 (C-6, C_6H_4); 126.7, 127.2 (CH); 127.6 (CH); 128.1 (CH); 129.1 (CH); 129.1 (CH); 129.2 (CH); 130.0 (CH); 130.5 ($=\text{CH}$ All); 130.5 (CH); 130.6 (CH); 131.4, 132.6 (C-5 C_6H_4); 133.6, 133.7 (C-3 C_6H_4); 134.2 (C-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 135.5, 142.9, 150.4, 168.3, 172.1 175.9, 179.5:

Комплекс 7: т.пл.=118-120 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 63.56; Н 5.69; N 11.39. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{NiO}_3\text{S}$. Вычислено, %: 63.27; Н 5.83; N 11.66: $[\alpha]_D^{20} = +1449.6^0$ ($\text{C} = 0.25$; CH_3OH): Спектры ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 1/3, δ , м.д., Гц): 0.90 и 0.90 (3H, д, $J=6.6$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1.72 (3H, уш. с, $=\text{CCH}_3$); 1.94 (1H, м,

CH(CH₃)₂); 2.06-2.25 (2H, м, γ, δ-H_a Pro); 2.32 (1H, ΔΔ, ²J=15.9, ³J=6.7, CH₂CHMe₂); 2.36 (1H, ΔΔ, ²J=15.9, ³J=7.2, CH₂CHMe₂); 2.51 (1H, м, β-H_a Pro); 2.66 (1H, м, β-H_b Pro); 3.46 (1H, м, δ-H_b Pro), 3.47 (1H, ΔΔ, ³J=10.2, ³J=6.0, α-H Pro); 3.58 (1H, Δ, ²J=12.5, CH₂Ph); 3.68 (1H, м, γ-H_b Pro); 4.16 (1H, ΔΔ, ³J=8.0, ³J=6.4, NCH₂CHN); 4.19 (1H, Δ, ²J=12.5, CH₂Ph); 4.42-4.60 (3H, м, =CCH₂N и NCH₂CHN); 4.54 (1H, уш. с) и 4.83 (1H, br.s, =CH₂); 5.00 (1H, ΔΔ, ²J=13.4, ³J=8.0, NCH₂CHN); 6.54-6.64 (2H, м, H-3.4 C₆H₄); 7.01-7.08 (2H, м, H_{Ar}); 7.14 (1H, м, H-4 Ph); 7.30-7.37 (2H, м, H-3.3' Ph); 7.40-7.62 (4H, м, H_{Ar}); 8.09 (1H, br. Δ, J=8.6, H-6 C₆H₄); 8.19-8.24 (2H, м, H-2.2' Ph):

Комплекс 8: т.пл.=100-110⁰С. Найдено, %: С 60.58; Н 5.23; N 11.32. C₃₈H₄₁ClN₆NiO₃S. Вычислено, %: С 60.38; Н 5.43; N 11.12: [α]_D²⁰ = +1920⁰ (C=0.25; CH₃OH): Спектры ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄ 1/3, δ, м.Δ., Гц): 0.93 и 0.93 (3H и 3H, Δ, J=6.6, Me₂); 1.73 (3H, уш. с, CH₃); 1.99 (1H, м, CHMe₂), 2.09 (1H, м, δ-H_a Pro); 2.23 (1H, м, γ-H_a Pro); 2.33 (2H, Δ, J=7.0, CH₂ i-Bu); 2.64 и 3.03 (1H и 1H, м, β-H_a, H_b Pro); 3.53 (1H, ΔΔ, J₁=10.7, J₂=6.5, α-H Pro); 3.55 (1H, м, δ-H_b Pro); 3.81 (1H, м, γ-H_b Pro); 3.84 (1H, Δ, J=12.9, CH₂Ar); 4.35-4.48 (2H, м, NCH₂CH); 4.45 (1H, Δ, J=12.9, CH₂Ar); 4.50 (2H, уш. с, NCH₂C=); 4.61 и 4.89 (1H и 1H, уш. с, =CH₂); 5.14 (1H, ΔΔ, J₁=12.6, J₂=8.1, NCH₂CH); 6.66-6.71 (2H, м, H-3.4 C₆H₄); 7.06 (1H, уш. Δ, J=7.3, H-2 C₆H₅); 7.11-7.20 (2H, м, H_{Ar}); 7.25-7.36 (3H, м, H_{Ar}); 7.43-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 8.08 (1H, Δ, J=8.6, H-6 C₆H₄), 8.25 (1H, ΔΔ, J₁=7.6, J₂=1.6, H-

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Целевые аминокислоты **9** и **10** выделялись из реакционной смеси комплексов **5-8** по следующей методике. Сухой остаток комплексов **5-8** растворяли в 100 мл CH₃OH и медленно добавляли к 100 мл нагретого до 50⁰С 2N раствора HCl. После исчезновения характерной для комплексов окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 100 мл воды и отфильтровывали исходные хиральные реагенты (S)-BPB или (S)-2-CBPB в виде гидрохлоридов. Водный раствор пропускали через ионообменную колонку со смолой Ку-2×8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоты **9** и **10** из водно-спиртового раствора (1:1).

(S)-β-(3-Изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-α-аланин (9). Т.пл. =246-248⁰С. Найдено, %: С 50.70; Н 7.04; N 19.71. C₁₂H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 50.83; Н 7.16; N 19.84: [α]_D²⁰ = -8.95⁰ (C=0.335, 6N HCl). Спектры ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.Δ., Гц): 0.95 (6H, Δ, J =6.6, CH₃); 2.06 (1H, м, CH i-Bu); 2.43 (2H, Δ, J=7.1, CH₂ i-Bu); 4.34 (1H, ΔΔ, J₁=7.4, J₂=5.7, CHNH₂); 4.46 (1H, ΔΔ, J₁=14.2, J₂=7.4, NCH₂); 4.59 (2H, Δ, т, J₁=5.3, J₂=1.7, CH₂All); 4.66 (1H, ΔΔ, J=5.7, NCH₂); 5.09 (1H, ΔΔ, J₁=17.2, J₂=1.7, =CH₂);

5.18 (1H, d, d, $J_1=10.4$, $J_2=1.7$, =CH₂); 5.81 (1H, dd, t, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.3$, =CH):

(S)-β-[3-Изобутил-4-(2'-металлил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (10): Т.пл. = 212-214⁰С. Найдено, %: C₁₃H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 52.35; Н 7.38; N 18.8: $[\alpha]_D^{20} = -4.4^0$ (C=0.5; 6N HCl): Спектры ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄:1/3 + CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 0.97 (6H, d, J=6.6, CH₃ i-Bu); 1.75 (3H, уш. с, =CCH₃); 2.10 (1H, м, CH i-Bu); 2.43 (2H, d, J=7.1, CH₂ i-Bu); 4.37 (1H, dd, J₁=7.5, J₂=6.0, CH); 4.49 (1H, dd, J₁=14.0, J₂=7.5, NCH₂CH); 4.54 (2H, уш. с, NCH₂); 4.57 и 4.86 (обе 1H, уш. с, =CH₂); 4.69 (1H, dd, J₁=14.0, J₂=6.0, NCH₂CH). Спектр ЯМР ¹³C: 19.8 (CH₃C=); 22.1 (CH₃ i-Bu); 25.5 и 33.4 (CH и CH₂ i-Bu); 47.2, 48.8 и 50.1 (NCH₂ и NCH); 111.7 (=CH₂); 138.5 (=CCH₃); 150.9 (N=CN); 167.5 и 167.9 (C=S и C=O):

ԿՈՂՔԱՅԻՆ ՌԱԴԻԿԱԼՈՒՄ 3,4-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 5-ԹԻՕՔՍՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿԱՆՈՂ (S)-α-ԱԼԱՆԻՆԻ ՆՈՐ ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ն. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Լ. ՅՈՒ. ՍԱՆԱԿՅԱՆ, Ն. Ն. ԲԱԳՅԱՆ,
Ա. Օ. ՈՍԿԱՆՅԱՆ, Ժ. Ն. ՍԱՐԻԲԵԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ և Տ. Վ. ՂՈԶԻԿՅԱՆ

Մշակվել է հետերոցիկլիկ տեղակալված ալանինի՝ (S)-β-(3-իզոբուտիլ-4-ալիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-β-ալանին և (S)-β-[3-իզոբուտիլ-4-(2'-մեթալիլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-β-ալանին, նոր ածանցյալների բարձրարդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ Ni^{II}-ի հետ դեհիդրոալանինի և քիրալային օժանդակ ռեագենտների՝ (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին համապատասխան 3,4-տեղակալված 5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլների ասիմետրիկ միացմամբ: Նուկլեոֆիլ միացման արգասիք հանդիսացող դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթուների իոնափոխանակային մաքրմամբ անջատվել են բարձր օպտիկական մաքրությամբ (ee>99%) օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-α-ալանինի ածանցյալներ:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC ANALOGS OF (S)- α -ALANINE CONTAINING 3,4-SUBSTITUTED 5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOLES IN THE SIDE-CHAIN RADICAL

**H. M. SIMONYAN^{a,b}, A. S. SAGHYAN^{a,b}, L. Yu. SAHAKYAN^{a,b}, N. N. BAGYAN^c,
A. O. VOSKANYAN^c, Zh. N. SARIBEKYAN^c,
M. A. SAMVELYAN^a and T. V. KHOCHIKYAN^a**

^aYerevan State University

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

Fax: (374-60)710410; E-mail: simonyanhayarp198@gmail.com

^bScientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str, Yerevan, 0056, Armenia

Fax(374-10) 654180

^cArtsakh Scientific Center" SNPO

26, Tigran Mets Str., Stepanakert, Nagorno Karabakh Republic

Fax: (047) 949093

Efficient high-selective method for the asymmetric synthesis of new heterocyclic substituted derivatives of α -alanine, (S)- β -[3-isobutyl-4-allyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine and (S)- β -[3-isobutyl-4-(2'-methallyl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine, through the nucleophilic addition of the substituted triazoles to the C=C bond of dehydroalanine moiety in Ni^{II} complexes of Schiff's base with chiral auxiliaries (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone and (S)-2-N-(N'-2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone was elaborated. Heterocyclic substituted derivatives of (S)- α -alanine were isolated with high optical purity (ee>99%) after decomposition of the mixture of the diastereomeric complexes and ion-exchange purification of the target amino acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hegedus L. // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p.299.
- [2] Садовников М.С., Беликов В.М // Успехи химии, 1978, т. 47, №2, с. 357.
- [3] Agarwal K.C // Med Res Rev., 1996, v. 16(1), p.111.
- [4] Mukund K. Gurgar // Pure Appl. Chem., 1992, v. 62, №72, p.1293.
- [5] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S., Bakhmutov V.I., Belikov V. // Tetrahedron, 1988, v. 17, p. 5507.
- [6] Белоко́нь Ю.Н., Джамгарян С. М., Сагиян А.С., Иванов А.С., Беликов В.М. // Изв. АН СССР, Сер.хим., 1988, №7, с.1618.
- [7] Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavayan L.R., Gyulumyan E.A., Grigoryan S.K., Kuz'mina N.M., Orlova S.A., Ikonnikov N.S., Larichev V.S., Tararov V.I., Belokon' Yu.N. // Russian Chem. Bulletin, 1997, v. 46, №3, p. 483.
- [8] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Иконников Н.С., Белоко́нь Ю.Н., Норт М. // Изв. РАН, Сер. хим., 2000, № 8, с. 1467.
- [9] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V. // Synthetic Communications, 2006, v. 36, p. 3667.
- [10] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p.705.

- [11] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtchyan G.M., Martirosyan N.R., Dadayan S.A., Khochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Tararov V.I., Maleev V.I., Belokon Yu.N. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2004, v. 3, №4, p. 932.
- [12] Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 2743.
- [13] Сагиян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л. // *Хим. ж. Армении*, 2007, т. 61, №1, с.79.
- [14] Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 4249.

СИНТЕЗ ДИ- И ТРИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ (S)-2-АМИНО-3-[4-АЛЛИЛ-(3-ПИРИДИН-4'-И (S)-2-АМИНО-3-[4-АЛЛИЛ-(3-ПИРИДИН-3'-ИЛ)-5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]-ПРОПИОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Ю. М. ДАНГЯН^а, Т. О. САРГСЯН^{а,в}, В. Т. ДАНГЯН^а, С. М. ДЖАМГАРЯН^а,
Э. А. ГЮЛУМЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б, А. О. ЦАТУРЯН^{а,в} и А. С. САГИАН^{а,в}

^а Научно-производственный центр «Армбиотехнология»

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183, E-mail: armbiotech@gmail.com

^б Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^в Ереванский государственный университет

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

Факс: (374-10)559355

Поступило 20 III 2017

Синтезированы новые N-формил-(S)- и N-формил-(R)-метионилпептиды, содержащие (S)-2-амино-3-[4-аллил-(3-пиридин-4'- и (S)-2-амино-3-[4-аллил-3-пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропионовые кислоты. Показано, что реакция в случае дипептидов протекает с частичной рацемизацией. Варьированием условий реакции удалось получить смеси диастереомеров, в которых содержание продуктов рацемизации N-формил-(R)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина и N-формил-(R)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина составляло менее 10% в первом случае и менее 7% – во втором. Для трипептидов, содержащих глицин, продукт рацемизации не был обнаружен.

Рис. 1, библиограф. ссылки 4.

Ранее сообщалось о синтезе коротких пептидов, содержащих гетероциклически замещенные производные (S)-α-аланина [1]. В продолжение работ по синтезу потенциально биологически активных пептидов, включающих в себя фрагменты небелковых аминокислот, была исследована возможность получения ди- и трипептидов, содержащих (S)-2-ами-

но-3-[4-аллил-(3-пиридин-4'- и (S)-2-амино-3-[4-аллил-3-пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропионовые кислоты [2].

В качестве N-замещенных аминокислот были взяты N-формил-(S)- и N-формил-(R)-метионины. Синтез пептидов осуществляли методом активированных эфиров, для получения которых был использован гидроксисукцинимид [3,4] (схема 1).

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодиимида из N-формил-(S)- и N-формил-(R)-метионинов (1,2) были получены сукцинимидные эфиры (3,4), переведенные далее конденсацией с небелковыми аминокислотами в щелочной водно-органической среде в соответствующие дипептиды (7-10) (схема 2).

Схема 1

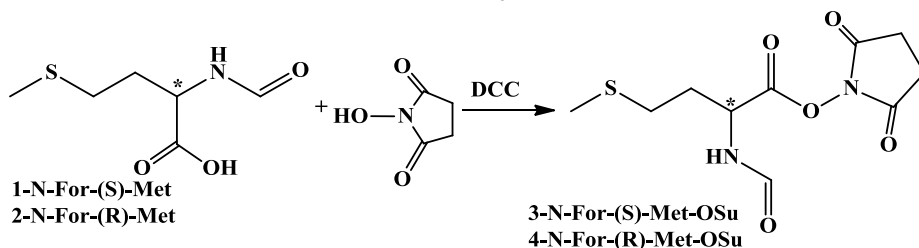
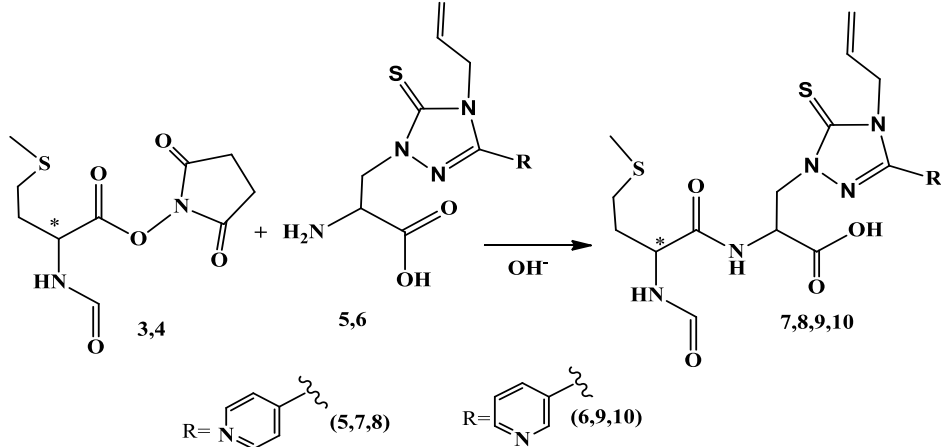


Схема 2



7 и 9 - S,S;
8 и 10 - R, S.

Согласно данным ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ, при синтезе дипептидов наблюдалось образование второго предположительно рацемического продукта реакции. Соотношение (S,S) и (R,S) диастереомеров в случае использования (S)-2-амино-3-[4-аллил-3-пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропионовой кислоты (5) составляло 74: 26, а в случае (S)-2-амино-3-[4-аллил-3-пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропио-

новой кислоты (**6**) — 85:15. Нам не удалось добиться разделения диастереомеров методом колоночной хроматографии, и для более убедительного доказательства наших предположений мы осуществили синтез формильных дипептидов с использованием (*R*)-метионина (встречный синтез). В результате нами были получены смеси дипептидов с зеркально противоположным соотношением диастереомеров.

В спектрах ЯМР этих пептидов характерным или диагностическим явился сигнал от протона формильной группы, который в случае (*R,S*) диастереомеров проявлялся в более слабом магнитном поле. Дублетный сигнал протона альдегидной группы для *S,S* и *R,S* диастереомеров проявляется при δ 7.92 и δ 7.96 м.д., соответственно. Расчет интегралов этого сигнала позволял определять соотношение диастереомеров, что, в свою очередь, совпадало с результатами ВЭЖХ.

Далее мы предприняли попытку получить индивидуальные диастереомеры, изменив условия их синтеза. Оказалось, что понижение температуры реакции на 10⁰С и уменьшение времени конденсации сукцинимидного эфира с небелковой аминокислотой до 15 мин привело к значительному уменьшению рацемизации — для аминокислоты **5** до 10% и для аминокислоты **6** до 7%, соответственно.

Синтез трипептидов был проведен аналогично синтезу дипептидов. Исходными активированными эфирами служили N-формил-(*S*)-Met-Gly-OSu. В результате были синтезированы следующие трипептиды (рис.).

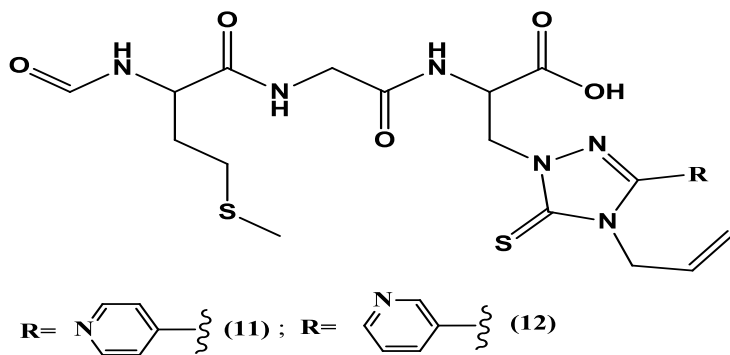


Рис. N-Формил-(*S*)-метионилглицилтрипептиды.

Следует отметить, что использование глицина в качестве второй аминокислоты должно было исключить возможность образования смеси диастереомеров при получении формильных трипептидов, что было подтверждено с помощью ЯМР спектроскопии.

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».

ВЭЖХ анализ пептидов проводили на жидкостном хроматографе "Waters 2695 SeparationsModule" (США) с ультрафиолетовым детектором "Waters 2487" с использованием стационарной фазы "AltimaC 18", 5 мкм, 250×4.6 мм; элюирование проводили в изократическом режиме, в качестве подвижной фазы использовали А: 0.15% TFA + H $_2$ O, В: 0.13% TFA + MeCN. Скорость потока составляла 1 л/мин, детектирование проводили при длине волны 210 нм, температура колонки — 25°C, объем инъекции — 10 $\mu\text{л}$. Использовались химические реактивы и элюенты фирмы "Sigma-Aldrich" со степенью чистоты > 99.9% (gradientgrade, for HPLC).

Оптически чистые небелковые аминокислоты предоставлены исследователями лаборатории асимметрического синтеза [2].

Взаимодействие N-формил-(S)-метионина (1) с (S)-2-амино-3-[4-аллил-(3-пиридин-4'- и (S)-2-амино-3-[4-аллил-3-пиридин-3'-ил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропионовыми кислотами (5) и (6). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.17 г (0.55 ммоль) аминокислоты 5 или 6, 1.0 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.03 г (0.33 ммоль) пищевой соды. При комнатной температуре добавляли (0,6 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 3 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч и оставляли на ночь в холодильнике при температуре 5°C. На следующий день в содержимое колбы добавляли 4 мл этилацетата, 2 мл 10% лимонной кислоты и 0.2 г хлористого натрия. После интенсивного перемешивания в течение 15 мин органический слой отделяли и растворитель упаривали в вакууме досуха при 50°C. Таким образом получали светло-желтые или белые кристаллы. В случае аминокислоты 5, согласно данным ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ, соотношение S,S и R,S диастереомеров 7 и 8 составляло 74:26, а в случае аминокислоты 6 соотношение диастереомеров 9 и 10 составляло 85:15.

Селективный синтез диастереомеров 7-10. В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.17 г (0.55 ммоль) аминокислоты 5 или 6, 1.0 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.03 г (0.33 ммоль) пищевой соды. Затем при температуре 10°C добавляли (0.6 ммоль) сукцинимидного эфира 3 или 4 в 3 мл диоксана и перемешивали реакционную смесь в течение

ние 15 мин. Далее в содержимое колбы добавляли 4 мл этилацетата, 2 мл 10% лимонной кислоты и 0.2 г хлористого натрия. После интенсивного перемешивания в течение 15 мин органический слой отделяли и растворитель упаривали в вакууме досуха при 50°C.

N-Формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (7). Выход 55%, диастереомерная чистота 80%, т.пл. 170-172°C. Найдено, %: С 49.04; Н 5.42; N 18.06. $C_{19}H_{25}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: С 49.21; Н 5.51; N 18.18. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м. д., Гц): 1.78 и 1.91 (1H и 1H, м, $S-CH_2CH_2CH$); 2.01 (3H, с, SCH_3); 2.42 (2H, м, SCH_2); 4.45 (1H, м, SCH_2CH_2CH); 4.47 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=8.5$, $NHCHSCH_2$); 4.72 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=5.0$, $NHCHSCH_2$); 4.80 (2H, м, CH_2 all); 4.86 (1H, ддд, $J_1=8.5$, $J_2=8.0$, $J_3=5.0$, $NHCHSCH_2$); 5.02 (1H, дк, $J_1=17.3$, $J_2\sim J_3=1.5$, $=CH_2$); 5.20 (1H, дк $J_1=10.5$, $J_2\sim J_3=1.5$, $=CH_2$); 5.89 (1H, ддт, $J_1=17.3$, $J_2=10.5$, $J_3=4.8$, $=CH$); 7.65 (2H, м, H – 2, 6 Pyt); 7.92 (1H, д, $J=1.6$, CHO); 8.04 (1H, д, $J=8.4$, $NHCHO$); 8.24 (1H, д, $J=8.0$, $NHCHSOOH$); 8.70 (2H, м, H – 3,5 Pyt.); 12.6 (1H, ш COOH).

N-Формил-(R)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (8). Выход 60%, диастереомерная чистота 80%, т.пл. 172-175°C. Найдено, %: С 49.04; Н 5.42; N 18.06. $C_{19}H_{25}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: С 49.25; Н 5.53; N 18.20. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м. д., Гц): 1.98 (3H, с, CH_3); 1.60-1.72 (1H, м, CH_2); 1.84-1.97 (1H, м, CH_2); 2.32-2.39 (2H, м, SCH_2); 4.47 (1H, ддд, $J_1=8.6$, $J_2=8.3$, $J_3=4.7$, CH); 4.51 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=8.3$, CH_2); 4.72 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=4.7$, CH_2); 4.78-4.83 (2H, м, NCH_2 all); 4.90 (1H, ддд, $J_1=8.3$, $J_2=8.0$, $J_3=4.7$, CH); 5.06 (1H, дк, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $=CH_2$); 5.22 (1H, дк $J_1=10.6$, $J_2=1.5$, $=CH_2$); 5.92 (1H, ддт, $J_1=17.2$, $J_2=10.6$, $J_3=4.7$, $=CH$); 7.65-7.68 (2H, м, H – 2, 2 Pyt.); 7.97 (1H, д, $J=1.5$, CHO); 8.07 (1H, д, $J=8.6$, NH); 8.26 (1H, д, $J=8.0$, NH); 8.70-8.73 (2H, м, H-3,3 Pyt.).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (9). Выход 60%, диастереомерная чистота 86%, т.пл. 155-158°C. Найдено, %: С 49.04; Н 5.42; N 18.06. $C_{19}H_{25}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: С 49.12; Н 5.58; N 18.21. Спектр ЯМР 1H : (DMSO, δ , м. д., Гц): 1.79 (1H, м) и 1.91 (1H, м CH_2); 2.01 (3H, с, SCH_3); 2.42 (2H, м, CH_2); 4.44 (1H, ддд, $J_1=8.5$, $J_2=8.0$, $J_3=5.3$ CH); 4.49 (1H, дд $J_1=13.7$, $J_2=8.5$, CH_2CH); 4.71 (1H, дд $J_1=13.7$, $J_2=5.0$, CH_2CH); 4.75 (2H, м, NCH_2 all); 4.88 (1H, ддд, $J_1=8.2$, $J_2=8.0$, $J_3=5.0$, $CHCO_2H$); 5.01 (1H, дк, $J_1=17.2$, $J_2\sim J=1.0_3$, $=CH_2$ all); 5.20 (1H, дк $J_1=10.3$, $J_2\sim J_3=1.0$, $=CH_2$ all); 5.88 (1H, ддт, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=4.8$, $=CH$ all); 7.50 (1H, ддд, $J_1=7.9$, $J_2=4.8$, $J_3=0.8$); 7.92 (1H, д, $J=1.3$, CHO); 8.05 (1H, дд, $J_1=8.5$, $J_2=1.3$, $NHCHO$); 8.07 (1H, ддд, $J_1=7.9$, $J_2=2.0$, $J_3=1.3$); 8.23 d (1H, д, $J=8.0$, $NHCHCO_2$); 8.70 (1H, дд, $J_1=4.8$, $J_2=1.3$, H-4 Pyt); 8.83 (1H, д, $J=2.0$, H-5 Pyt); 12.78 (1H, ш, COOH).

N-Формил-(R)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (10). Выход 62%, диастереомерная чистота 86%, т.пл. 160-162°C. Найдено, %: С 49.04; Н 5.42; N 18.06. $C_{19}H_{25}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: С 49.15; Н 5.59; N 18.27. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м. д., Гц): 1.67 (1H, м, $S-CH_2CH_2CH$); 1.90 (1H, м, SCH_2CH_2CH); 1.97 (3H, с, SCH_3); 2.35 (2H, м, SCH_2); 4.48 (1H, м, $CHNHCHO$); 4.51 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=8.1$, CH_2NH); 4.70 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=4.8$, CH_2NH); 4.75 (2H, м, CH_2 алл); 4.91 (1H, тд, $J_1=8.1$, $J_2=4.7$ $CHCOOH$); 5.03 (1H, д, $J=17.3$, $=CH_2$); 5.21 (1H, д, $J=10.5$, $=CH_2$); 5.90 (1H, ддт, $J_1=17.3$, $J_2=10.5$ и $J_3=4.9$, $=CH$); 7.50 (1H, дд, $J_1=7.6$ $J_2=4.8$, Н- 5, Руг.); 7.96 (1H, д, $J=1.4$; CHO); 8.06 (2H, м, Н-6, Руг и $NHCHO$); 8.26 (1H, д, $J=8.1$, $NHCHCOOH$); 8.70 (1H, дд, $J_1=4.8$, $J_2=1.4$, Н - 4 Руг.); 8.84 (1H, д, $J=1.9$, Н - 2 Руг.).

Получение N-формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (11). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещают 0.185 г (0.55 ммоль) (S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина, 1.0 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.03 г (0.33 ммоль) пищевой соды. При комнатной температуре добавляют 0.195 г (0.6 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионилглицина в 3 мл диоксана, перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч и оставляют на ночь в холодильнике при температуре 5°C. На следующий день в содержимое колбы добавляют 2 мл 10% лимонной кислоты и после интенсивного перемешивания в течение 15 мин упаривают реакционную смесь досуха в вакууме при 50°C. Трипептид выделяют кристаллизацией из смеси этилацетат-метанол. Выход 58%, т. пл. 190-191°C. Найдено, %: С 48.27; Н 5.4; N 18.76. $C_{21}H_{28}N_7O_5S$. Вычислено, %: С 48.35; Н 5.48; N 18.82. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м. д., Гц): 1.80 (1H, м, CH_2CH_2S); 1.94 (1H, м, CH_2CH_2S); 2.05 (3H, с, SCH_3); 2.38-2.49 (2H, м, CH_2CH_2S); 3.69 (1H, дд, $J_1=16.9$, $J_2=5.8$, $NHCH_2$); и 3.76 (1H, дд, $J_2=16.9$, $J_3=5.8$, $NHCH_2$); 4.44 (1H, м, $CHCH_2CH_2CS$); 4.44 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=8.3$, $NHCHCH_2$); 4.70 (1H, дд, $J_1=13.7$, $J_2=5.2$, $NHCHCH_2$); 4.80 (2H, м, CH_2 алл); 4.90 (1H, ддд, $J_1=8.3$, $J_2=8.0$, $J_3=5.2$, $NHCHCH_2$); 5.03 (1H, дк, $J_1=17.3$, $J_2 \sim J_3=1.5$, $=CH_2$ алл); 5.21 (1H, дк, $J_1=10.5$, $J_2 \sim J_3=1.5$, $=CH_2$ алл); 5.89 (1H, ддт, $J_1=17.3$, $J_2=10.5$, $J_3=4.8$, $=CH$ алл); 7.67 (2H, м, Н - 2, 6 Руг.); 7.98-8.17 (4H, м, NH, NH, NH и CHO); 8.72 (2H, м, Н - 3, 5 Руг.); 12.50 (1H, ш, COOH).

Получение N-формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридинил-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (12). Синтез проводили аналогично предыдущему. Выход 62%, т.пл. 182-184°C. Найдено, %: С 48.27; Н 5.4; N 18.76. $C_{21}H_{28}N_7O_5S$. Вычислено, %: С 48.31; Н 5.41; N 18.87. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м. д., Гц): 1.80 и 1.94 (2H, м, CH_2CH_2S); 2.05 (3H, с, SCH_3); 2.39-2.49 (2H, м, CH_2CH_2S); 3.68 и 3.77 (1H и 1H, дд, $J_1=16.9$, $J_2=5.7$, $NHCH_2$); 4.43 (1H, м, $CHONHCH$); 4.45 (1H, дд, $J_2=13.6$, $J_3=8.1$, $NHCHCH_2$); 4.69 (1H, дд, $J_2=13.7$, $J_3=5.2$, $NHCHCH_2$); 4.76 (2H, м, CH_2

all); 4.90 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J_1=8.1$, $J_2=8.1$, $J_3=5.3$, NHCHCH_2); 5.01 (1H, $\Delta\kappa$, $J_1=17.3$, $J_2\sim J_3=1.5$, $=\text{CH}_2$ all); 5.20 (1H, $\Delta\kappa$, $J_1=10.4$, $J_2\sim J_3=1.5$, $=\text{CH}_2$ all); 5.88 (1H, $\Delta\Delta\Gamma$, $J_1=17.3$, $J_2=10.4$, $J_3=4.9$, $=\text{CH}$ all); 7.52 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J_1=7.9$, $J_2=4.8$, $J_3=0.8$, H – 5 Py Γ .); 8.00-8.16 (5H, μ , H-6 Py Γ ., NH и CHO); 8.71 (1H, $\Delta\Delta$, $J_3=4.8$, $J_4=1.6$, H-4 Py Γ .); 8.84 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=1.5$, $J_2=0.8$, H – 2 Py Γ .); 12.10 (1H, μ , COOH).

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научного проекта №SCS 15T-2I215.

(S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-[4-ԱԼԻԼ-(3-ՊԻՐԻԴԻՆ-4'-ԵՎ (S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-[4-ԱԼԻԼ-(3-ՊԻՐԻԴԻՆ-3'-ԻԼ)-5-ԹԻՕՔՍՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-1-ԻԼ]-ՊՐՈՊԻՈՆՆԱԿԹԻՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԴԻ- ԵՎ ՏՐԻՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Յու. Մ. ԴԱՆԴՅԱՆ, Տ.Մ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Վ. Տ. ԴԱՆԴՅԱՆ, Ս. Մ. ԶԱՄԳԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԳՅՈԼՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՏԱԳԻԱՆ

Սինթեզվել են նոր N-ֆորմիլ-(S)- և N-ֆորմիլ-(R)-մեթիոնիլպեպտիդներ, որոնք պարունակում են (S)-2-ամինո-3-[4-ալիլ-(3-պիրիդին-4'- և (S)-2-ամինո-3-[4-ալիլ-(3-պիրիդին-3'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-պրոպիոնաթթուներ: Ցույց է տրվել, որ դիպեպտիդների սինթեզի ժամանակ ռեակցիան ընթանում է մասնակի ռացեմացմամբ: Ռեակցիայի պայմանների փոփոխությունն արդյունքում հնարավոր դարձավ սինթեզել դիպեպտիդների խառնուրդ, որտեղ ռացեմացման արդյունքում առաջացած N-ֆորմիլ-(R)-մեթիոնիլ-(S)-β-[4-ալիլ-3-(պիրիդին-4'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-ալանինի և N-ֆորմիլ-(R)-մեթիոնիլ-(S)-β-[4-ալիլ-3-(պիրիդին-3'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-ալանինի քանակները համապատասխանաբար կազմեցին 10 և 7%: Տրիպեպտիդների սինթեզի ժամանակ, ինչպես և սպասվում էր, ռացեմացման երևույթ չնկատվեց:

SYNTHESIS OF DI- AND TRIPEPTIDES CONTAINING (S)-2-AMINO-3-[4-ALLYL-(3-PYRIDIN-4'-AND (S)-2-AMINO-3-[4-ALLYL-(3-PYRIDIN-3'-YL)-5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOL-1-YL]-PROPIONIC ACIDS

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

^aScientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA

14, Gyurjian Str., Yerevan, 0056, Armenia

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

^bYerevan State University

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

New N-formyl-(S)- and N-formyl-(R)-methionylpeptides containing (S)-2-amino-3-[4-allyl-(3-pyridin-4'- and (S)-2-amino-3-[4-allyl-(3-pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-propionic acids have been synthesized. It has been shown that in the case of dipeptides the reaction proceeds with partial racemization. By the variation of reaction conditions it was possible to obtain mixtures of diastereomers in which the content of racemization products N-formyl-(R)-methionyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine and N-formyl-(R)-methionyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-

yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine was less than 10% for the first case and less than 7% for the second one. The racemization product for tripeptides containing glycine was not detected as expected.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дангян В.Т., Саргсян А.С., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Оганесян Н.А., Паносян Г.А., Дангян Ю. М., Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 430.
- [2] Сагиян А.С., Симонян А.М., Акопян К.В., Товмасын А.Г., Геолчанян А.В., Кочикян В.Т. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 362.
- [3] Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Е.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 385.
- [4] Anderson G., Zimmerman J., Callahan F. //J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, issue. 9, p. 1839.

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕКАНИЯ РЕТРОРЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ
В 1,5-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ.
СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ**

**М. С. САРГСЯН, С.С. АЙОЦЯН, А. Г. АСРАТЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН, А. Э. БАДАСЯН,
А. А. САРГСЯН и С. Г. КОНЬКОВА**

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

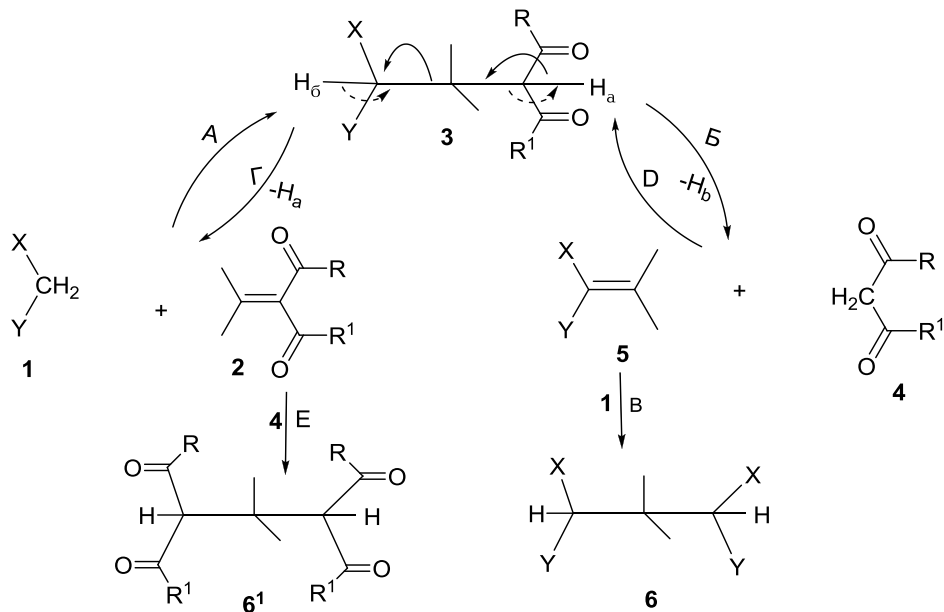
Поступило 2 II 2017

Рассмотрены синтетические возможности реакций ариламидов ацетоуксусной и арил-амидоэфиров малоновой кислот с электрофильными этоксиалкенами, содержащими ацильные и карбэтоксильные группировки. Обсуждены некоторые аспекты возможностей протекания ретрореакции Михаэля (обратная реакция Михаэля) в аддуктах, образующихся при указанных взаимодействиях.

Библ. ссылок 15.

К широко распространенным видам 1,2-отщепления относятся реакции фрагментации, отличающиеся от обычных реакций 1,2-отщепления тем, что уходящий β -заместитель является не анионом гетероатома, а карбанионом. Примером такой фрагментации является обратная реакция Михаэля [1,2]. Соединения, которые могут подвергаться такой фрагментации, часто получают нуклеофильным 1,4-присоединением С-Н кислот к винилограм карбонильных или дикарбонильных соединений (халконам), в частности, по реакции Михаэля (схема 1).

Схема 1



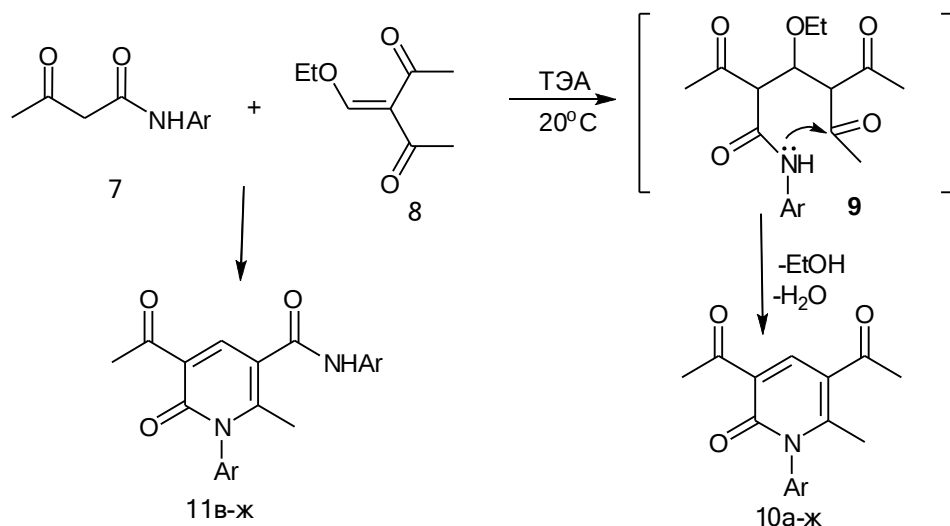
Соединения общей формулы 3 (аддукты), полученные по реакции Михаэля (путь А или Д) или другим путем, в присутствии основания или при нагревании могут подвергаться фрагментации (ретрореакция Михаэля) двояко, по пути Б или Г. Один из них (Б или Г) приводит к образованию исходных соединений 1 и 2 (или 4,5), а второй (Б или Г) — к образованию новой С-Н кислоты 4 (или 1) и нового электрофильного алкена 5 (или 2). Последний (5 или 2) в свою очередь может реагировать с нуклеофильным реагентом 1 (или 4) с образованием нового аддукта 6 (или 6¹).

Следует отметить, что публикации, посвященные превращениям, протекающим по путям А→Б→В или Д→Г→Е, в литературе мало известны [3,4].

Взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с этоксихалконами

Нами исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с соединениями, содержащими электрофильную углерод-углеродную связь, в частности, изучено взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты 7 с этоксиметилацетилацетоном (этоксихалкон 8). Показано, что реакция протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, приводя к образованию, по данным ЯМР ¹Н спектров, двух типов 2-пиридонов — 10 (50-67%) и 11 (до 37%), соответственно (схема 2) [5].

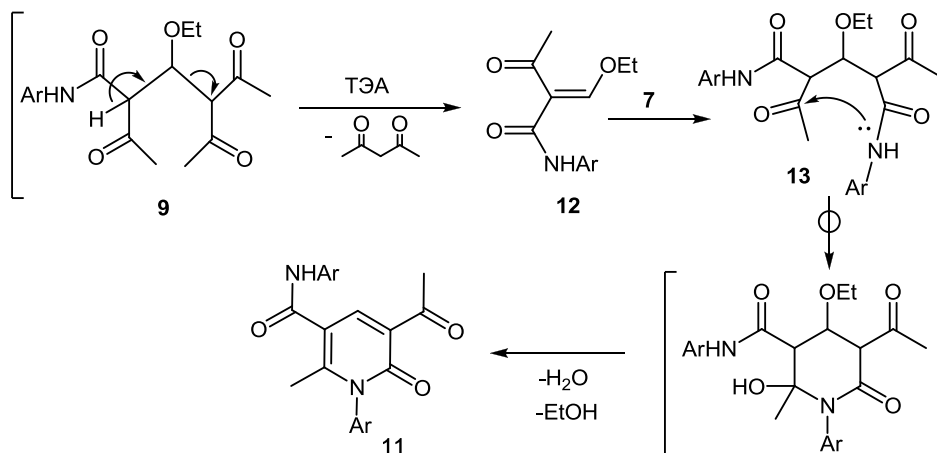
Схема 2



Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 3-CH₃Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 4-NO₂Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Образование соединений **11** теоретически может происходить следующим образом: промежуточный аддукт **9**, кроме азаиклизации, может подвергнуться ретрореакции Михаэля с образованием нового этоксихалкона **12**, который, реагируя с исходным амидом **7**, превращается в аддукт **13** и далее, аналогично приведенной схеме, превращается в соединение **11** (схема 3).

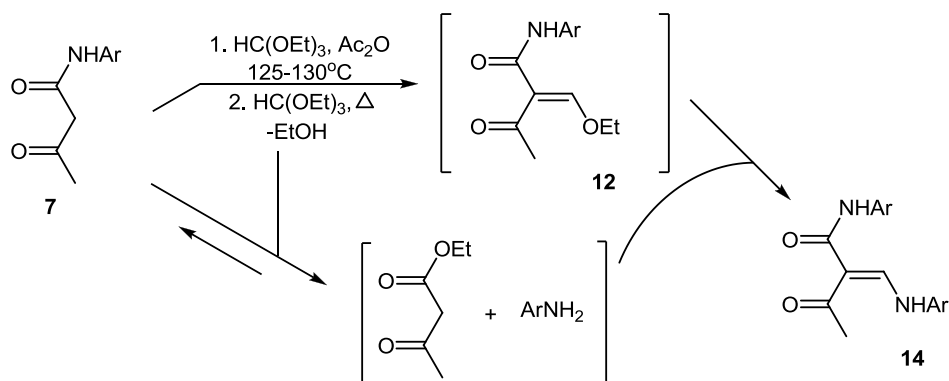
Схема 3



В пользу возможности образования 2-пиридонов **11** по приведенной схеме, в частности, свидетельствует тот факт, что увеличение количества амида **7** в реакционной смеси приводит к повышению количества

указанного 2-пиридоны, а при уменьшении количества амида **7** наблюдается обратная картина. Более веским доказательством для образования пиридонов **11** по приведенной схеме могло бы быть получение отдельным опытом промежуточного этоксихалкона **12** и выяснение его поведения при взаимодействии с амидом **7**. С этой целью было проведено взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **7** с ортоформиатом, приведшее, вопреки ожиданиям, к образованию 3-оксо-N-арил-2-(арил-аминометил)бутанамидов **14** (схема 4).

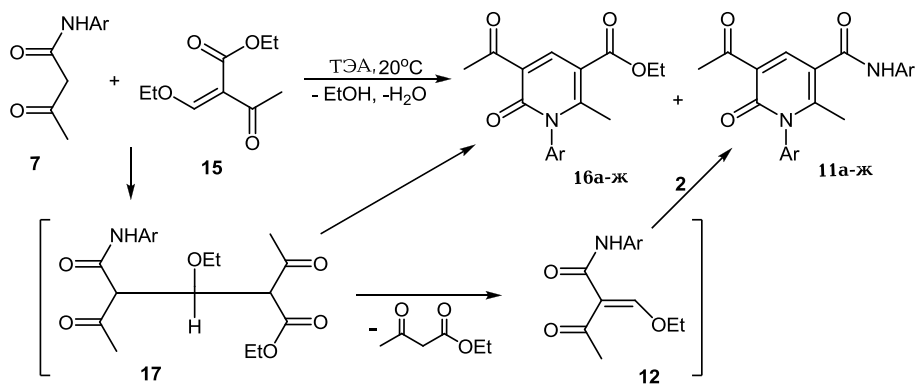
Схема 4



Следует отметить, что аналогичную реакцию впервые наблюдали Сейдел и сотр. при изучении взаимодействия 2-ацетоацетиламинопиридина с ортоформиатом в присутствии хлористого цинка [6].

В продолжение исследований в области синтеза функционально замещенных 2-пиридонов нами было изучено поведение амидов ацетоуксусной кислоты **7** при взаимодействии с этоксиметиленациацетоуксусным эфиром (этоксихалкон **15**). Представляло определенный интерес выяснить, во-первых, будет ли подвергаться ретрореакции Михаэля первоначально образующийся промежуточный аддукт реакции и, во-вторых, при внутримолекулярной циклизации этого же аддукта какая из групп (ацетильная или этоксикарбонильная) будет выступать в качестве электрофила. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает также в присутствии триэтиламина при комнатной температуре, приводя, по данным ЯМР ¹H, ¹³C и ДЕРТ спектров, к образованию производных 2-пиридонов **16** (52-87%) и **11** (до 37%), соответственно (схема 5) [7].

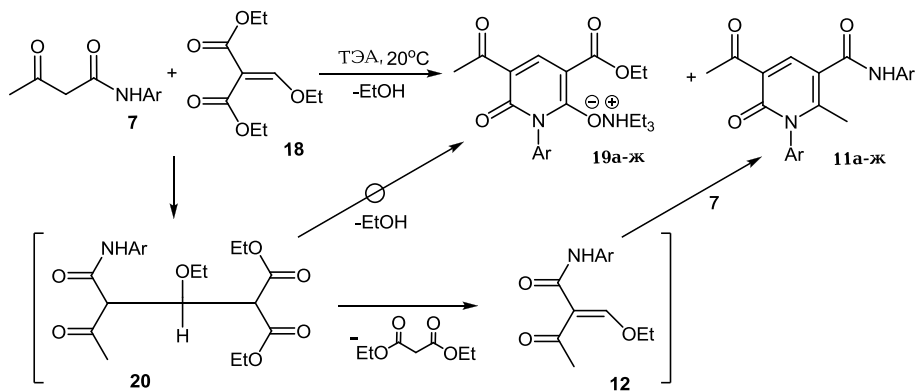
Схема 5



Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 3-CH₃Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 4-NO₂Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Образование замещенных 2-пиридонов **16** свидетельствует о том, что в аддукте **17**, в котором возможны несколько внутримолекулярных циклизаций (аза- и карбоциклизация), происходит азаиклизация с участием амидной и ацильной групп. Образование же 2-пиридонов **11** свидетельствует о том, что протекание ретрореакции Михаэля с участием аддуктов **9** и **17** не зависит от фрагмента, который присутствует в этоксихалконе (**8** или **15**). С целью подтверждения такого предположения нами было исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **7** с этоксиметиленэтилмалонатами (этоксихалкон **18**). Выяснилось, что указанное взаимодействие, как и в предыдущих случаях, протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, приводя к образованию продуктов ретрореакции Михаэля — **11** (55-84%). Одновременно, в зависимости от мольного соотношения исходных соединений и электронной природы заместителя Ar, образуются также триэтиламмоний 5-ацетил-1-арил-3-алкоксикарбонил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олаты (**19**, 10-28%, схема 6) [8].

Схема 6

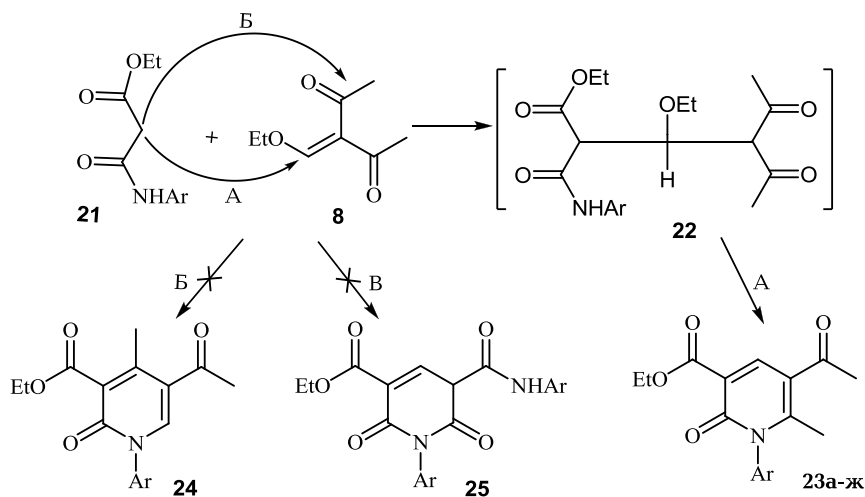


Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 3-CH₃Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 4-NO₂Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Как видно из полученных результатов, в отличие от данных, полученных при взаимодействии амида **7** с этоксиметиленациацетоном (**8**) или этоксиметиленациацетоуксусным эфиром (**15**), когда в основном получают продукты внутримолекулярной азицилизации соответствующих аддуктов, в данном случае доминирующим направлением взаимодействия становится образование продуктов ретрореакции Михаэля. Нетрудно заметить, что в данном случае, в отличие от аддуктов **9** и **17**, направление внутримолекулярной азицилизации не является доминирующим, поскольку этоксикарбонильная группа является более слабым электрофилом, чем ацетильная группа.

Имея в виду тот факт, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты с этоксихалконами **8**, **15** и **18** продукты ретрореакции Михаэля всегда образуются, независимо от природы присутствующих в этих халконах групп, интересно было изменить амидную часть промежуточного аддукта. С этой целью было изучено взаимодействие амидоэфиров малоновой кислоты **21** с этоксихалконами **8**, **15** и **18**. Следует отметить, что исследование взаимодействия амидоэфиров **21** с этоксихалконом **8** могло бы прояснить поведение последнего в условиях нуклеофильного присоединения, т. е. являются ли ожидаемые 2-пиридоны продуктами реакции Михаэля (путь А) или же Кнёвенагеля (путь Б). Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие имеет место в присутствии триэтиламина при 20°C и, согласно данным ЯМР ¹H, ¹³C спектров и РСА, приводит к образованию соединений **23** (33-55%, схема 7) [9,10].

Схема 7

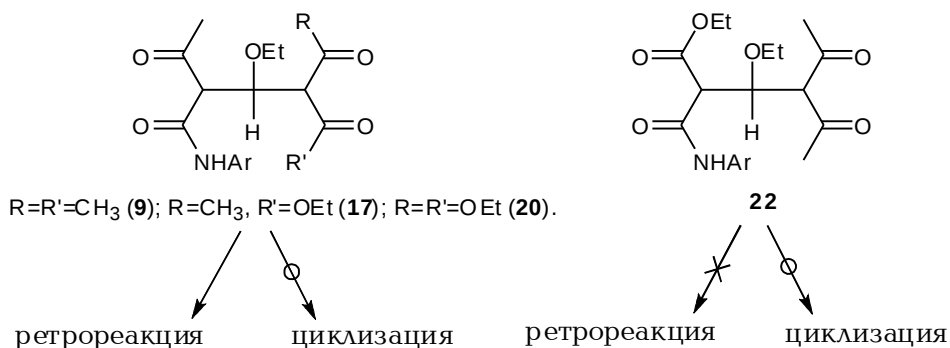


Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 4-NO₂Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 3-CH₃Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Следует отметить, что в случае моноамида **21**, в отличие от амидов **7**, образование конечных продуктов **25**, которые могли бы образоваться ретрореакцией Михаэля (путь В), не наблюдается.

Таким образом, при сравнении данных, полученных при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты **7** с этоксихалконами **8**, **15**, **18**, с данными, полученными при реакции амидоэфиров малоновой кислоты **21** с этоксихалконом **8**, становится ясно, что региохимия превращения промежуточных аддуктов, получающихся при этих взаимодействиях, зависит от природы амидного фрагмента в этих аддуктах (схема 8).

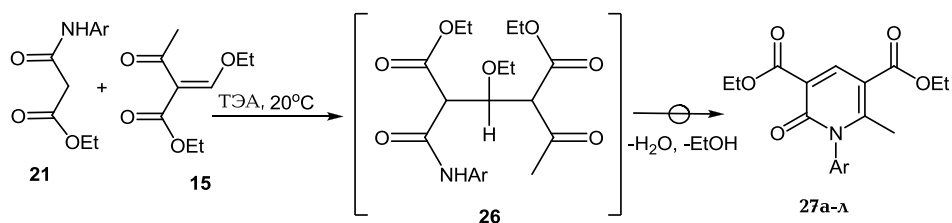
Схема 8



С целью подтверждения этой зависимости, а также для создания нового доступного метода синтеза ранее не известных замещенных 2-пиридонов, нами исследовано взаимодействие ариламидоэфиров **21** с этоксихалконом **15** в присутствии триэтиламина. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает с образованием, по

данным ИК, ЯМР ^1H , и ^{13}C спектров, только продуктов азациклизации аддукта Михаэля — диэтил-6-метил-2-оксо-1-арил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатов (**27**, 17-65%, схема 9) [11].

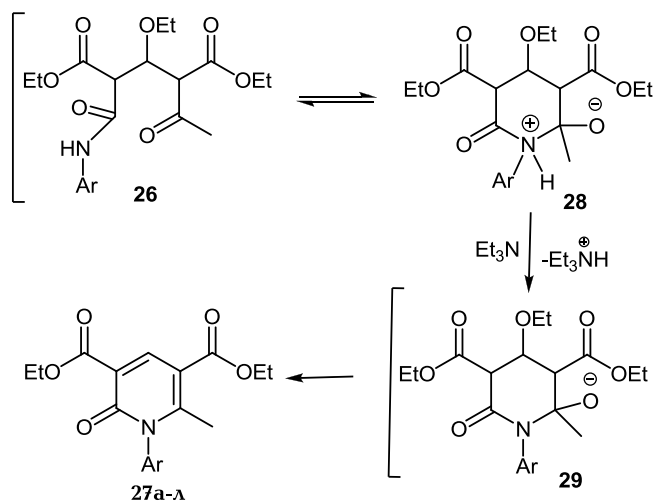
Схема 9



Ar = 4- NO_2Ph (**а**), 2- NO_2 ,4- ClPh (**б**), 2- NO_2Ph (**в**), 3- NO_2Ph (**г**), 4- NO_2 ,2- CH_3Ph (**д**), $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ (тиазолил) (**е**), 4- CH_3OPh (**ж**), 4- CH_3Ph (**з**), 2- CH_3Ph (**и**), 2,4-(CH_3) $_2\text{Ph}$ (**к**), Ph (**л**).

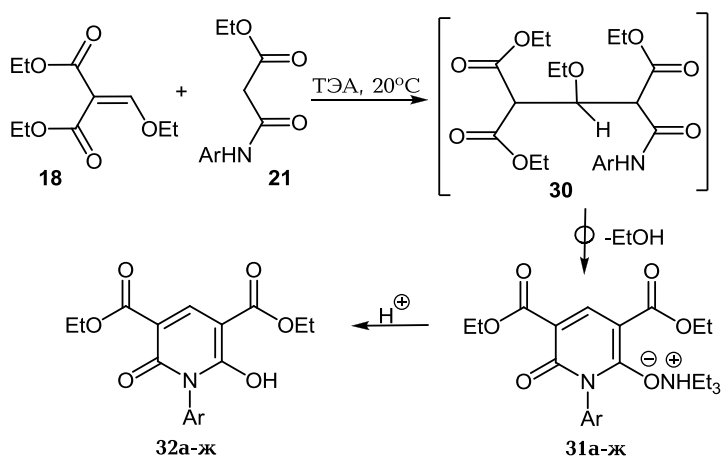
Такой ход взаимодействия свидетельствует о том, что, во-первых, региохимия дальнейшего превращения аддукта Михаэля **26** действительно зависит от природы амидного фрагмента, и, во-вторых, при одинаковых условиях понижение электроноакцепторности ароматического кольца приводит к снижению выходов продуктов циклизации **27а-л**. Такой результат оказался неожиданным с точки зрения донорно-акцепторного взаимодействия между амидной и ацильной группами, поскольку в указанном ряду заместителей Ar (см. схему 9) донорность нуклеофила увеличивается. Если же полученные данные рассмотреть с точки зрения кислотно-основного взаимодействия, то, имея в виду, что кислотность сопряженной кислоты $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$ ($\text{pK}_a \approx 11$, [12]) намного больше, чем амидной NH группы ($\text{pK}_a \approx 17$, [13]), указанная реакция не должна иметь место. На наш взгляд, полученные данные можно объяснить, если предположить, что при циклизации лимитирующей стадией является не нуклеофильное присоединение к ацильной группе (**26**→**28**), а отрыв протона от положительно заряженной амидной группы (**28**→**29**), и в этом случае увеличение акцепторности ароматического кольца будет способствовать ускорению процесса (схема 10).

Схема 10



С этой точки зрения интересно было выяснить влияние на направление взаимодействия, если в аддукте **26** ацильную группу заменить этоксикарбонильной группой, т. е. попробовать подавить направление внутримолекулярной азицилизации и тем самым способствовать протеканию ретрореакции Михаэля. С этой целью исследовано взаимодействие амидоэфиров **21** с этоксикарбонил-18. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает в присутствии ТЭА и приводит к образованию только продуктов азицилизации промежуточного аддукта **30** — триэтиламмоний 3,5-ди-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов (**31**, 31-56%, схема 11) [14]. Полученные соли **31** (иногда без выделения) при подкислении превращены в соответствующие 2-пиридоны **32**.

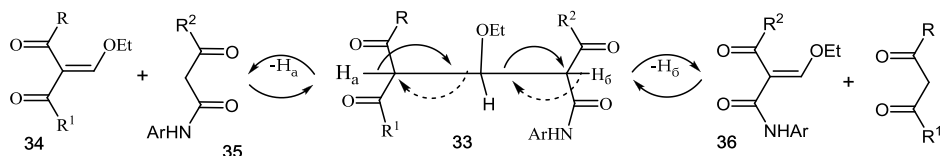
Схема 11



Ar = 4-NO₂Ph (**a**), 2-NO₂-4-ClPh (**б**), 2-CH₃Ph (**в**), 2-NO₂Ph (**г**), 3-NO₂Ph (**д**), 2-CH₃-4-NO₂Ph (**е**), 4-CH₃Ph (**ж**).

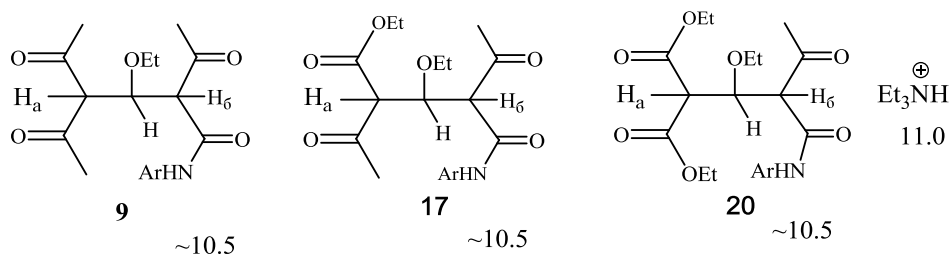
Таким образом, нами разработан еще один новый доступный метод синтеза ранее не известных функционально замещенных 2-пиридонов. Что касается протекания ретрореакции Михаэля, то при взаимодействии амидоэфиров **21** с этоксикальконами **8**, **15** и **18**, в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты **7**, независимо от электронной природы функциональных групп в этоксикальконах, она не происходит. Такое различие в поведении амидов **7** и **21** при реакциях с этоксикальконами, по-видимому, связано с разностью кислотностей подвижных атомов водорода в промежуточных аддуктах. Следует отметить, что в аддуктах **33**, как отмечено выше, существуют два варианта протекания ретрореакции Михаэля. Один из них может протекать с отщеплением атома водорода H_a , приводя к образованию исходных соединений **34** и **35**. В принципе этот процесс не должен влиять на протекание второй ретрореакции с отщеплением атома водорода H_b , приводящей к новому этоксикалькону **36** (схема 12).

Схема 12



Протекание ретрореакции с отщеплением атома водорода H_b , в основном, должно зависеть от его кислотности и основности применяемого катализатора. Хотя мы не располагаем конкретными данными о кислотности H_b в аддуктах **9**, **17**, **20**, однако считаем возможным сравнивать кислотности ариламинов ацетоуксусной кислоты ($pK_a = 10.5$ [15]) и сопряженной кислоты триэтиламина ($pK_a = 11$, схема 13). Из этого сравнения видно, что, поскольку эти величины приблизительно равны, то указанные аддукты, наряду с циклизацией подвергаются также ретрореакции Михаэля, причем, т. к. в аддукте **20** электрофильность этоксикарбонильной группы ниже по сравнению с ацильной группой, то в этом случае доминирующим направлением становится ретрореакция Михаэля.

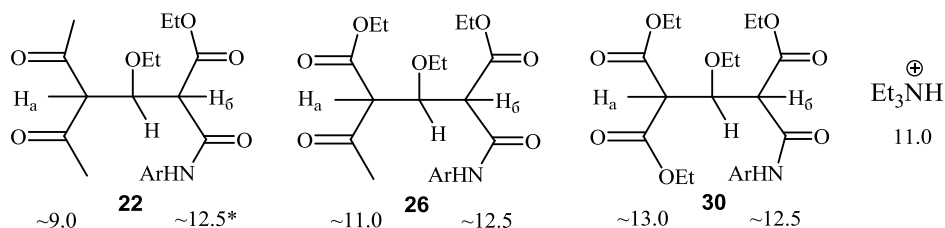
Схема 13



Аналогичное сравнение кислотностей атома водорода H_b в аддуктах **22**, **26**, **30**, полученных при взаимодействии амидоэфиров **21** ($pK_a \approx 12.5^*$),

и сопряженной кислоты триэтиламина показывает, что поскольку кислотность H_6 атома водорода в указанных аддуктах сравнительно меньше, то ретрореакция Михаэля в присутствии ТЭА не происходит.

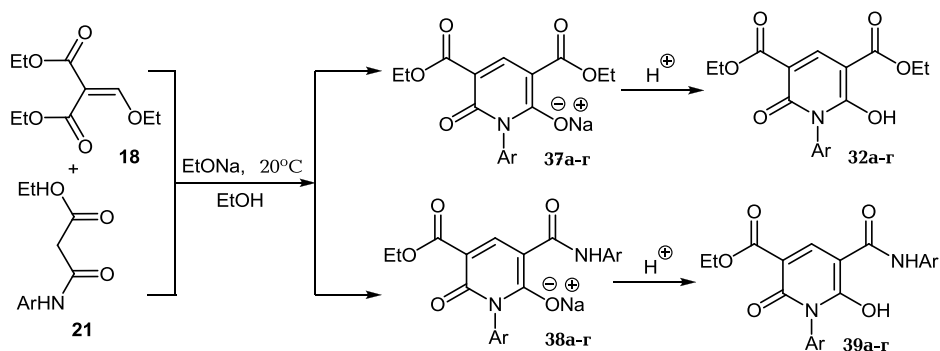
Схема 14



*Значение pK_a амидозфира **21** в литературе не известно и оно рассчитано исходя из pK_a маленового эфира (13.0) и разности кислотностей ацетоуксунного эфира (11.0) и его амида (10.5), которая составляет 0.5 ($13.0 - 0.5 = 12.5$).

Из вышеизложенного следует, что, если приведенные объяснения соответствуют действительности, то при применении более сильного основания, чем ТЭА, аддукты должны подвергаться ретрореакции с отщеплением атома водорода H_6 . С этой целью изучено взаимодействие ариламидозэфиров **21** с этоксихалконом **18** в присутствии этилата натрия ($pK_a = 18$). Проведенные опыты показали, что, действительно, в результате проведенного взаимодействия, наряду с натрий 3,5-ди(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатами (**37**, 25-55%) образуются также продукты ретрореакции Михаэля — натрий 5-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-3-(арилкарбамоил)-1,6-дигидропиридин-2-олатами (**38**, 26-40%, схема 15) [14].

Схема 15

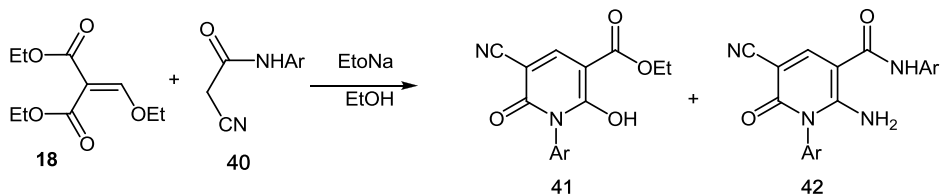


Ar = 4- NO_2 Ph (**a**), 3- NO_2 Ph (**b**), 4- CH_3 Ph (**v**), 2,4- $(CH_3)_2$ Ph (**r**).

Следует отметить, что в 2010 г. была опубликована статья [4] под названием "Реакции диэтил 2-(этоксиметилен)малоната с 2-цианоацетаниламидами: неожиданный перенос этоксиметиленовой группы", в которой фактически впервые экспериментально выделены продукты рет-

рореакции Михаэля с участием этоксикалькенов (42, схема 16), идущие по пути А→Б→В (см. схема 1).

Схема 16



Обобщая имеющиеся данные по ретрореакции аддуктов Михаэля с образованием нового электрофильного алкена, можно заключить, что возможности получения продуктов его дальнейшего превращения зависят как от кислотности атома водорода, находящегося в амидной части аддукта, так и от основности применяемого катализатора.

1,5-ԴԻԿԱՐԲՈՆԻԼԱՅԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ ՄԻԽԱՅԵԼԻ ՌԵՏՐՈՒՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ԸՆԹԱՆԱԼՈՒ ՆՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ: ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 2-ՊԻՐԻԴՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ս. ՀԱՅՈՅՅԱՆ, Ա. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ,
Ա. Է. ԲԱԴԱՏՅԱՆ, Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ

Դիտարկվել են ալդոլազացախաթթվի արիլամիդների, մալոնաթթվի արիլամիդների և ալդոլ- ու կարբէթոքսիլամբալորոմների պարունակող էլեկտրոֆիլ էթերալիզացիայի փոխազդեցությունը: Քննարկվել են նշված փոխազդեցությունների ընթացքում Միխայելի ռետրոհակցիայի ընթանալու հնարավորություններին վերաբերվող որոշ հարցեր:

THE POSSIBILITIES OF THE FLOW OF MICHAEL RETRO REACTIONS IN THE 1,5-DICARBONYL COMPOUNDS. THE SYNTHESIS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 2-PYRIDONES

M. S. SARGSYAN*, S. S. HAYOTSYAN, A. A. HASRATYAN, A. Kh. KHACHATRYAN,
A. E. BADASYAN, A. A. SARGSYAN and S. G. KONKOVA

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com
Tel.: +37493284843

The possibilities of interaction of arylamides of acetoacetic- and arylamidoesters of malonic acids with electrophilic ethoxyalkenes containing acyclic- and carbethoxy groups were investigated. The possibilities of Michael retro reactions are discussed regarding the stated reactions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Grob C.A., Baumann W. // Acta, 1955, v. 38, p. 594.
- [2] Марч Дж. Органическая химия. М., Мир, т. 3, 1987, с.200.
- [3] Dornow, Boberg // Ann., 1952, v. 578, p. 101.
- [4] Tkachova V.P., Gorobets N.Yu., Tkachov R.P., Dyachenko O.D., Rusanov E.B., Dyachenko V.D. // ARKIVOC, 2010, xi, p. 254.
- [5] Саргсян М.С., Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2013, т.66, №4, с. 605
- [6] Seidel M.C., Van Tuyle G.C., Weir W.D. // J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 1475.
- [7] Саргсян М.С., Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №2-3, с. 262.
- [8] Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // ХГС, 2015, т.51, №7, с. 682.
- [9] Айюцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // ХГС, 2014, №8, с. 1221.
- [10] Асратян А.Г., Айюцян С.С., Саргсян М.С. / IV научная конференция Армянского химического общества "Достижения и проблемы". Тез. док., Ереван – Ва-надзор, 2014, с. 158.
- [11] Айюцян С.С., Асратян А.Г., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // ЖОрХ, 2016, т. 52, №6, с. 871.
- [12] Wen D., Olesik S. V. // Analyt. Chim. Acta, 2001, v. 449 (1-2), p. 211.
- [13] Homer R.B., Johnson C.D. The Chemistry of Amides (J. Zabicky), Interscience. New York, 1970, p. 238.
- [14] Айюцян С.С., Конькова С.Г., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 10, с. 1685.
- [15] Barsout B.N., Naoum M.M. // Indian J. Chem., 1986, v. 25 A, p. 398.

**SYNTHESIS OF NEW PYRIDINES AND PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINES
CONTAINING BIOGENIC AND PHARMACOPHORE FRAGMENTS
BY RECYCLIZATION OF THE PYRIMIDINE RING**

G. G. DANAGULYAN ^{1,2}

¹Russian-Armenian University

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

²The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

Institute of Organic Chemistry

26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: gdanag@email.com

The review is devoted to two rearrangements of iodoalkylates of pyrimidinylacetic acid derivatives proceeding under the action of biogenic and pharmacophore-containing primary amines and carboxylic acid hydrazides. The reactions result in almost inaccessible by other ways nicotinic acid and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives.

Figs. 3, references 76.

Introduction

Pyridine and pyrimidine derivatives are known to form the basis of many medications. Therefore, obtaining new derivatives of these heterocycles to a great extent is a guarantee for revealing biological activity in synthesized compounds. The probability of biological activity manifestation significantly increases upon introduction of pharmacophore groups or fragments of natural biogenic compounds into a molecule of a compound being synthesized.

It is known that the reactions used in medical chemistry, as a rule, are based on well-proven and simple transformations, such as the reactions of substitution, condensation, cyclization.

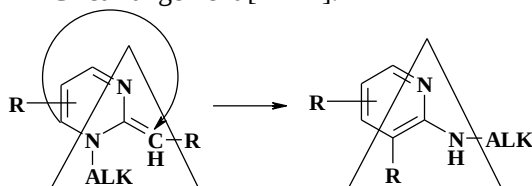
The presented review is devoted to novel, original methods of introducing pharmacophore and biogenic groups into molecules of nicotinic acid derivatives and those of condensed system of a series of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. Elaboration of these methods is connected with study and revealing in our laboratory novel nucleophilic recyclizations of 1,4,6-trimethyl-2-(ethoxycarbonyl)methylpyrimi-

dinium iodides proceeding under the action of such nucleophiles as various amines and hydrazine derivatives. The suggested presentation focuses on rearrangements of pyrimidinium iodide under the influence of different nitrogen-containing nucleophilic reagents proceeding through heterocycle recyclization. The described transformations result in derivatives of pyridine, 1,2,4-triazole and fused systems containing biogenic and pharmacophore fragments of the initial amine reagent.

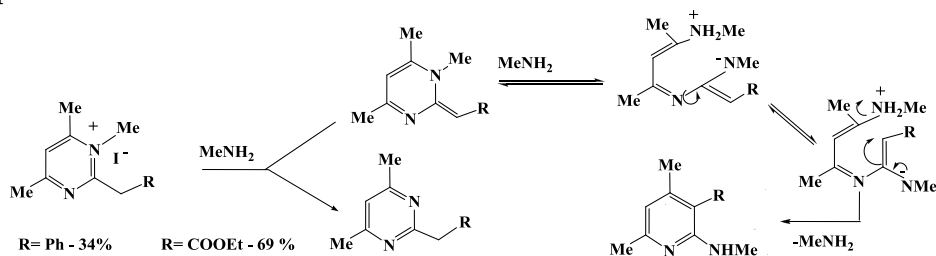
1.1. The background of work

Within the last several years the Laboratory of Nitrogenous Heterocycles of the Institute of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA together with the Laboratory of Biologically Active Heterocycles of the Russian-Armenian University have been involved in the research of nucleophilic rearrangements of pyrimidine systems. The research is aimed at study of isomerizational recyclizations, in particular, of the so-called “enamine rearrangements” [1-8] or “Kost-Sagitullin rearrangements”. These studies continue and develop the investigations started in the seventies, when was discovered the rearrangement of 1,4,6-trimethyl-2(ethoxycarbonyl)methylpyrimidinium iodide into 2-aminonicotinic acid derivatives proceeding under the action of amines, as well as recyclization of condensed pyrimidines into condensed pyridines [9-11].

Formally the recyclization proceeds with substitution of endocyclic nitrogen atom by exocyclic carbon atom. That is why to mark such recyclizations we have introduced the term N-C-rearrangement [12-14].

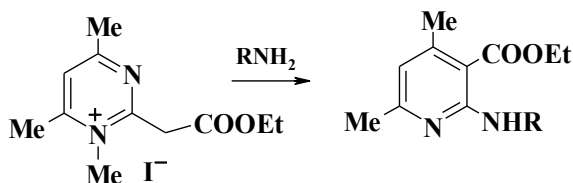


By analogy with the known Dimroth rearrangements in a series of pyrimidinium salts [15-19], where the initial nucleophilic attack is at position 6, we have proposed the scheme of the given transformation [2, 9] with the attack at position 6.

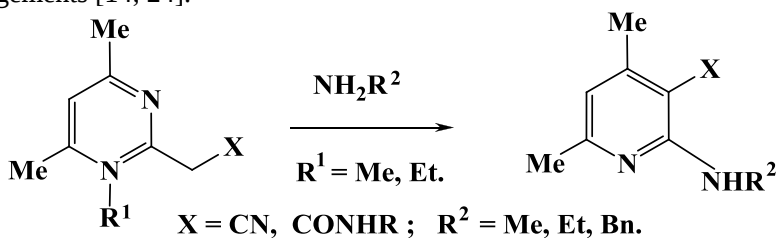


It has been shown in our laboratory that similar rearrangement of 1,2-dialkylpyrimidinium salts could also proceed under the action of various amines containing a radical other than that at a quaternized nitrogen atom of the

pyrimidinium salt [20-23]. This leads to recyclization of the pyrimidine derivative into pyridine derivative with simultaneous incorporation of the alkyl amine group of the amine reagent into the molecule of the reaction product. As a result almost inaccessible 2-alkylaminopyridines are formed that contain a fragment of the amine introduced into the reaction.



Iodomethylates of pyrimidinylacetic amides and nitriles also enter into similar rearrangements [14, 24].



Experimental prove of the possibility of nucleophilic attack on the 2nd position was obtained in the process of the reaction (in cold) of pyrimidinium salt 1 with an alcoholic solution of potassium hydroxide. Intermediate product 2 was isolated, the structure of which was proved by the methods of NMR- and IR-spectroscopy and mass-spectrometry [25].

We have shown in subsequent studies that brief heating of pseudo base 2a in chloroform leads to anhydro base 3a in quantitative yield, while the complete accord of the mass spectrum of 3a with the mass spectrum previously recorded in the study of 2a (discrepancies only in the peak intensities) supports our previous proposal [25] of the loss of water upon electron impact during the recording of the mass spectrum of 2a.

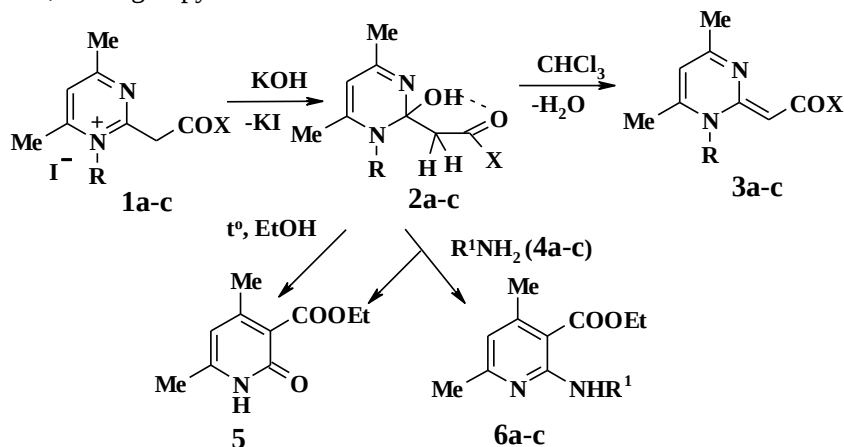
The similar attack of the hydroxide ion at C-2 in the pyrimidine ring was also noted in the reaction of 2-(ethoxycarbonyl)methyl-1-ethyl-4,6-dimethylpyrimidinium iodide (1b) with KOH, leading to pseudo base 2b, which also lost a water molecule upon heating in chloroform.

We noted that the elimination of water from pseudo base 2b upon heating in chloroform proceeded very rapidly. Thus, only anhydro base 3b was recorded in the mass spectrum and also in the ¹H NMR spectrum in CDCl₃. Products 2b and 3b differed in their physicochemical characteristics and IR spectral data, which caused to establish the structure of pseudo base 2b [26].

Heating 2-(carbamoyl)methyl-1,4,6-trimethylpyrimidinium iodide (1c) with an equivalent of KOH in absolute ethanol for 1 min led to anhydro base 3c, probably also through the intermediate formation of pseudo base 2c. Anhydro base 3c was isolated by chloroform extraction. By analogy with the previous examples, this

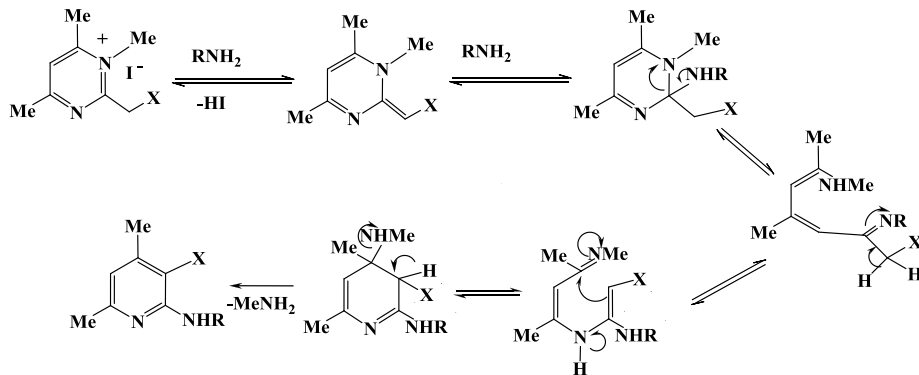
transformation also involved water elimination. The chloroform extraction was carried out to avoid side reactions occurring when using polar solvents since the intermediates of the transformation of iodide 1c do not dissolve in nonpolar solvents.

Pseudo base 2a rearranged upon heating in absolute ethanol as well as in the presence of primary amines 4a-c to give mainly pyridone 5, which was also formed in the rearrangement of 1a by the action of primary amines in an aqueous medium. The product of the normal rearrangement, 2-methylamino derivative 6a, and in the reaction with amines 4b and 4c the "product of the rearrangement with transamination" 6b and 6c were formed in small amounts. Partial demethylation also occurred, leading to pyrimidines.

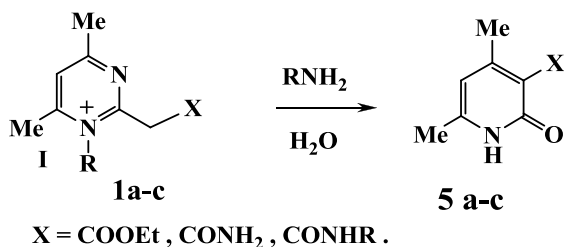


1, 2, 3: a X = OEt, R = Me; b X = OEt, R = Et; c X = NH₂, R = Me.

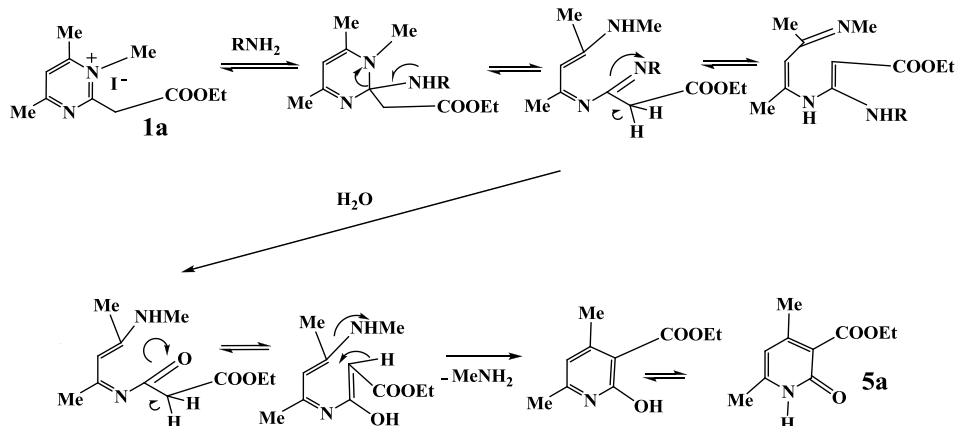
The assumed Scheme of the rearrangement is given below.



It was also shown that with recyclization of pyrimidinium salts under the action of different amines, the direction of transformation could vary depending on the presence of moisture. Thus, by interaction of salt 1 with different amines in the presence of even small amounts of water, in addition to the recyclization product with transamination substituted pyridone was also isolated [22, 27].

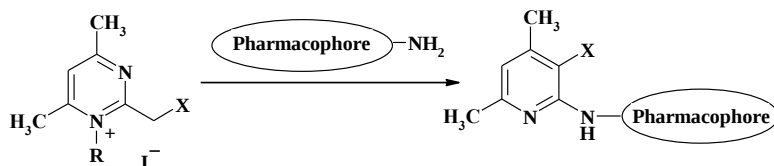


The assumed Scheme of the rearrangement is given below.

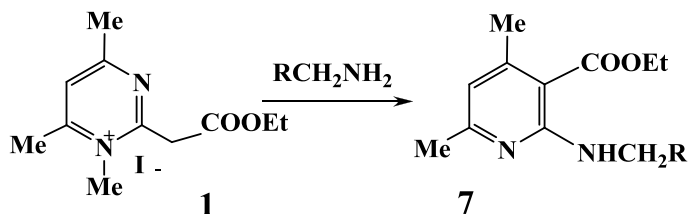


1.2. Pyrimidinium salts rearrangements under the action of biogenic amines

We have assumed that similar rearrangement with substitution of the amine moiety could also proceed by the action of various biogenic amines on the pyrimidinium salt. Such the amine moieties exchange should make this reaction suitable for the synthesis of novel biologically active pyridines. In particular, it was expected that by selection of the appropriate amines, including also biologically active ones, pharmacophore groups could be incorporated into the pyridine ring. In this case it could be possible to form easily, in one stage, almost inaccessible by other ways derivatives of biogenic nicotinic acid that also contained another biogenic moiety in the molecule, namely, moiety of the amine used in the reaction [28].

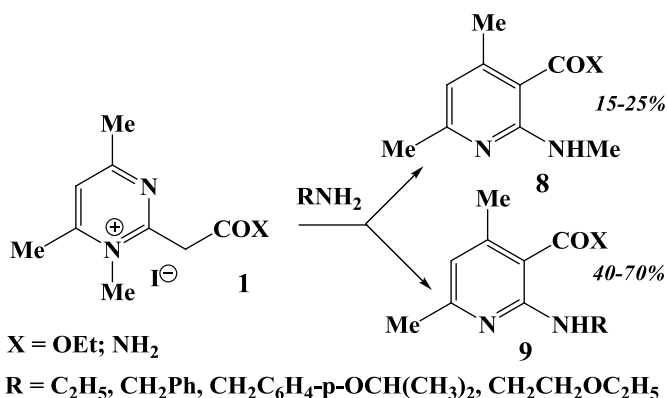


To verify this assumption, we have studied reactions of iodomethylates of some pyrimidinyl-2-acetic acid derivatives with amines containing various pharmacophore groups. In particular, we studied reactions with amino alcohols (aminoethanol, 3-aminopropanol and isomeric to it 1-amino-2-propanol). As a result 2-hydroxyethyl derivatives of substituted nicotinic ester 7 and isomeric hydroxypropyl derivatives of the same ester were obtained [29, 30].

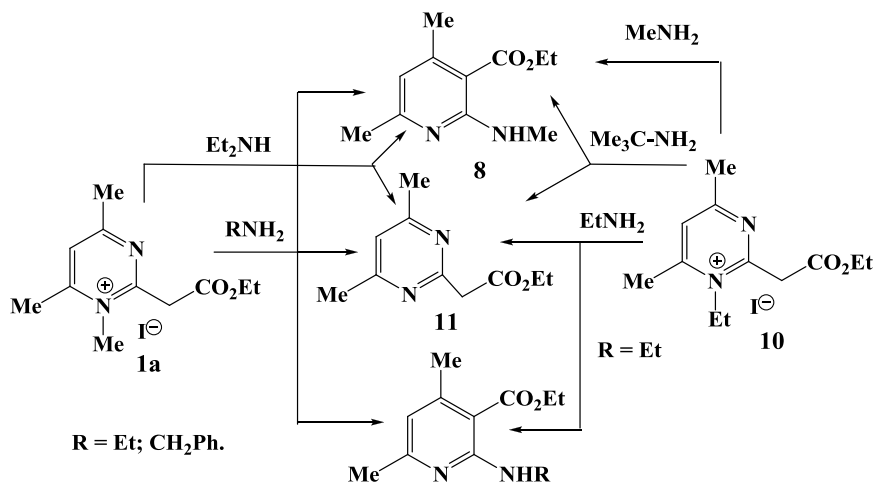


The reactions with amines (ethylamine, benzylamine, *para*-isopropoxybenzylamine and cyclohexylamine) as well as with aminoether – ethoxyethylamine were carried out. As a result of the proceeding rearrangements, accompanied with amine exchange, different novel nicotinic acid derivatives were synthesized. In position 2 of the pyridine ring they contained fragments (moieties) of the amine reagent brought into the reaction [20, 21, 31, 32].

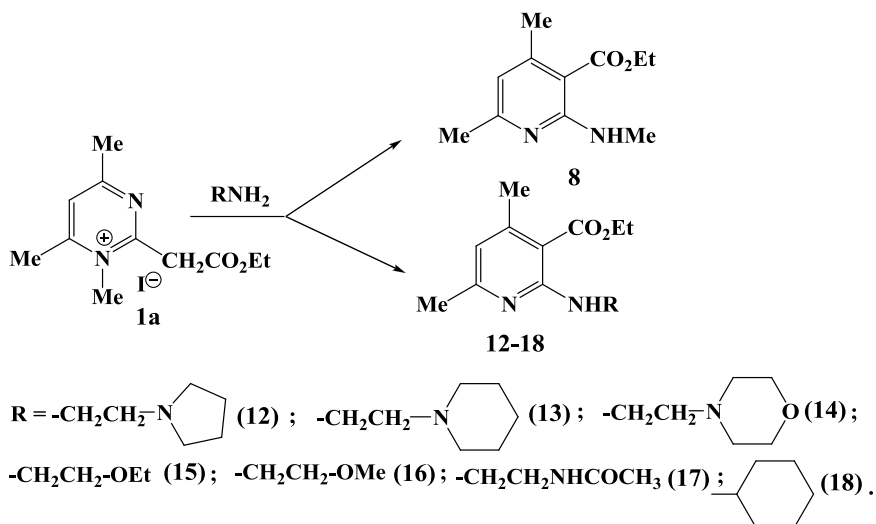
Of attention is the fact that, as a rule, the reaction of iodides 1 with amines proceeds in two directions resulting in affording the product of normal recyclization (8) and the product of “rearrangement with incorporation” into the molecule of amine reagent fragment (9). Noteworthy is also the fact that the yield of the product of “rearrangement with exchange amination” 9, as a rule, is much more than the yield of the product of normal rearrangement 8.



The steric factor is likely to be significant in this reaction, as indicated by the high yield and formation of only the rearrangement–transamination product in the reaction of salt 10 containing an ethyl group with methylamine. In contrast, when the substituting group is bulkier than the leaving group, both possible enamine rearrangement products are formed. Furthermore, in a number of cases, the steric factor may completely prevent formation of the rearrangement–transamination product. Thus, the results of the reaction of salt 1a with diethylamine and that of iodoethylate 10 with *tert*-butylamine, in which rearrangement–dealkylation products are formed without rearrangement–transamination products, may be attributed to steric factors [22].



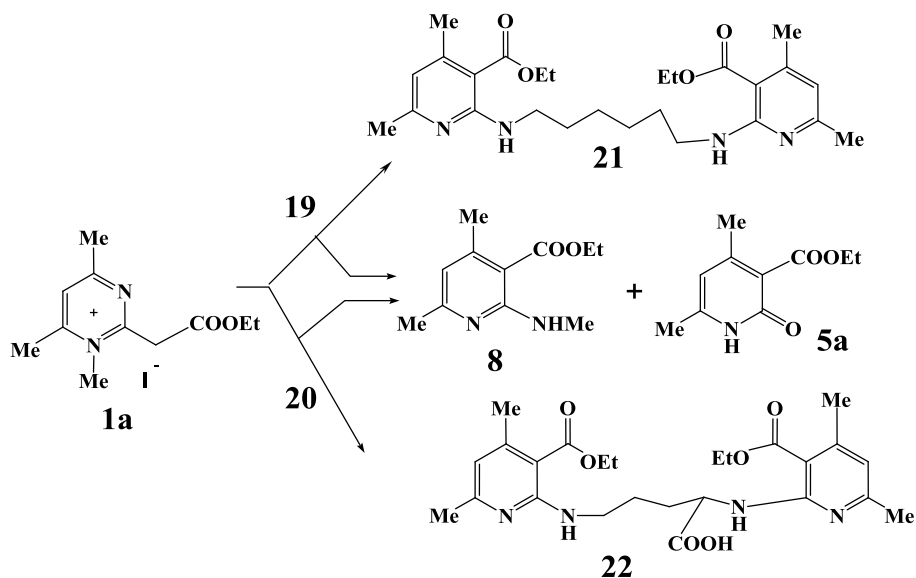
As reagents in the rearrangement were also used various derivatives of ethylamine, containing fragments of morpholine, piperidine, pyrrolidine and of other bioactive groups that are active moieties of many medications [32-34]. The rearrangement of iodide **1a** under the action of indicated amines proceeded in two alternative reaction paths. This led to formation of the product of normal rearrangement **8** and the product of “rearrangement with exchange amination” **12-18**. On the example of pyrrolidine, morpholine, and piperidine derivatives it was proved that, when carrying out the rearrangement of iodide **1a** without a solvent at 90°C in the excess of these primary amines, the yield of the product of “rearrangement with exchange amination” (**12-14**) increased, and the yield of the product of normal rearrangement **8** decreased [35].



Such increase in the yield of products of rearrangement-exchange amination was also noted upon interaction of iodide **1a** with monoacetylene diamine and cyclohexylamine in ethanol and without a solvent [35]. Thus, if in ethanol the yield of compounds **17** and **18** made up 31% and 24%, carrying out the same reactions

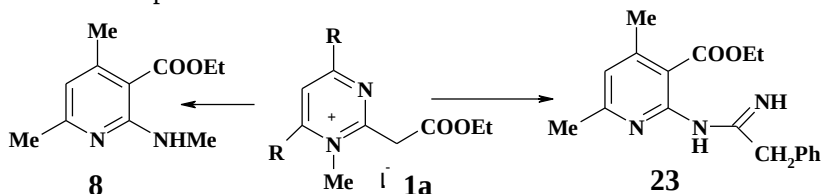
without a solvent in the excess of amine afforded products of exchange amination in the increased yield of 66% and 55%, correspondingly.

The reaction of pyrimidinium salts with such diamines as hydrazine and amidine derivatives leads to formation of pyrazole, triazole, or pyrimidine derivatives [36, 37]. We studied the reactions of 2-(ethoxycarbonyl)methyl-1,4,6-trimethylpyrimidinium iodide (**1a**) with hexamethylenediamine **19** and ornithine **20**, which are compounds containing two primary amino groups. In both experiments, in addition to the rearrangements that are typical of these reactions (pyridine **8** and pyridine **5a**, and also pyrimidine **11**), compounds were isolated (**21** and **22** respectively) for which the ^1H and ^{13}C NMR spectra and the elemental analysis data suggested participation of both amine groups in a "rearrangement with transamination." [38]. The latter was observed for the first time not only in Kost-Sagitullin rearrangements but also in the better studied Dimroth rearrangement.

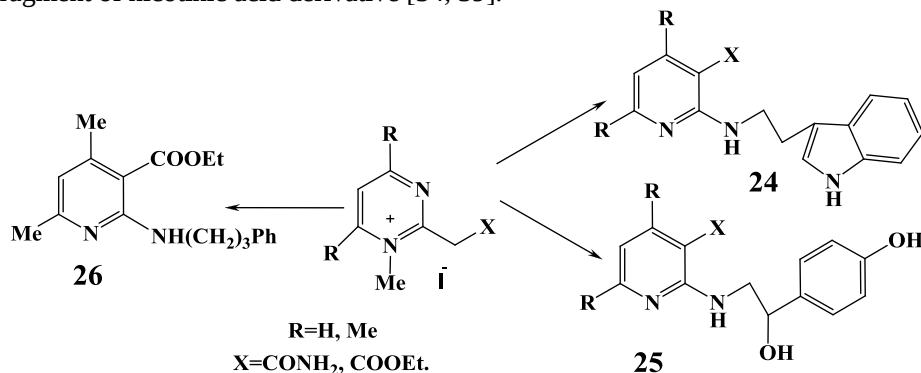


It is notable that, as it was mentioned above, in the reaction of pyrimidinium salt with monoacetylenediamine the recyclization proceeded at the expense of only the single nonacylated amine group (**17**). This can be explained by the reduced nucleophilicity of the atom of amide nitrogen.

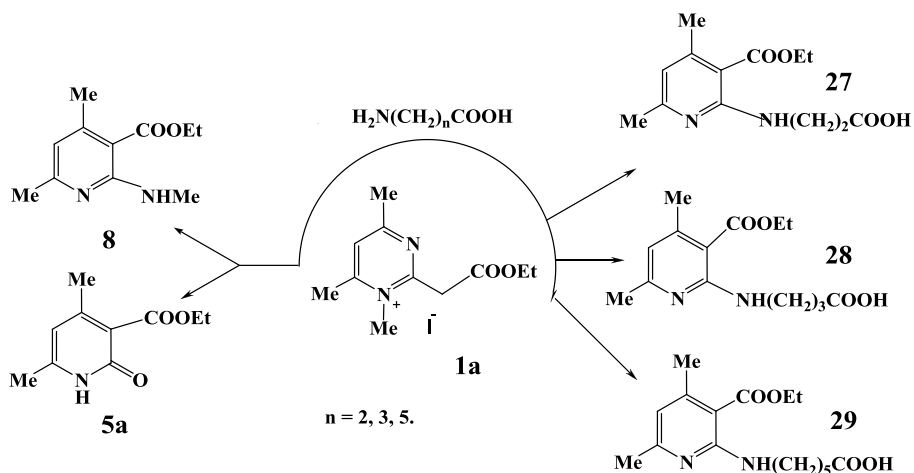
An interesting example of "rearrangement with exchange amination" is the observed transformation under the action of benzylamidine when the amidine moiety of the molecule is incorporated into the molecule of the nicotinic acid derivative and compound **23** is formed.



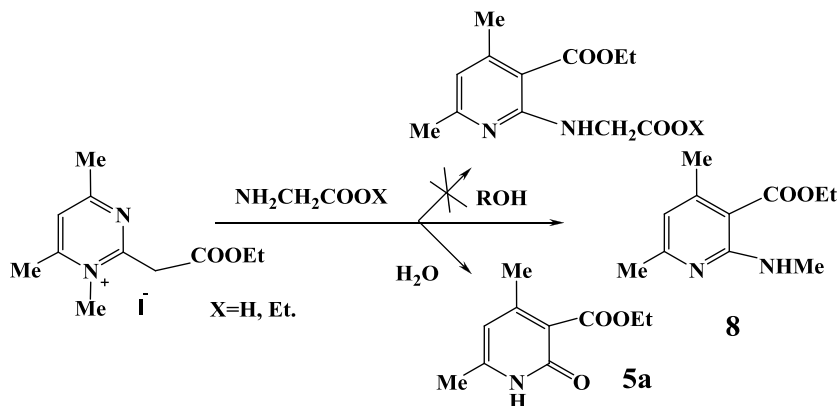
It is shown that similar “rearrangement with exchange amination” also proceeded with participation and by the action of various biogenic amines, namely, triptamine, octopamine (structural analog of noradrenaline), 3-phenylpropylamine. As a result were synthesized new derivatives of nicotinic acid 24-26 containing two active biogenic fragments in a molecule – fragment of the corresponding amine and fragment of nicotinic acid derivative [34, 39].



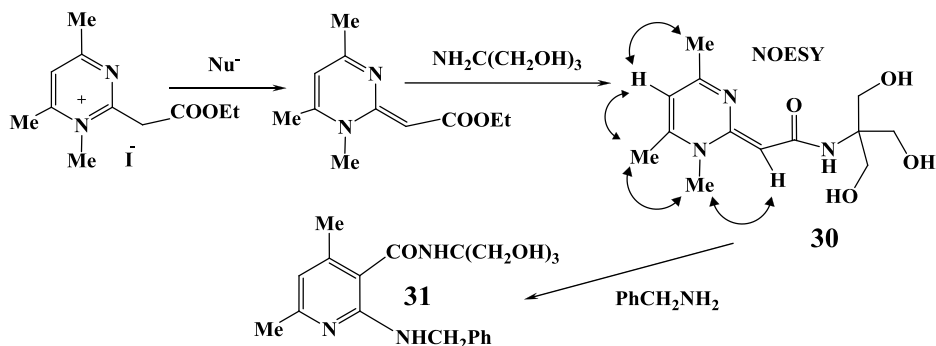
Such amphoteric amines, as aminoacids (β -alanine, γ -aminobutyric acid, and ω -aminocaproic acids) and their esters turned out to be able to undergo the reactions of “rearrangement with exchange amination” with iodide **1a**. This allowed to obtain new compounds 27-29 – N-substituted amino acid derivatives containing two biogenic fragments in a molecule – fragment of the corresponding amino acid and fragment of the nicotinic acid derivative [40]. It should be mentioned that besides the nicotinic acid derivative, which contained amino acid moiety, pyridine **8** and pyridone **5a** were also formed.



It is interesting that with glycine and its ester we failed to carry out rearrangement with exchange amination and the product of normal rearrangement **8** was isolated (in case of carrying out the reaction in ethanol or isobutanol), and when the reaction was carried out in water, pyridone **5a** was formed in 55% yield [40].

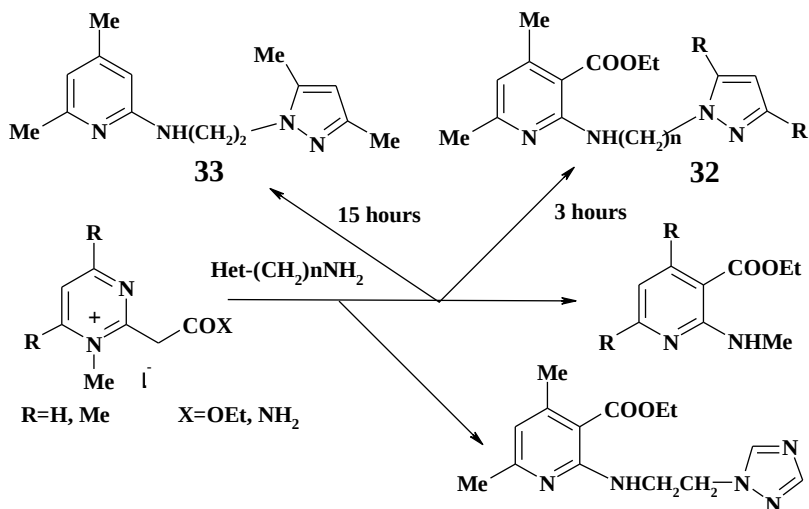


Upon interaction of salt 1a with tri(hydroxymethyl)aminomethane the volumetric substituent of the latter, connected with the amine group, created hindrances for the amine attack on the pyrimidine ring. Therefore the amine attack was delivered on the esterial group, which resulted in affording amide 30. The latter readily rearranged when reacted with benzylamine having a less volumetric substituent. This resulted in obtaining pyridine 31 [26].



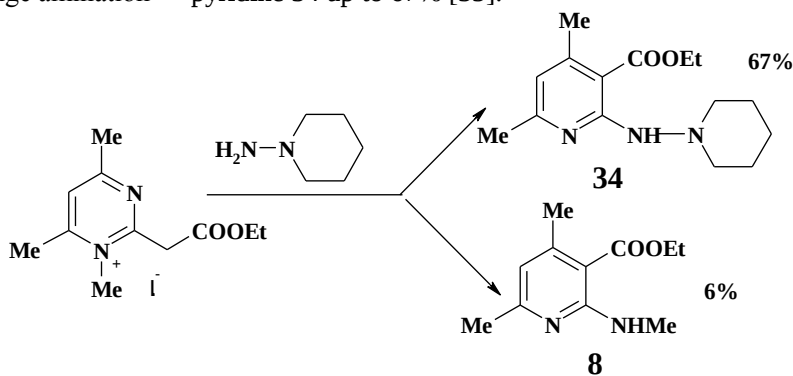
Rearrangement of iodomethylates of some pyrimidinyl-2-acetic acid derivatives under the action of amines containing biologically active heterocycles – pyrazole and 1,2,4-triazole ring was also studied [41, 42]. The direction of the reaction was revealed to depend on the duration of heating and reaction conditions. Thus, 3-hour boiling of iodide 1 with 2-(3',5'-dimethylpyrazolyl-1')ethylamine yielded the product of “rearrangement with exchange amination” – derivative of nicotinic acid 32. But on longer boiling together with rearrangement, elimination of the esterial group also occurred and pyridine substituted derivative 33 was formed.

The yield of the product of “rearrangement with exchange amination” was also found to increase when the reaction was carried at room temperature, i.e. without heating.



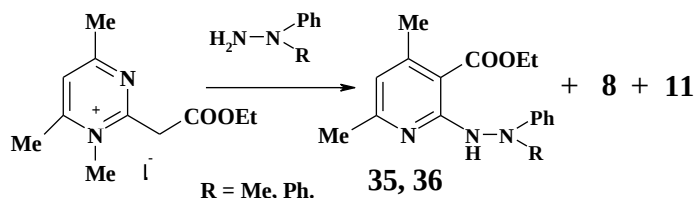
- R = H; X = OEt; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$; $n = 2$.
 R = Me; X = OEt; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$; $n = 2$.
 R = Me; X = NH_2 ; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$; $n = 2$.
 R = Me; X = NH_2 ; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $n = 2$.
 R = Me; X = OEt; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $n = 2$.
 R = Me; X = OEt; $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{Me}$; $n = 2$.
 R = Me; X = OEt; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$; $n = 2$.
 R = Me; X = OEt; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$; $n = 3$.

The interaction between iodide 1a and 1-aminopiperidine, which may be considered as 1,1-disubstituted hydrazine derivative, resulted in products of normal rearrangement 8 and of “rearrangement with exchange amination” 34. Actually such a hydrazine derivative reacted as a primary amine. Similarly to other amines, the reaction between salt 1a and 1-aminopiperidine without a solvent, in the excess of 1-aminopiperidine led to the yield increase of the product of “rearrangement with exchange amination” – pyridine 34 up to 67% [35].

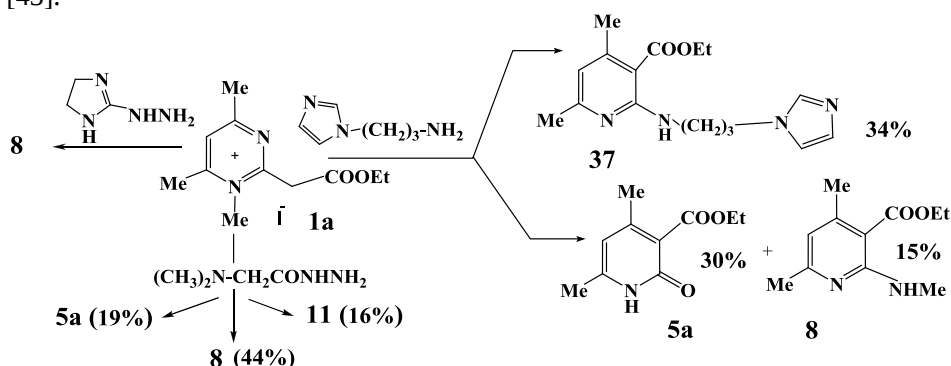


In continuation of this work, the possibility of rearrangement of 1,4,6-trimethyl-2-(ethoxycarbonyl)methylpyrimidinium ethyl ester iodide (31) into pyridine derivatives under the action of other 1,1-disubstituted hydrazines was studied. It

turned out that salt 31 with 1-methyl-1-phenyl and 1,1-diphenylhydrazines transformed into 4,6-dimethylnicotinic ethyl esters (compounds 34 and 35, correspondingly) containing the appropriate hydrazine fragments in position 2 of pyridine. Ethyl esters of 2-methylamino-4,6-dimethylnicotinic acid (8) and (4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)acetic acid (11) were also isolated from the reaction mixtures. That is, besides recyclization, which proceeded with the inclusion of the nucleophilic moiety into the reaction product, concurrently proceeded isomerizational recyclization without inclusion of the reagent (pyridine 8) [43].

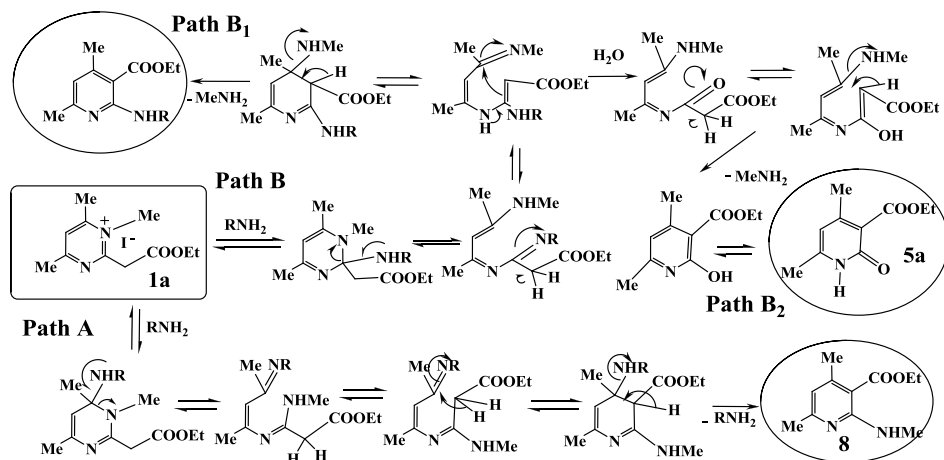


The rearrangement with the inclusion of the reagent into the final reaction product was observed when salt 1a reacted with 1-(3-aminopropyl)imidazole. It resulted in isolation of 2-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propylamino]-4,6-dimethylnicotinic ethyl ester (37) as well as of derivatives of pyridine 8 and pyridone 5a formed in the process of recyclization and hydrolysis of the amine group. Under the influence of 2-hydrazino-4,5-dihydroimidazole the transformation proceeded in the direction of recyclization of the classical enamine rearrangement, and under the influence of dimethylaminoacetic acid hydrazides – pyridone 5a, pyridine 8 and pyrimidine 11 [43].



Summarizing, it can be concluded that when interacting salts of pyrimidinylacetic acid derivatives with various primary amines the rearrangements can proceed in three directions:

- with the attack of the nucleophilic particle at position 6 (path A) affording the product of classical rearrangement (compound 8);
- with the attack at position 2 of the pyrimidine ring (path B) affording the product of rearrangement with inclusion of the amine reagent into the forming pyridine (path B₁) or, affording pyridone 5 in case of the presence of water in the solution (path B₂).



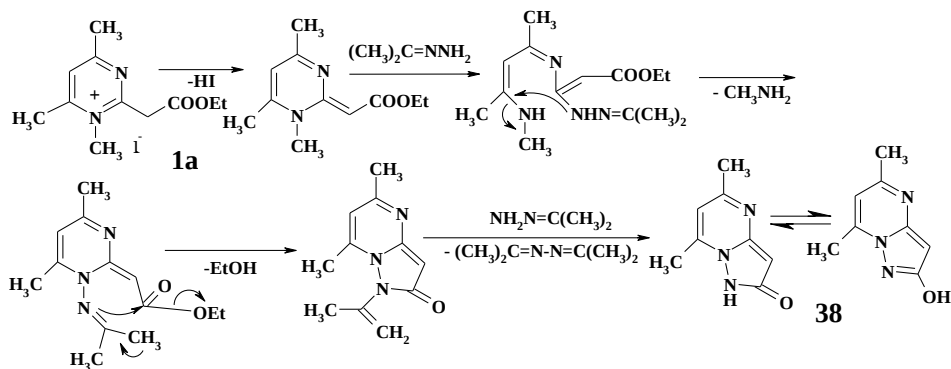
Thus, a novel, non-conventional approach to obtaining potentially biologically active derivatives of nicotinic acid and of nicotinamide that contain in position 2 of the pyridine ring biogenic and pharmacophore groups has been developed. It has been proved that by selection of the appropriate amine it is possible to incorporate into the pyridine various groups including also pharmacophore ones, i.e. to model compounds with a pre-set biological activity. It is necessary to underline that it is difficult to obtain similar polysubstituted pyridine derivatives by other routes. Therefore the reaction under investigation may become a tool in obtaining novel, potentially biologically active compounds.

II. 1. Rearrangements of pyrimidinium salts under the action of carboxylic acids hydrazides

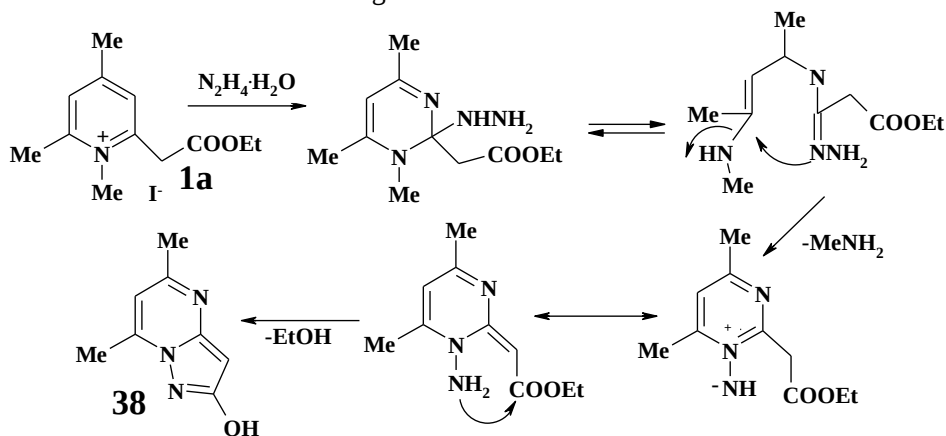
The other direction of our work in the last years became study of the effect of carboxylic acid hydrazides on pyrimidinium salt **1**. Pyrimidines and N-alkyl derivatives – pyrimidinium salts are known to readily react with hydrazine and its substituted derivatives forming, as a rule, azoles derivatives - pyrazole and 1,2,4-triazole [44-48].

We showed above that in the reaction with 1-aminopiperidine, iodide **1a** unusually rearranged into pyridine derivative **34**. This is explained by the fact that the second – disubstituted nitrogen atom is unable to participate in the process of the azole ring formation.

In the reaction of iodide **1a** with acetone hydrazone we did not exclude similar obtaining of the compound with hydrazone fragment incorporation into the product of the Kost-Sagitullin rearrangement. However, the product of one more recyclization was isolated – 2-hydroxy-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine (**38**) [30]. The structure of compound **38** has been confirmed by mass- and NMR spectra, as well as by comparison with samples obtained by an independent route.



The like recyclization to 2-hydroxy-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (38) was also observed when hydrazine hydrate reacted with iodide 1a [39]. The possible Scheme of the transformation is given below:

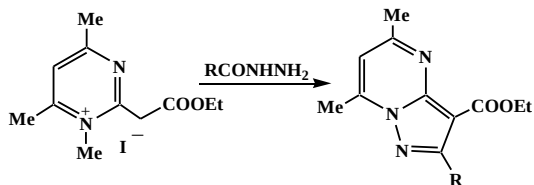


Until recently, two synthetic strategies for the preparation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, as well as other azolopyrimidines, had been known: starting either from the pyrimidine ring or from the five-membered ring, and constructing the other heterocycle [49, 50]. Thus, syntheses of similar fused systems from 5-aminopyrazoles and other α -aminoazoles, where reactions with β -dicarbonyl compounds and their derivatives were used [49, 50], have been described. For example, synthesis of azolopyrimidines from a pyrimidine derivative was achieved by reacting 2-hydrazinopyrimidines with orthoformate and some other carboxylic acid derivatives [51, 52].

Compounds containing condensed pyrimidine systems and a bridged nitrogen atom are known to present interest as potential analgetics, antitumor drugs, broncholiths and breathing stimulants [53-57]. In patents and articles there are many indications on possibility of their practical application. Antituberculous [58], antiviral [59, 60], psychotropic [61, 62], antimicrobial [63, 64], anticonvulsive effects of compounds close by the structure have been reported. They form the composition of some drugs [65, 66]. Therefore, study of a new reaction, which gives an opportunity in one stage to obtain novel, potentially biologically active

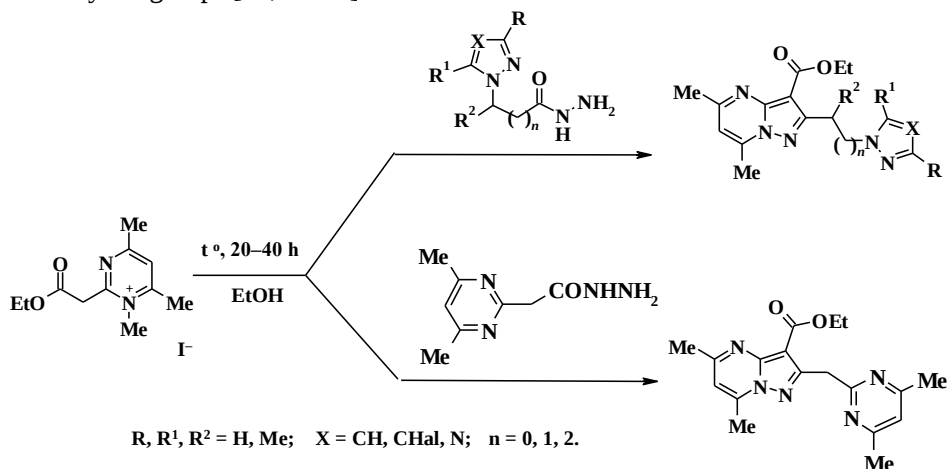
condensed pyrimidines, containing a bridged nitrogen atom, could not be ignored by us.

During study of recyclization reactions between pyrimidine derivatives and nitrogen-containing nucleophilic agents, we identified an unusual transformation of 2-(ethoxycarbonyl)methyl-1,4,6-trimethylpyrimidinium iodide (1a) in the presence of certain acyl hydrazides [67, 68]. We discovered that in the reaction of this salt with carboxylic acids hydrazides one more unusual and earlier not described rearrangement took place. As a result of such transformation pyrazolo [1,5-a]pyrimidine derivatives that contained a fragment of carboxylic acid hydrazide were also formed.



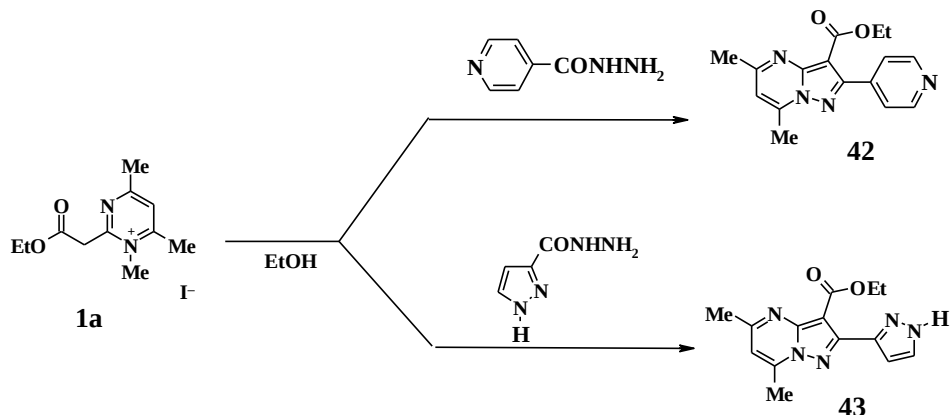
This previously unknown transformation was performed in a single step by substituting the N(1)-CH₃ fragment in the starting salt with the terminal nitrogen atom of hydrazide group, with subsequent intramolecular cyclization, leading to the formation of pyrazole ring condensed with a pyrimidine ring.

When alcoholic iodide 1a reacted with acetic, cyanoacetic, phenylacetic acids hydrazides, the corresponding 2-substituted-3-ethoxycarbonyl-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines 39-41 containing in position 2 carboxylic acid radical (R = CH₃, CH₂CN, CH₂C₆H₅) [67, 69] were obtained. When carboxylic acids hydrazides, containing in the hydrocarbonaceous radical heterocyclic rings (pyrimidine, pyrazole and triazole), were incorporated into the reaction with pyrimidinium salts, we succeeded in obtaining pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. The latter contained in position 2 biologically active (pharmacophore) heterocyclic groups [50, 70-74].

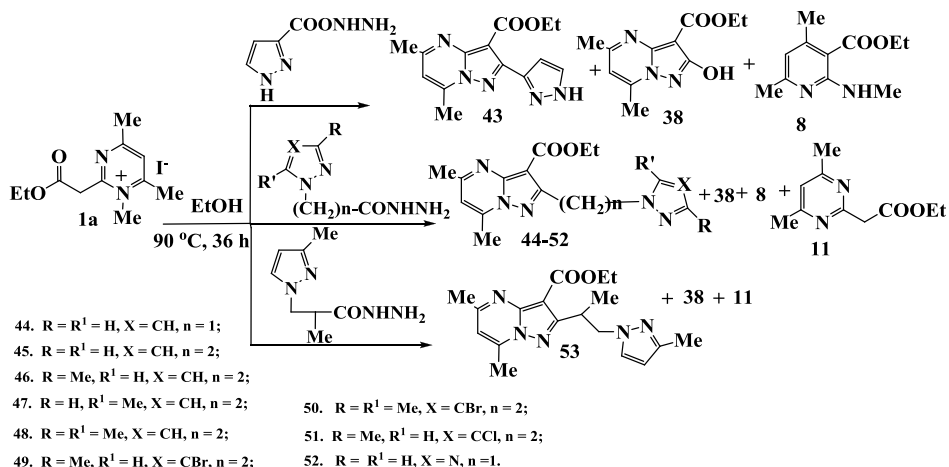


Heterocyclic acids hydrazides, in which a hydrazide fragment is immediately connected with a heterocyclic ring, also undergo a similar reaction. Thus by the

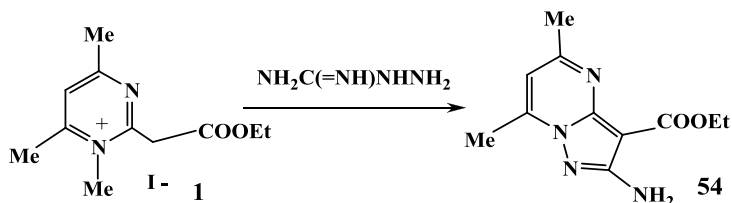
reactions of salt **1** with isonicotinic acid hydrazide (isoniazid) and pyrazol-3-carboxylic acid hydrazide we managed to obtain pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives **42** and **43** that contained in position 2 pyridine and pyrazole rings [67, 70].



We should note that, along with pyrazolopyrimidines **44**–**53**, another recyclization product, 2-hydroxy-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**38**), was isolated from the reaction mixtures in all cases. In some experiments, the starting salt **1a** gave small amounts of enamine rearrangement product, ethyl 4,6-dimethyl-2-methylaminopyridine-3-carboxylate (**8**), and demethylation product, ethyl 4,6-dimethyl-pyrimidinyl-2-acetate (**11**), which were typically formed also in other nucleophilic recyclization reactions of pyrimidines by interaction of salt **1a** with primary amines (Kost–Sagitullin enamine rearrangement and recyclization to 1,2,4-triazole derivatives) [2, 42, 48, 67].



Close to the mentioned reactions is an example of iodide **1** recyclization under the action of aminoguanidine. In this case a hydrazine fragment also participates in the process of rearrangement affording 2-amino-3-ethoxycarbonyl-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**54**) [67].



The composition of compounds was proved by X-ray structural investigation as well as mass- and NMR spectra.

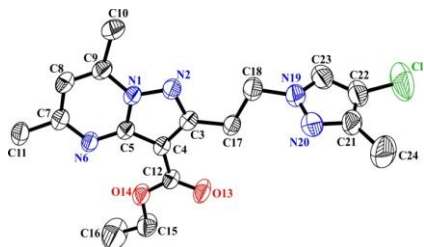


Fig. 1. Molecular structure of compound 51 according to X-ray structural analysis with atoms represented by thermal vibration ellipsoids of 50% probability.

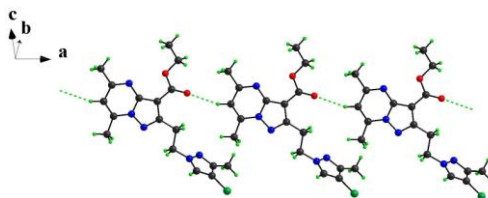
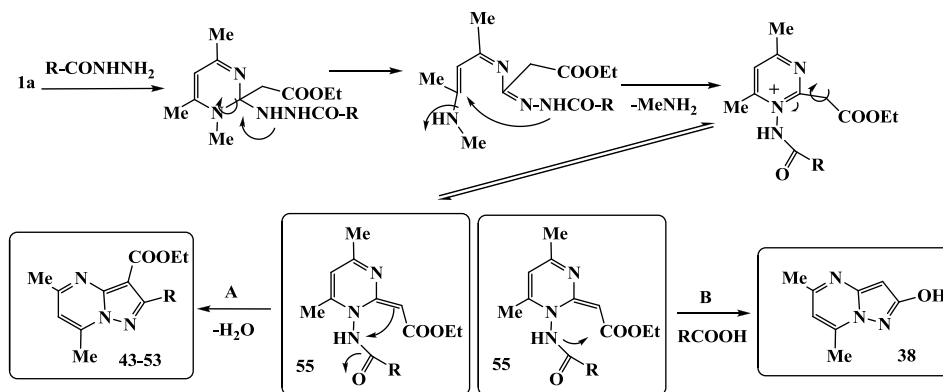


Fig. 2. Infinite molecular chain in the structure of compound 51 along the [100] direction.

The three-dimensional molecular packing in the crystal 51 featured an unusual C(8)–H(8)···O(13) hydrogen bond (the interatomic distances were the following: C–H 1.01(3) Å, H···O 2.46(3) Å, C···O 3.409(3) Å, while the C–H–O angle was 157(2)°). This hydrogen bond between pyrimidine H-5 proton of one molecule and carbonyl group oxygen of another molecule linked the molecules of this compound in an infinite chain in the [1 0 0] direction.

The rearrangements leading to pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives 44–53 can be apparently interpreted as involving an intermediate adduct, compound 55, with a mechanism consisting of attack by terminal nitrogen atom of hydrazide at position 2 of the salt 1a, opening of pyrimidine ring at the N(1)–C(2) bond, followed by a cyclization that includes hydrazine nitrogen atom into the pyrimidine ring. The last stage of recyclization, namely, the reaction of intermediate 55 leading to closure of five-membered ring, can occur in two different directions (I and II), leading to either compounds 43–53 or 38 (Scheme).

The Scheme of rearrangement includes opening of the pyrimidine ring followed by cyclization with involvement of the hydrazine nitrogen atom into the forming pyrimidine ring and cyclization of one more pyrazole ring annealed with a pyrimidine one.



The reaction of salt 1a with isoniazid – isonicotinic acid hydrazide, affords pyrazolopyrimidine derivative 42. However, when into the reaction with isonicotinic acid hydrazide was incorporated not the salt itself, but anhydrobase 3a, obtained from the pyrimidinium salt 1a, the reaction proceeded in a different direction. This led to formation of the nicotinic acid derivative containing a nucleophilic agent fragment – isonicotinic acid hydrazide [75]. That is, in this case recyclization proceeded affording the product of “rearrangement with exchange amination”.

In a paper devoted to study of the reaction of 2-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,6-trimethyl-pyrimidinium iodide (1a) with carboxylic acid hydrazides, we reported on the synthesis of derivatives of 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine [75]. In particular, in that paper we discussed the hypothesis that when salt 1 was treated with isonicotinic acid hydrazide (56) (isoniazide), cyclization to form triazolopyridine 58 occurred through a step involving formation of the intermediate 2-hydrazidopyridine 57 (the product of a Kost–Sagitullin rearrangement). However, as shown by later X-ray diffraction studies, during the reaction we did not obtain triazolo[4,3-a]pyridines 58 but rather their isomers: derivatives of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 42 [48].

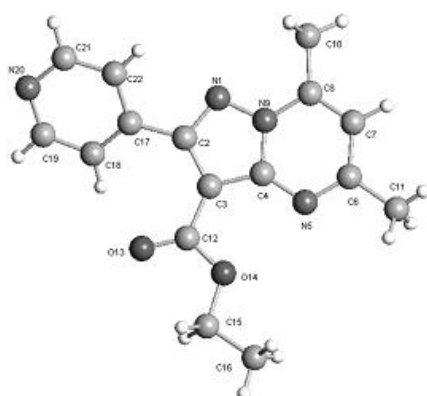
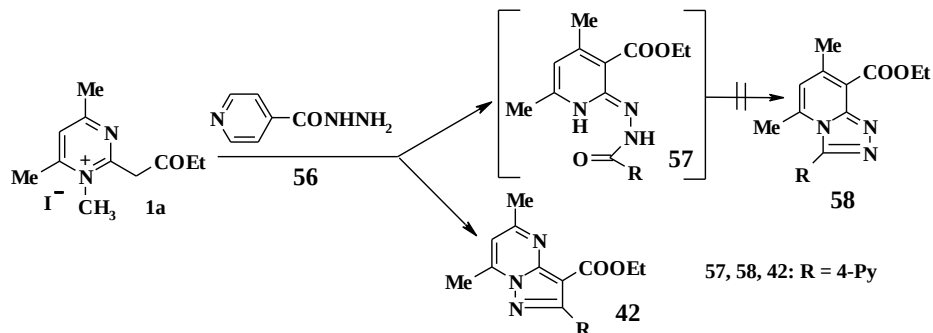


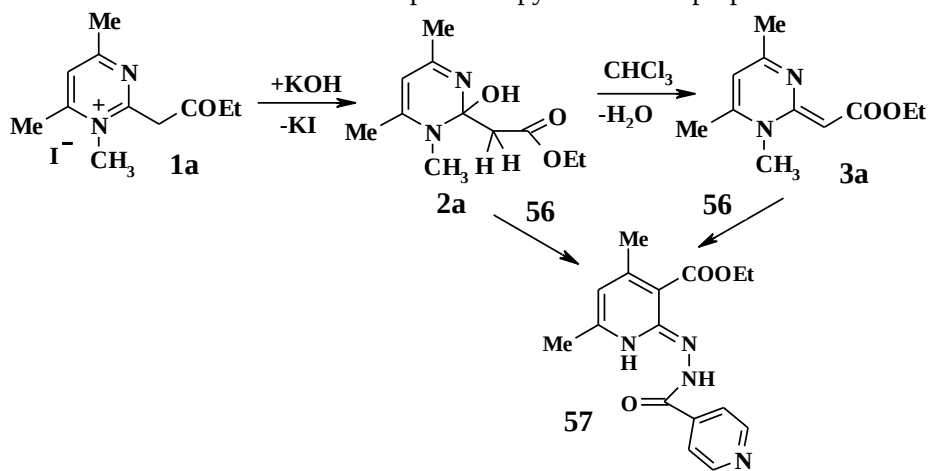
Fig. 3. Molecular structure of compound 42 according to X-ray structural analysis.



In studying the reaction of recyclization intermediates 2a and 3a with isoniazide 56, we obtained a compound with a structure matching that of the initially proposed structure for the intermediate product of "rearrangement with transamination" (compound 57) [76].

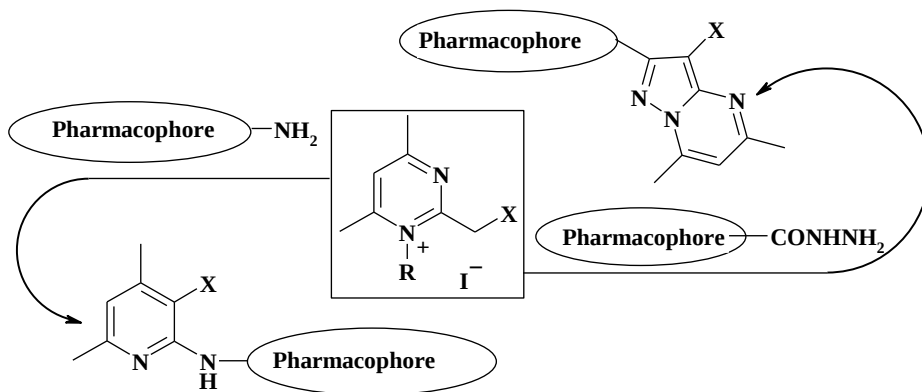
Probably during the reaction, the pseudobase 2a, by eliminating a water molecule, was converted to the anhydro base 3a, which also underwent the indicated transformation.

For compound 57 the presence of NH-group signals in the area of 9.27 and 10.64 ppm in the ^1H -NMR spectrum is characteristic and together with other spectra data of ^1H - and ^{13}C -NMR and mass-spectroscopy confirm our proposed structure.



Thus for the first time we have observed a Kost–Sagitullin rearrangement with insertion of a carboxylic acid hydrazide moiety into the molecule of the reaction product.

Thus, we succeeded in elaboration of two novel original routes for the synthesis of biologically active compounds based on pyrimidinium salts. Schematically it may be presented in the following way:



The study was performed in the Russian-Armenian University out of the funds allocated under the RF Ministry of Education grants to finance research activities of RAU, as well as within the “Program for the Russian-Armenian University development 2014-2016”.

ԿԵՆՍԱԾԻՆ ԵՎ ԴԵՂԱԿԻՐ ՆԱՏՎԱԾՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿԱՂ ՆՈՐ ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՊԻՐԱԶՈՒՈ[1,5-*a*]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶՆԵՐ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿԻ ՌԵՅԻԿԼԱՑՄԱՄԲ

Գ. Ն. ԴԱՆԱԳՈՒՅԱՆ

Ակնարկը նվիրված է պիրմիդինիլքացախաթթվի ածանցյալների յոդ արկիլատների երկու տարբեր ռեցիկլացման կենսածին և դեղակիր խմբեր պարունակող առաջնային ամինների և կարբոնաթթուների հիդրազիդների ազդեցությամբ: Ռեակցիաները հանգեցնում են այլ ճանապարհներով գործնականորեն անհասանելի նիկոտինաթթվի և պիրազոլ[1,5-*a*]պիրմիդինի ածանցյալների ստացման:

Պիրմիդինիլքացախաթթվի ածանցյալների աղերի փոխազդեցությամբ տարբեր առաջնային ամինների հետ հաջողվում է ստանալ պիրմիդինի ածանցյալներ, որոնք 2-րդ դիրքում պարունակում են ամինային ազդակի հատված: Ցույց է տրվել, որ ելնելով պիրմիդինի մեկ կամ մի քանի ածանցյալներից, ամինների զանազանման ճանապարհով (նե-րառյալ նաև կենսածին և կենսակտիվ), հաջողվում է ստանալ նիկոտինաթթվի նոր ածանցյալների շարքեր: Ռեակցիայի միջանկիալ արգասիքների անջատմամբ և վերջիններիս հաջորդող ներգրավմամբ ռեակցիայի մեջ՝ ամինային ռեագենտների հետ, հնարավորու-թյուն է ընձեռվել որոշելու վերախմբավորման ուղիադիժը և ազդակի առաջնային հար-ձակման ուղղությունը:

Ակնարկի երկրորդ մասը նվիրված է լաբորատորիայում հայտնաբերված պիրմիդին-նիումային աղերի նոր վերախմբավորմանը՝ կարբոնաթթուների հիդրազիդների ազդեցու-թյամբ ընթացող փոխազդեցության սահմանների ուսումնասիրմանը: Այս ռեակցիան բե-րում է պիրազոլ[1,5-*a*]պիրմիդինի բազմատեսակաված ածանցյալների ստացման մոլեկուլի պիրազոլային հատվածում հիդրազիդային ռադիկալի մնացորդով:

Այս՝ նախկինում չնկարագրված փոխարկումը իրականացվում է մեկ փուլով՝ չնորհիվ ելային աղի $N(1)-CH_3$ հատվածի տեղակայմամբ՝ հիդրազիդային խմբի ծայրային ազոտի ատոմով և հաջորդող ներմոլեկուլյար ցիկլացմամբ, որը բերում է պիրմիդինի հետ հա-մակցված պիրազոլային օղակի առաջացման:

Ակնարկը ընդհանրացնում է Հեղինակի և իր աշխատակիցների կողմից ստացված հետազոտությունների արդյունքները, նվիրված պիրիմիդինի բուսական աղերի նուկլեոֆիլ վերախմբավորումների ուսումնասիրությանը:

СИНТЕЗЫ НОВЫХ ПИРИДИНОВ И ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ БИОГЕННЫЕ И ФАРМАКОФОРНЫЕ ФРАГМЕНТЫ, РЕЦИКЛИЗАЦИЕЙ ПИРИМИДИНОВОГО КОЛЬЦА

Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2}

¹ Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. Овсепя Эмина, 123

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

Обзор посвящен двум рециклизациям йодалкилатов производных пиримидинилуксусных кислот под действием биогенных и фармакофорсодержащих первичных аминов и гидразидов карбоновых кислот. Реакции приводят к практически недоступным другими путями производным никотиновой кислоты и пиразоло[1,5-а]пиримидина.

Реакцией солей производных пиримидинилуксусной кислоты с различными первичными аминами удается получать производные пиридина, содержащие в положении 2 фрагмент аминного реагента. Показано, что благодаря этому можно, исходя из одного или нескольких производных пиримидина, варьированием аминов (включая также биогенные и биоактивные) получать серии новых производных никотиновой кислоты. Путем выделения интермедиатов реакций и последующего их введения в реакции с аминными реагентами определены схемы перегруппировок и направление первичной атаки реагента.

Вторая часть обзора посвящена изучению границ открытой в лаборатории новой перегруппировки солей пиримидиния под действием гидразидов карбоновых кислот. Эта реакция приводит к получению полизамещенных производных пиразоло[1,5-а]пиримидина, содержащих в пиразольной части молекулы остаток радикала гидразида.

Эта не описанная ранее трансформация осуществляется одностадийно за счет замещения фрагмента N(1)-CH₃ исходной соли концевым атомом азота гидразидной группы, с последующей внутримолекулярной циклизацией, приводящей к образованию конденсированного с пиримидиновым пиразольного цикла.

Обзор обобщает результаты исследований, полученных автором и его сотрудниками по изучению нуклеофильных перегруппировок пиримидиниевых солей.

REFERENCES

- [1] Kost A.N., Sagitullin R.S., Gromov S.P. // Tetrahedron, 1978, v. 37, p. 3423.
- [2] Sagitullin R.S., Kost A.N., Danagulyan G.G. // Tetrahedron Letters, 1978, №43, p. 4135.
- [3] Stradyn Ya.P. // Chem. Heterocycl. Compd., 1979, №11, p. 1567.

- [4] Terenin V.I., Rumyantceva A.N., Kabanova E.V. // Vestnik Moskovskogo Univesiteta, Ser. Khim. 2, 1992, v.33, p. 203 (Russ).
- [5] Chemical Encyclopedic Dictionary / Sov. Entsiklopediya, Moscow (1983), p. 279 (Russ.).
- [6] Chemical Encyclopedia / v. 2, Sov. Entsiklopediya, Moscow (1990), p. 963 (Russ.).
- [7] Gromov S.P., Kost A.N. // Heterocycles, 1994, v. 38, №5, p. 1127.
- [8] Kost A.N., Sagitullin R.S., Danagulyan G.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 1978, №10, p. 1139.
- [9] Kost A.N., Sagitullin R.S., Danagulyan G.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 1977, №4, p. 558.
- [10] Sagitullin R.S., Mel'nikova T.V., Kost A.N. // Chem. Heterocycl. Compd., 1974, №10, p. 1436. (Russ).
- [11] Kost A.N., Kozhevnikov Yu. V., Konshin M.E. // Chem. Heterocycl. Compd, 1980, №9, p. 1286.
- [12] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 2000, v.36, №5, p. 613.
- [13] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Panosyan H.A.// Chem. J. of Armenia, 2000, v. 53, №1-2, p. 62.
- [14] Danagulyan G.G., Sahakyan L. G., Tadevosyan D.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2004, v. 40, №4, p. 465.
- [15] Brown D.J. - Mechanisms of Molecular Migrations. / New-York, J. Wiley. //1968, v. I, p. 209.
- [16] Brown D.J., Harper J.S. // J. Chem. Soc., 1963, p 1276.
- [17] Brown D.J., Harper J.S. // J. Chem. Soc., 1965, p. 5542.
- [18] Perrin D.D., Pitman I.H. // J. Chem. Soc., 1965, p. 7071.
- [19] Brown D.J., Paddon-Row M.N. // J. Chem. Soc. (C), 1967, p. 903.
- [20] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 1999, v. 35, №10, p. 1251.
- [21] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N. // Heterocycles, 2000, 53(2), p. 419.
- [22] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Panosyan G.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2001, 37(3), p. 323.
- [23] Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A. // in Nitrogen-containing heterocycles and alkaloids, v. 2, (Eds.: V. G. Kartsev, G. A. Tolstikov), Iridium Press, Moscow, 2001, p. 91.
- [24] Danagulyan G.G., Sahakyan. L.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 2004, v. 40, №3, p. 320.
- [25] Danagulyan G.G., Kinoyan F.S., Tadevosyan D.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2003, v. 39, №2, p. 273.
- [26] Danagulyan G. G., Tadevosyan D. A., Kinoyan F. S. // Chem. Heterocycl. Compd., 2006, 42(6), p. 894.
- [27] Danagulyan G.G., Saakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N. // Chem. Heterocycl. Compd., 1999, 35(11), 1572.
- [28] Katritzky A.R., Danagulyan G.G. "Introduction of pharmacophore groups into biogenic pyridines by pyrimidine-recyclizations"//CRDF/NFSAT award # CH090 02/BGP12040 (2003).
- [29] Danagulyan G.G., Saakyan L.G. // Chem. J. of Armenia, 2000, v. 53, №1-2, p. 147.
- [30] Mkrtchyan A.D. / PhD thesis, Institute of Organic Chemistry NAS RA (Armenia), 2005.

- [31] *Danagulyan G.G.* / International Alumniseminar on "Biotechnology and Health", DAAD-2005, Yerevan, Armenia, October 18-21, 2005, p. 50.
- [32] *Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A.* // Vestnik RAU (fiziko-methemat. i estestvennye nauki). 2006, N 1, p. 81. (Russ).
- [33] *Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A., Tamazyan R.A.* / BOSS 10 Symposium, July 12-16, in Louvain-la-Neuve, Belgium, 2004, TUE 25.
- [34] *Danagulyan G.G.* / 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry" (EAHM-2004), Novosibirsk, Russia, September 12-17, 2004, p. 78.
- [35] *Tadevosyan D.H.* // Chem. J. of Armenia, 2005, v. 58, №4, p. 84.
- [36] *Dickinson R.G., Noel W.J.* // Austral. J. Chem., 1975, v. 28, p. 2435.
- [37] *Barezynski P., Van der Plas H.C.* // J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 1077.
- [38] *Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A.* // Chem. Heterocycl. Compd., 2005, v. 41(12), p.1539.
- [39] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Mkrtchyan A.D., Attaryan H.S.* / BOSS 10 Symposium, July 12-16, in Louvain-la-Neuve, Belgium, 2004, TUE 24.
- [40] *Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A.* // Chem. J. of Armenia, 2006, v. 59, №3, p. 81.
- [41] *Danagulyan G.G.* // in Nitrogen-containing heterocycles and alkaloids, v. 1, (Eds.: V. G. Kartsev, G. A. Tolstikov), Iridium Press, Moscow, 2001, p. 236.
- [42] *Danagulyan G.G.* // Chem. Heterocycl. Compd., 2005, v. 41, №10, p. 1205.
- [43] *Danagulyan G.G., Tumanyan A.K.* // Chem. J. of Armenia, 2013, v. 66, №2, p. 287.
- [44] *Van der Plas H.C.* // Ring Transformations of Heterocycles, 1973, v. 1, 2, Acad. Press, London, New-York.
- [45] *Van der Plas H.C., Jongejan H.* // Tetrahedron Letters, 1967, v. 44, p. 4385;
- [46] *Van der Plas H.C., Jongejan H.* // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1970, v. 89, p. 680.
- [47] *Van der Plas H.C., Jongejan H.* // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1972, v. 91, p. 336.
- [48] *Danagulyan G.G., Panosyan G.A., Sahakyan L.G.* // Chem. Heterocycl. Compd, 2007, v. 43, №8, p. 996.
- [49] *Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A.* // Chem. Heterocycl. Compd., 2011, v. 47, p. 321.
- [50] *Danagulyan G.G., Boyakhchyan, A.P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Kirakosyan V.G.* // Chem. Heterocycl. Compd., 2011, v. 47, p. 386.
- [51] *Shirakawa K.* // Yakugaku Zasshi 1958, v. 78, p. 1395; Chem. Abstr., 1959, v. 53, 8150e.
- [52] *Allen C.F.H., Beilfuss H.R., Burness D.M., Reynolds G.A., Tinker J.F., Van Allan J.A.* // J. Org. Chem. 1959, v. 24, p. 787.
- [53] *Spickett R.G.W., Wright S.H.B.* // Pat. 1070243 GB [Chem.Abstr. 1967, 67, 100157].
- [54] *Miller G.W., Rose F.L.* // Pat. 897870 GB [Chem.Abstr., 1963, 58, 10211].
- [55] *Miller G.W., Rose F.L.* // Pat. 898408 GB [Chem.Abstr., 1962, 57, 11209].
- [56] *Makisumi Y., Kano H., Takahashi S.* // 9499 (¹62) Japan [Chem.Abstr., 1963, 59, 5178].
- [57] *Makisumi Y., Kano H., Takahashi S.* // 9498 (¹62) Japan [Chem.Abstr., 1963, 59, 5178].
- [58] Pat. 711756 GB // Roche Products Ltd. [Chem.Abstr.1955, 49, 11723].
- [59] Pat. 7336,191 Japan // Sankyo Co. [Chem.Abstr.1973, 79, 42511].
- [60] Pat. 7336,190 Japan // Shimizu B., Saito A. // [Chem.Abstr., 1973, 79, 42510].
- [61] Pat. 3746714 US // Goldberg M.E. // [Chem.Abstr., 1973, 79, 100768].
- [62] *Neidlein R., Ziegler M.* // Arch. Pharmazie, 1973, v. 306, p. 531.
- [63] Pat 2109590 Ger. // Boehringer Mannheim GmbH, [Chem.Abstr., 1973, 78, 84431].

- [64] Pat 2202745 Ger. // Boehringer Mannheim GmbH, [Chem.Abstr., 1973, 78, 105268].
- [65] Pat 2304307 Ger. // Ciba-Geigy A G. // [Chem. Abstr., 1973,79, 126535].
- [66] Tenor E., Ludwig R. // Pharmazia, 1971, v. 26, p. 534.
- [67] Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A., Tamazyan R.A., Panosyan G.A. // Chem. Heterocycl. Comp., 2006, v. 42, №2, p. 233.
- [68] Danagulyan G.G., Tumanyan A.K., Attaryan O.S., Danagulyan A.G., Chupakhin O.N.// Chem. J. of Armenia, 2014, v. 67, №1, p. 85.
- [69] Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2006, v. 42, №3, p. 414.
- [70] Danagulyan G.G., Tumanyan A.K., Attaryan O.S., Tamazyan R.A., Danagulyan A.G., Ayvazyan A.G. // Chem. Heterocycl. Comp., 2015, v. 51, p. 483.
- [71] Danagulyan G.G. / International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", Moscow, October 18-23, 2015, p. 48.
- [72] Danagulyan G., Tumanyan A. / 6th Russian-Korean Conference, "Current Issues of Biologically Active Compound Chemistry and Biotechnology", Novosibirsk, Russia, July 5-10, 2015, p. 162.
- [73] Danagulyan G. / 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry, Novosibirsk, Russia, July 5-10, 2015, p. 70.
- [74] Danagulyan G.G. / Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016, Dombay, Russia, on May 29 – June 04, 2016, p. 42.
- [75] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Tadevosyan D.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2003, v. 39, p. 275.
- [76] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Tadevosyan D.A. // Chem. Heterocycl. Compd., 2006, v. 42, №3, p. 414.

АМИНОКИСЛОТНЫЕ И ПЕПТИДНЫЕ АНАЛОГИ АЦЕТИЛХОЛИНА.
СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА

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

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

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

²Ереванский государственный университет

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

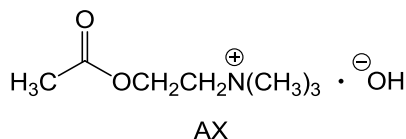
E-mail: vtop@web.am

Поступило 25 I 2017

Обсуждаются методы синтеза и антихолинэстеразные свойства диалкиламиноалкиловых эфиров, тиоэфиров и амидов как α -, так и α,β -дегидроаминокислот и пептидов. Особое внимание уделено специфичности синтезированных веществ по отношению к бутирилхолинэстеразе. Приводятся данные об индексах структурных изменений кватернизации (ИСИкв.) и заместителей (ИСИзам.), которые облегчают процесс выявления связи структура-активность. Из рядов как α -аминокислот, так и α,β -дегидроаминокислот выделены наиболее активные и специфичные по отношению к бутирилхолинэстеразе соединения. Приведены также результаты докинг-исследований некоторых ингибиторов с холинэстеразами.

Рис. 7, табл. 26, библиографических ссылок 45.

Одним из подходов химии физиологически активных веществ является синтез аналогов биоактивных соединений, играющих существенную роль в живом организме. Одной из таких молекул является ацетилхолин (АХ) — медиатор холинергической системы млекопитающих. Основными мишенями АХ в организме являются два холинорецептора (Н- и М-холинорецепторы), а также две холинэстеразы (ацетил- и бутирилхолинэстеразы).

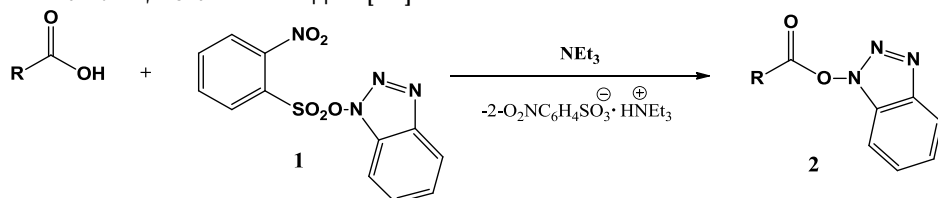


Многие заболевания характеризуются нарушением функций холинореактивных структур организма. В частности, разновидность старческого слабоумия, так называемая сенильная деменция Альцгеймерского типа, сопровождается снижением уровня ключевого фермента для синтеза ацетилхолина и характерными морфологическими изменениями — появлением скоплений белков — β -амилоида и таубелка [1]. Установлено, что бутирилхолинэстераза (БухЭ) играет важную роль при образовании и агрегации β -амилоида [2-3]. В связи с этим были сконструированы производные АХ на основе аминокислот и пептидов. Впервые о возможности применения холиновых эфиров N-замещенных аминокислот в качестве ингибиторов БухЭ было установлено в работе [4]. В данном обзоре обсуждаются методы синтеза и антихолинэстеразные свойства диалкиламиноалкиловых эфиров, тиоэфиров и амидов как α -, так и α,β -дегидроаминокислот и пептидов. Особое внимание уделено специфичности синтезированных веществ по отношению к БухЭ.

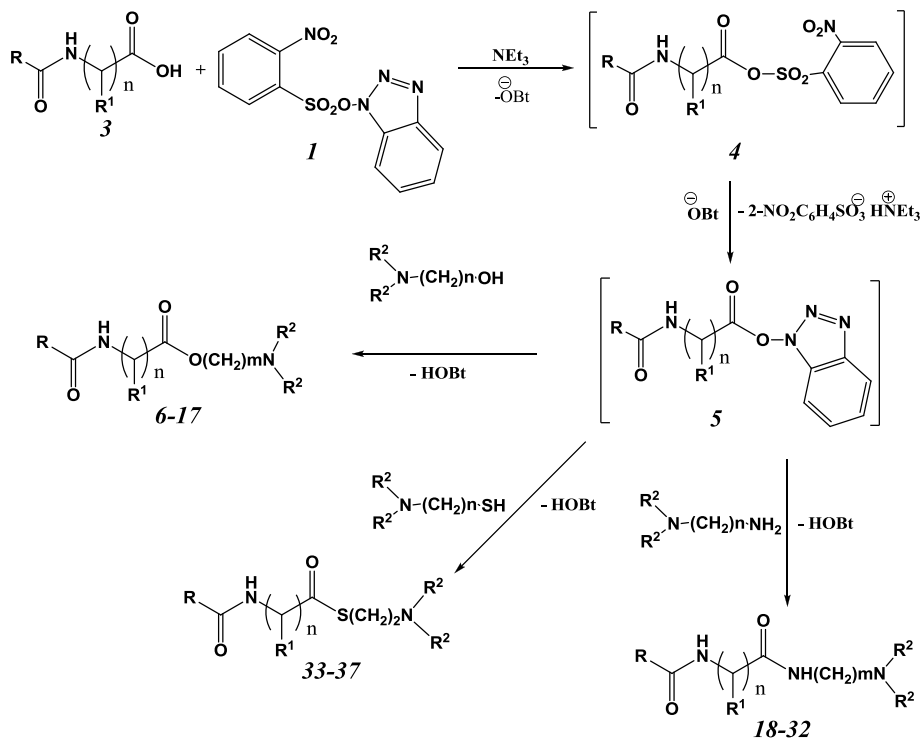
Отметим, что последняя обзорная статья, посвященная синтезу и свойствам 2-(диметиламино)этиловых эфиров аминокислот и пептидов, была опубликована в 1981 г. [5].

Синтез диалкиламиноалкиловых эфиров, тиоэфиров и амидов N-замещенных α -аминокислот

Еще в 1983 г. было показано превосходство метода активированных эфиров для синтеза диалкиламиноэтиловых эфиров N-замещенных α -аминокислот [6]. Для синтеза целевых продуктов были применены *n*-нитрофениловые [6-8], пентафторфениловые [7,8] и 1-оксибензотриазоловые эфиры N-замещенных α -аминокислот [9-11]. Последние были получены с применением 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола (**1**), который ранее был использован при синтезе как амидов карбоновых кислот, так и пептидов [12].



При синтезе диалкиламиноалкиловых эфиров (**6-17**), амидов (**18-32**) и тиоэфиров (**33-37**) N-замещенных аминокислот активированный эфир **5** был получен *in situ* [8-10,13-18].

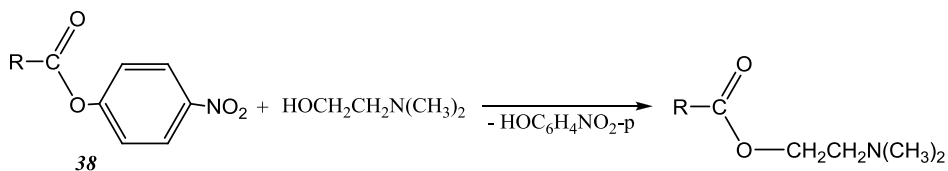


$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$, $2\text{-OCC}_6\text{H}_4\text{CO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$

$\text{R}^1 = \text{H}$, CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, C_4H_9 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,

$\text{X} = \text{O}$, NH , S , $n = 2, 3$; $n = 1, 2, 3, 5$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$; C_2H_5 ; $(\text{CH}_2)_4$; $(\text{CH}_2)_5$; $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$.

Авторами работы [19] досконально изучена реакция О-ацилирования 2-(диметиламино)-1-этанола *n*-нитрофениловыми эфирами различных карбоновых кислот, в том числе N-замещенных аминокислот (38).

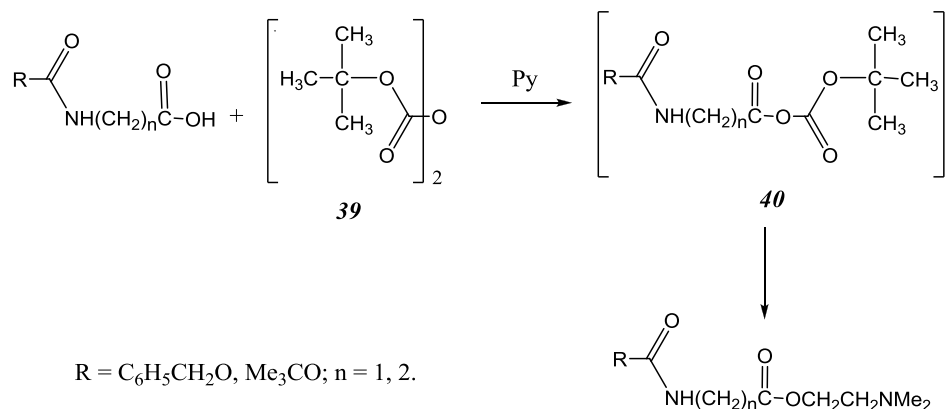


$\text{R} = \text{Bz-NHCH}_2$, Cbz-NHCH_2 , Cbz-NHCHCH_3 , $\text{Cbz-NHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{Cbz-NHCHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, ClCH_2 , CH_3 .

Определены константы скорости реакции псевдопервого порядка, установлено влияние диэлектрической проницаемости реакционной среды на скорость процесса и показано наличие линейной корреляции между величинами $\lg k$ изученных эфиров и pK_a соответствующих кислот. На основании результатов кинетических измерений и данных некоторых модельных систем высказано предположение, что при О-ацили-

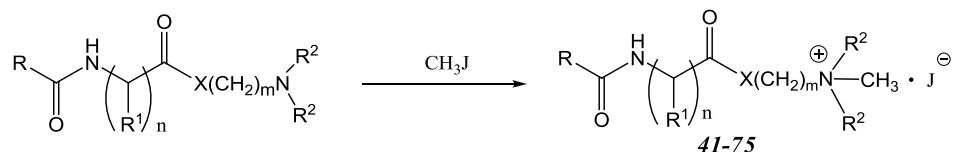
ровании 2-(диметиламино)-1-этанола эфирами **38** реализуется общий основной катализ.

В работе [8] для синтеза диметиламиноэтиловых эфиров N-замещенных α -аминокислот была использована система Wos_2O -пиридин (**39**). Отмечено, что реакция протекала через образование смешанного ангидрида (**40**), взаимодействие которого с 2-(диметиламино)-1-этанолом приводит к целевым аминокэфирам с удовлетворительными (59-60%) выходами.



По мнению авторов [8], примененный реагент (Wos_2O -пиридин) не только не уступает остальным реагентам, применяемым в синтезах методом смешанных ангидридов, но и выгодно отличается тем, что конденсация с его помощью протекает в сравнительно мягких условиях.

Полученные диалкиламиноалкиловые эфиры, тиоэфиры и амиды превращены в четвертичные аммониевые соли (**41-75**).



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5, 2-\text{OCC}_6\text{H}_4\text{CO}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{C}_4\text{H}_9, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5,$

$\text{X} = \text{O}, \text{NH}, \text{S}; n = 1-5. m = 2, 3 \text{ R}^2 = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; (\text{CH}_2)_4; (\text{CH}_2)_5; (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2;$

Рентгеноструктурные исследования йодметилата 2-(диметиламино)этиламида N-бензоил-DL-валина (**56**) (рис. 1) показали [17], что в молекуле имеется водородная связь между атомами N16...H16...J1 с длиной донорно-акцепторной связи 3.560(4) Å. Установлено также, что в пространстве кристалла молекулы образуют межмолекулярную водородную связь между атомами N2-H2...O15 с длиной донорно-акцепторной связи 2.904(5) Å.

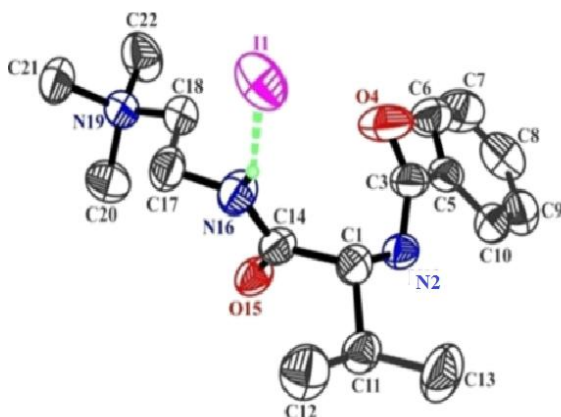


Рис. 1. Атомарная структура соединения **56**.

Антихолинэстеразные свойства аминоалкиловых эфиров, тиоэфиров и амидов N-замещенных α -аминокислот

Для синтезированных диалкиламиноалкиловых эфиров и амидов N-замещенных α -аминокислот, а также их четвертичных аммониевых солей по методу Элмана были определены значения $IC_{50\%}$ (концентрация, ингибирующая активность фермента на 50%) для эритроцитарной ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и для плазменной бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) человека. Рассчитаны также данные индексов специфичности (ИС) по отношению к БуХЭ и индексов структурных изменений при кватернизации (ИС_{Икв.}). Последний индекс введен нами впервые и рассчитан по формуле:

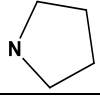
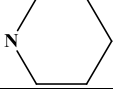
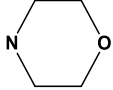
$$ИС_{Икв.} = IC_{50\%} (-N=) / IC_{50\%} (=N^+=)$$

Полученные данные приведены в табл. 1 и 2, из которых видно, что все испытанные вещества являются ингибиторами как АХЭ, так и БуХЭ. Одновременно все они, кроме эфиров и амидов N-фталоиламинокислот (соед. **48,53,54,68-70**), проявляют специфичность по отношению к БуХЭ. В табл. 1 и 2 эта специфичность обозначена ИС (А/Б), где А и Б являются значениями IC_{50} данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, в случае АХЭ сравнительно активные ингибирующие свойства проявляет холиновый эфир N-фталоил- γ -аминомасляной кислоты (**54**, $IC_{50\%} = 0.0023$). В случае же БуХЭ такая активность проявляется у холинового эфира N-бензоил-DL-валина (**43** $IC_{50\%} = 0.00003 \text{ mM}$) и его соответствующего амида (**56** $IC_{50\%} = 0.000036 \text{ mM}$).

Таблица 1

**Антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиловых эфиров и амидов
N-замещенных α -аминокислот RCO-Aa-NH(CH₂)_nNR¹₂**

Соединение	R	Aa	n	NR ¹ ₂	IC _{50%} mM		ИС (А/Б)
					АХЭ (А)	БухЭ (Б)	
18	C ₆ H ₅	Val	2	N(CH ₃) ₂	0.24	0.00029	828
19	C ₆ H ₅	Val	2	N(C ₂ H ₅) ₂	0.51	0.00076	671
20	C ₆ H ₅	Val	2		0.86	0.000063	13651
21	C ₆ H ₅	Val	2		0.20	0.0004	500
22	C ₆ H ₅	Val	2		0.96	0.021	46
23	C ₆ H ₄ (CO) ₂	Val	2	N(CH ₃) ₂	—	—	—
24	C ₆ H ₅ CH ₂ O	Val	2	N(CH ₃) ₂	—	—	—
25	C ₆ H ₅	Leu	2	N(CH ₃) ₂	0.56	0.00028	2000
26	C ₆ H ₅	Phe	2	N(CH ₃) ₂	0.50	0.0019	263
27	2-MeOC ₆ H ₄	Phe	2	N(CH ₃) ₂	0.30	0.013	23
28	2-MeOC ₆ H ₄	Phe	2	N(C ₂ H ₅) ₂	—	—	—
29	C ₆ H ₅	Val	3	N(CH ₃) ₂	0.64	0.0009	711
30	C ₆ H ₄ (CO) ₂	β -Ala	2	N(CH ₃) ₂	0.028	0.017	1.65
31	C ₆ H ₄ (CO) ₂	γ -Abu	2	N(CH ₃) ₂	0.0081	0.032	0.25
32	C ₆ H ₄ (CO) ₂	ε -Aka	2	N(CH ₃) ₂	0.0050	0.033	0.15

Следует отметить, что последние соединения проявляют очень высокую специфичность по отношению к БухЭ — соед. **43**, ИС = 32000; соед. **56**, ИС = 39000. При рассмотрении влияния аминокислотного остатка на антихолинэстеразные свойства йодметилатов 2-диметиламиноэтиловых эфиров N-бензоил- α -аминокислот (табл. 2) легко убедиться, что в случае АХЭ ингибирующие свойства соединений уменьшаются в ряду 1, а в случае амидов последовательность в ряду меняется (ряд 2).



Иными словами, в случае как холиновых эфиров, так и их амидных аналогов сравнительно высокие антиацетилхолинэстеразные свойства проявляют аминокислотные остатки с ароматическим кольцом в боковом заместителе. Противоположные данные получаются при сравнении

значений активности тех же соединений по отношению к БуХЭ. В этом случае активность падает по ряду 3 для холиновых эфиров и по ряду 4 для соответствующих амидов.



Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что удлинение алкильной цепочки аминокислотного остатка от 2 до 3 в случае АХЭ, в основном, мало действует на антиацетилхолинэстеразную активность, в то время как в случае БуХЭ для фенилаланинсодержащих производных существенных изменений не наблюдается, то для эфиров N-бензоил-DL-валина (соед. 43 и 51) с увеличением длины метиленовой цепи уменьшаются антибутирилхолинэстеразные свойства в 4 раза. Такая же картина наблюдается по значениям специфичности веществ по отношению к БуХЭ. Однако в этом случае специфичность уменьшается в 50 раз.

На примере диалкиламиноалкиламидов N-бензоилвалина и их йодметилатов (табл. 1 и 2) можно исследовать влияние структуры аминной части аминокислотного остатка на антихолинэстеразные свойства. Как видно из данных табл. 2, в случае АХЭ во всех случаях кватернизация атома азота приводит к уменьшению антиацетилхолинэстеразных свойств (ИСИкв. <1). Что касается данных по ингибированию БуХЭ, то в этом случае связь структура-активность с трудом прослеживается, однако ингибирующее свойство при кватернизации значительно возрастает в случае морфолинового остатка (соед. 60 ИСИкв. = 191).

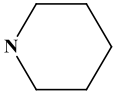
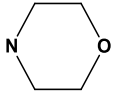
В третичных аминоксидах (18-22) наблюдается уменьшение антиацетилхолинэстеразной активности в ряду $\text{N}(-\text{CH}_3)_2 > \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 > \text{NC}_4\text{H}_9$. Однако замена пирролидинового остатка (NC_4H_9) на пиперидиновый (NC_5H_{10}) приводит к возрастанию активности до значения 2-(диметиламино)этиламидного аналога. Введение в пиперидиновое кольцо кислородного атома ($\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ — морфолиновый остаток) отрицательно влияет на искомую активность. Из сравнения антибутирилхолинэстеразных свойств третичных аминоксидов (18-22) видно, что сравнительно большей активностью обладает 2-(пирролидин-1-ил)этиламид N-бензоил-DL-валина (20). Отметим, что соединение (20) по антибутилхолинэстеразным свойствам мало уступает йодметилату 2-(диметиламино)этиламида N-бензоил-DL-валина (56), который является одним из самых активных соединений среди синтезированных нами веществ. Соединение (56), наряду с йодметилатом 2-(диметиламино)этилового эфира N-бензоил-DL-валина (43), является высокоспецифическим ингибитором по отношению к БуХЭ.

Таблица 2

**Антихолинэстеразная активность йодметилатов диалкиламиноалкиловых эфиров, тиоэфиров и амидов
N-замещенных α -аминокислот $\text{RCO-Aa-X}(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_2\text{Me}^-\text{I}^-$**

Соединене	R	Aa	X	n	NR' ₂	IC _{50%} , mM		ИС А/Б	ИСИ _{КВ} .	
						АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ
41	C ₆ H ₅	Gly	O	2	N(CH ₃) ₂	0.78	0.005	156.0	–	–
42	C ₆ H ₅	Ala	O	2	N(CH ₃) ₂	0.432	0.0017	254.1	–	–
43	C ₆ H ₅	Val	O	2	N(CH ₃) ₂	0.96	0.00003	32000	–	–
44	C ₆ H ₅	Leu	O	2	N(CH ₃) ₂	1.3	0.000064	20312	–	–
45	C ₆ H ₅	NLe	O	2	N(CH ₃) ₂	0.9	0.00024	3750	–	–
46	C ₆ H ₅	Phe	O	2	N(CH ₃) ₂	0.77	0.00086	895	–	–
47	4-MeOC ₆ H ₄	Phe	O	2	N(CH ₃) ₂	0.49	0.009	54.4	–	–
48	C ₆ H ₄ (CO) ₂	Gly	O	2	N(CH ₃) ₂	0.059	0.125	0.47	–	–
49	C ₆ H ₄ (CO) ₂	Val	O	2	N(CH ₃) ₂	0.25	0.0061	40.98	–	–
50	C ₆ H ₅ CH ₂ O	Val	O	2	N(CH ₃) ₂	0.648	0.006	108	–	–
51	C ₆ H ₅	Val	O	3	N(CH ₃) ₂	0.76	0.00012	6333	–	–
52	4-MeOC ₆ H ₄	Phe	O	3	N(CH ₃) ₂	0.56	0.004	140	–	–
53	C ₆ H ₄ CO-2	β -Ala	O	2	N(CH ₃) ₂	0.026	0.13	0.20	–	–
54	C ₆ H ₄ CO-2	γ -Abu	O	2	N(CH ₃) ₂	0.0023	0.008	0.29	–	–
55	C ₆ H ₄ CO-2	ε -Aka	O	2	N(CH ₃) ₂	0.025	0.002	12.5	–	–
56	C ₆ H ₅	Val	NH	2	N(CH ₃) ₂	1.42	0.000036	39444	0.17	8.06
57	C ₆ H ₅	Val	NH	2	N(C ₂ H ₅) ₂	1.04	0.0011	945	0.49	0.69
58	C ₆ H ₅	Val	NH	2		0.89	0.00016	5563	0.97	0.39

Продолжение таблицы 2

59	C ₆ H ₅	Val	NH	2		0.84	0.00036	2333	0.24	1.11
60	C ₆ H ₅	Val	NH	2		1.28	0.00011	11636	0.75	191
61	C ₆ H ₄ (CO) ₂	Val	NH	2	N(CH ₃) ₂	0.33	0.00031	1065	–	–
62	C ₆ H ₅ CH ₂ O	Val	NH	2	N(CH ₃) ₂	3.33	0.021	159	–	–
63	C ₆ H ₅	Leu	NH	2	N(CH ₃) ₂	1.17	0.000072	16250	0.48	3.89
64	C ₆ H ₅	Phe	NH	2	N(CH ₃) ₂	0.12	0.0001	1200	4.17	19
65	4-MeOC ₆ H ₄	Phe	NH	2	N(CH ₃) ₂	0.86	0.029	30	0.35	0.45
66	4-MeOC ₆ H ₄	Phe	NH	2	C ₂ H ₅	0.33	0.0058	57	-	-
67	C ₆ H ₅	Val	NH	3	CH ₃	1.40	0.00019	7368	0.46	4.74
68	C ₆ H ₄ (CO) ₂	β-Ala	NH	2	N(CH ₃) ₂	0.011	0.1	0.11	0.28	0.15
69	C ₆ H ₄ (CO) ₂	γ-Abu	NH	2	N(CH ₃) ₂	0.011	0.05	0.22	0.16	0.14
70	C ₆ H ₄ (CO) ₂	ε-Aka	NH	2	N(CH ₃) ₂	0.0058	0.055	0.1	0.86	0.60
71	C ₆ H ₅	Gly	S	2	N(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–
72	C ₆ H ₄ (CO) ₂	Gly	S	2	N(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–
73	C ₆ H ₅	Val	S	2	N(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–
74	C ₆ H ₄ (CO) ₂	Val	S	2	N(CH ₃) ₂	0.53	0.011	48	–	–
75	4-MeOC ₆ H ₄	Phe	S	2	N(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–

Значения индексов специфичности для соединений (43) и (56) составляют 32000 и 39444, соответственно.

Изучен спонтанный (рН 7.6) и ферментативный гидролиз йодметилатов 2-(диметиламино)тиоэтиловых эфиров **71-75** [17]. Из данных этих исследований (табл. 3) следует, что все тиоэфиры подвергаются спонтанному гидролизу в фосфатном буфере и по скорости гидролиза в основном превосходят ацетилтиохолин (АТХ).

Таблица 3

**Данные спонтанного и ферментативного гидролиза йодметилатов
тиохолиновых эфиров 71-75 при 25°C**

Соединение	Скорость гидролиза при рН 7,6 10^{-7} моль/с	Скорость ферментативного гидролиза при рН 7.6 10^{-7} моль/с	
		АХЭ	БуХЭ
71	0.034	0.087	0.017
72	0.034	0.087	0.034
73	0.27	0.087	0.017
74	0.017	0	0.8
75	0.261	0	0
АТХ*	0.015	0.847	1.17

*Ацетилтиохолин

Однако скорость гидролиза тиоэфиров под действием АХЭ и БуХЭ уступает скорости гидролиза АТХ. Отметим, что в случае тиохолинового эфира N-фталоил-DL-валина (**74**) спонтанный гидролиз по скорости равен скорости гидролиза АТХ, а АХЭ совсем не влияет на скорость гидролиза.

Исходя из вышесказанного стало возможным исследование антихолинэстеразных свойств тиоэфира **74**. При этом установлено, что значения IC_{50} соединения **74** в случае АХЭ — 0.526 мМ и 0.011 мМ в случае БуХЭ (со специфичностью А/Б = 47.8). Полученные данные позволяют оценить влияние гетероатома на ингибирующие свойства производных N-фталоил-DL-валина (табл. 4).

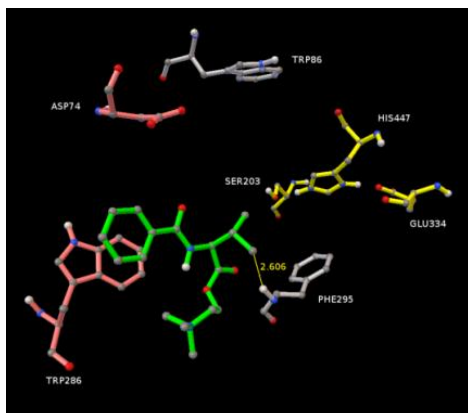


Рис. 2. Молекулярное моделирование ингибитора **43** (в зеленом), стыкованного в "кармане" активного центра АХЭ. Каталитическая триада (Ser203, His447, Glu334 в желтом), периферическая анионная часть (Asp74, Trp 286) в розовом.

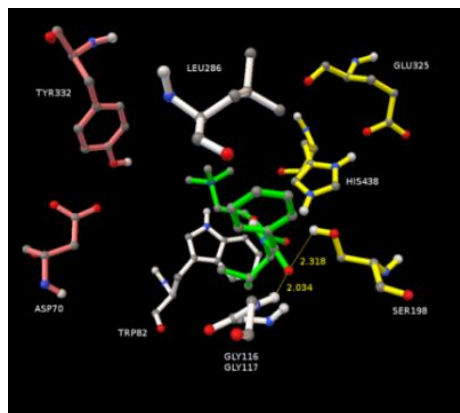


Рис. 3. Молекулярное моделирование ингибитора **43** (в зеленом), стыкованного в "кармане" активного центра БУХЭ. Каталитическая триада (Ser198, His438, Glu325) в желтом, периферическая анионная часть (Asp70, Tyr332) в розовом.

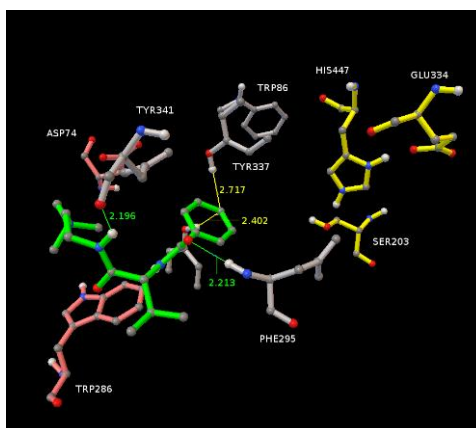


Рис. 4. Молекулярное моделирование ингибитора **56** (в зеленом), стыкованного в "кармане" активного центра АХЭ. Каталитическая триада (Ser203, His447, Glu334) в желтом, периферическая анионная часть (Asp74, Trp 286) в розовом.

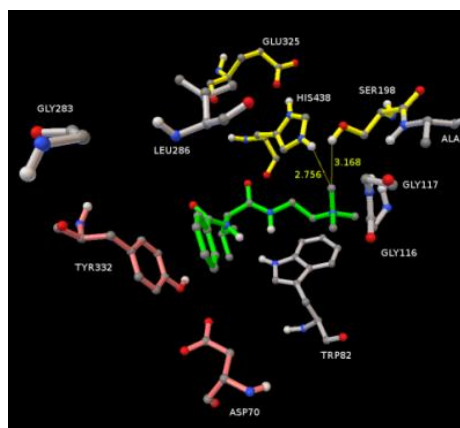


Рис. 5. Молекулярное моделирование ингибитора **56** (в зеленом), стыкованного в "кармане" активного центра БУХЭ. Каталитическая триада (Ser198, His438, Glu325) в желтом, периферическая анионная часть (Asp70, Tyr332) в розовом.

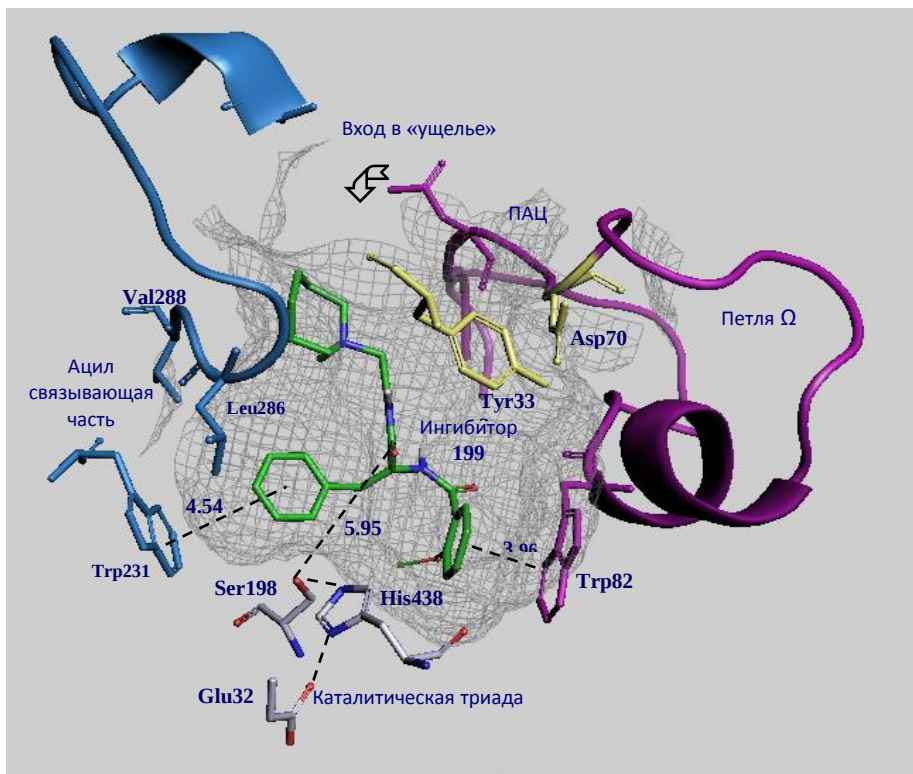
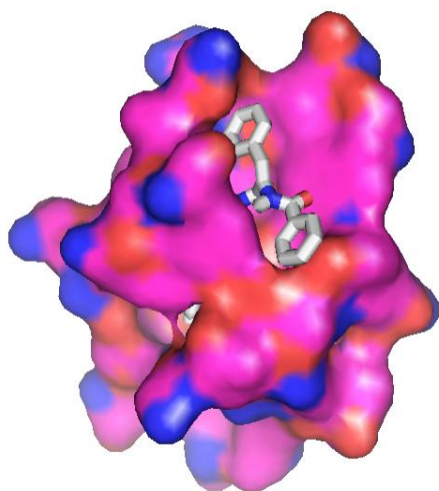
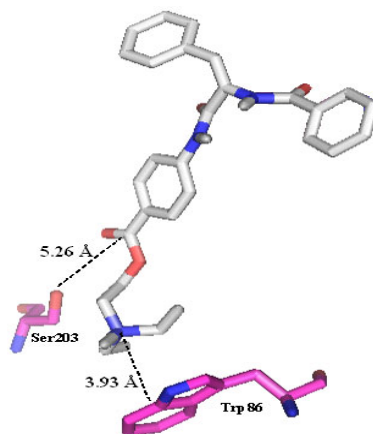


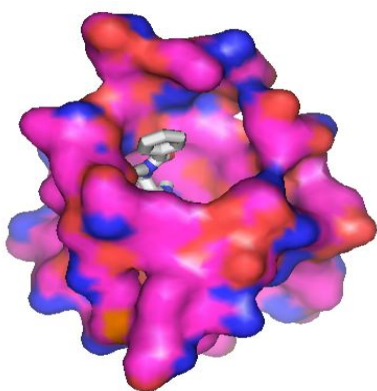
Рис. 6. Пространственное изображение БухЭ – ингибитор **193** комплекса в «ущелье» активного центра БухЭч, соответствующее минимальной энергии комплексообразования.



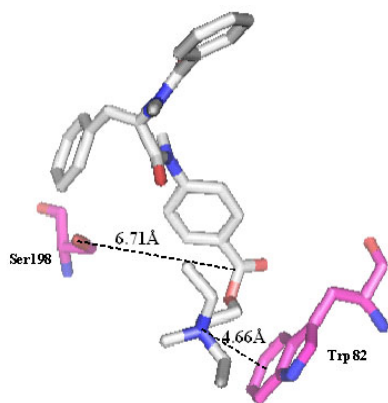
а



б



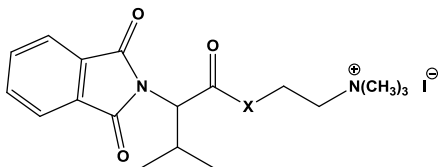
в



г

Рис. 7. Пространственное строение фермент-лигандных комплексов АХЭ (а, б) и БухЭ (в, г) с аминоэфиром N-замещенного α,β -дегидропептида **216**. Показаны пространственное расположение лиганда внутри «ущелья» активного центра фермента (а, в) и то же самое расположение после «удаления» полипептидной оболочки фермента, за исключением аминокислотных остатков Ser, входящего в состав каталитической триады и Trp – аминокислоты, ответственной за связывание аммонийной катионной головки лиганда (б, г).

**Влияние гетероатома на антихолинэстеразные свойства йодметилатов
2-диметиламиноэтилового эфира, тиозфира и амида N-фталил-DL-валина**



Фермент	Значения IC_{50} , мМ		
	X = O	X = S	X = NH
АХЭ (А)	0.25	0.526	0.33
БуХЭ (Б)	0.0061	0.011	0.00031
А/Б	40.98	47.8	1051.6

По данным табл. 4, ингибирующая активность соединений **47**, **56** и **74** по отношению к АХЭ падает в ряду $O \approx NH > S$. В случае БуХЭ ряд приобретает другую картину — $N > O > S$. С точки зрения специфичности по отношению к БуХЭ наблюдается ряд $N > S > O$. Исходя из этого можно заключить, что характер гетероатома оказывает существенное влияние как на ингибирующие свойства, так и на специфичность соединения.

**Молекулярное моделирование комплексообразования аминокэфира
и амида N-бензоилвалина с АХЭ и БуХЭ**

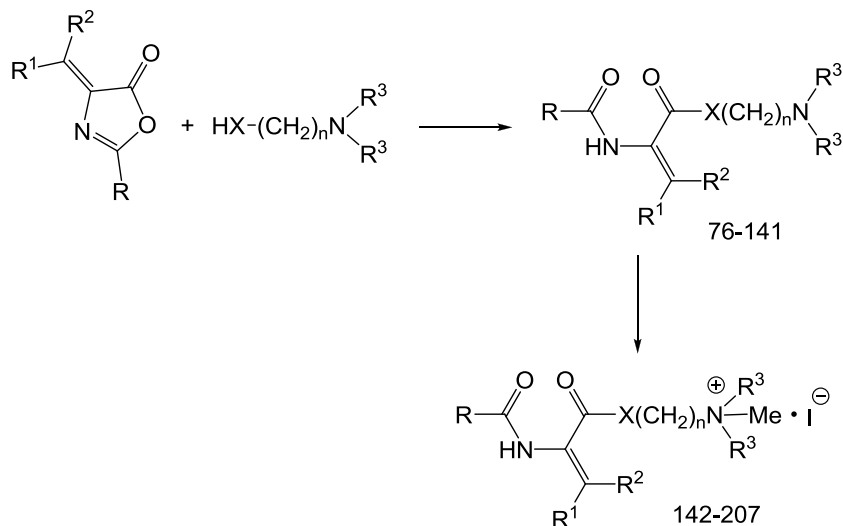
С целью выяснения наблюдаемой большой разницы (до 39000 раз) антагонистических свойств по отношению к АХЭ и БуХЭ йодметилата 2-(диметиламино)этиламида N-бензоил-DL-валина (**56**) был осуществлен докинг с АХЭ и БуХЭ [17]. При докинговых исследованиях были учтены расположения лиганда по отношению к трем важнейшим — холинсвязывающей, ацилсвязывающей и эстеразной, частям активных центров АХЭ и БуХЭ. Результаты молекулярного моделирования комплексов четвертичных аммониевых солей **43** и **56** с АХЭ и БуХЭ приведены на рис. 1-4.

Как видно из рис. 1, холиновый эфир **43** в активном центре АХЭ располагается далеко от каталитической триады, и комплекс лиганд-фермент стабилизирован за счет взаимодействия ацильной части (Val) лиганда с ацилсвязывающей частью (Phe295) активного центра фермента. В случае же стыковки лиганда **43** с активным центром БуХЭ (рис. 2) наблюдается образование водородных связей между кислородным атомом бензоильного остатка лиганда **43** и водородными атомами ОН-группы Ser198, а также NH-группы Gly116. Исходя из сказанного следует предположить, что сравнительно большую ингибирующую активность

лиганда **43** по отношению к БуХЭ можно объяснить близким расположением лиганда к каталитической триаде фермента. Высказанное предположение подтверждается при сопоставлении результатов молекулярного моделирования комплексообразования с АХЭ и БуХЭ амидного аналога **56** (рис. 3 и 4). Как видно из рис. 4, лиганд **56** в комплексе с АХЭ С=О-группой бензоильного остатка довольно близко (2.213 Å) расположен к Phe295 (ацилсвязывающей части "кармана") и С-концевой NH-группой к Tyr341 активного центра. Однако в этом случае тоже лиганд **56** в "кармане" АХЭ располагается в удалении от каталитической триады активного центра фермента. В случае же моделирования комплексообразования лиганда **56** и БуХЭ (рис. 5) лиганд располагается в "кармане" фермента таким образом, что его четвертичная аммониевая группа находится вблизи двух аминокислотных остатков (Ser198 и His438) каталитической триады. По всей вероятности, этим обусловлена сравнительно высокая эффективность лиганда **56** по сравнению с лигандом **43**.

Синтез диалкиламиноалкиловых эфиров и амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот

Холиновые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, в отличие от их насыщенных аналогов — α -аминокислот, до 1983 г. не были описаны в литературе [5]. Диалкиламиноалкиловые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**76-106**) и их амидные (**107-141**) аналоги были синтезированы азлактонным методом — взаимодействием диалкиламиноалкиловых спиртов или диалкиламиноалкиламинов с ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами в органических растворителях [20-28].

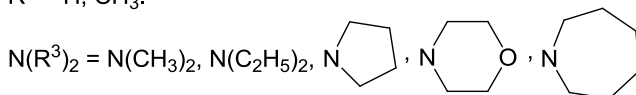


$\text{X} = \text{O}, \text{NH}$

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}, \text{C}_4\text{H}_3\text{O}.$

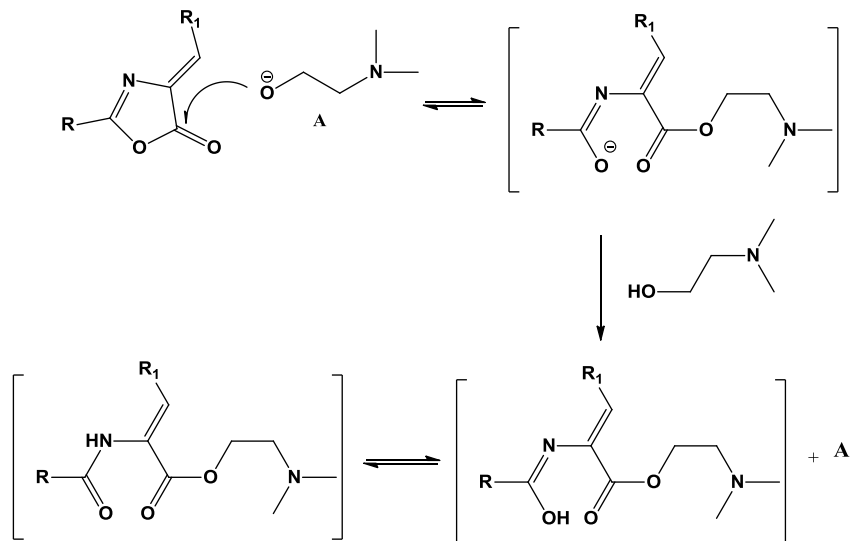
$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-i-C}_3\text{H}_7\text{OC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-CH}_2\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_4\text{H}_3\text{O}.$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3.$



Известно, что ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны инертны по отношению к спиртам [29]. Однако, по данным работы [20], кипячение в хлороформе смеси 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолонна и 2-диметиламино-1-этанола приводит к образованию аминокэфира N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина. Этим же способом были синтезированы 2-(диметиламино)этиловые эфиры различных N-замещенных α,β -дегидроаминокислот [21,22]. Реакционноспособность ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов относительно аминоспиртов можно объяснить наличием третичной аминогруппы в последних. Для подтверждения вышесказанного предположения исследована реакция О-ацилирования 2-диметиламино-1-этанола с 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолоном. Выяснено влияние растворителя [30], а также некоторых нуклеофильных добавок [31] на реакцию. На основании полученных данных установлено, что исследуемая реакция протекает через общий основной катализ [30], а также был разработан препаративный метод синтеза аминокэфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с участием каталитических количеств (1-3%) алкоголята аминоспирта [32], позволяющий осуществлять синтез при комнатной температуре.

Катализ реакции О-ацилирования диалкиламиноалкиловых спиртов ненасыщенными оксазолонами в присутствии алкоголята соответствующего спирта объясняется нижеприведенной схемой [30]:



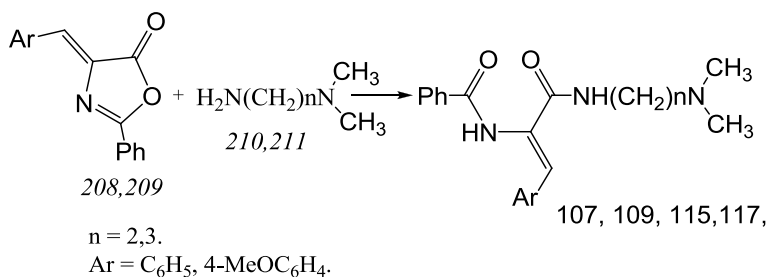
Рентгеноструктурные исследования показали [33], что синтезированный вышеуказанным методом 2-(диметиламино)этиловый эфир N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина имеет Z-конфигурацию.

Синтез диалкиламиноалкамидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот был осуществлен взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с диалкиламиноалкаминами в среде диэтилового эфира, диметилформамида или этанола при комнатной температуре в течение 1, 0.5 и 2 ч, соответственно [34-36]. При применении эфира в качестве реакционной среды наблюдается образование осадка целевого продукта, что упрощает выделение и очистку конечного продукта [36]. Выходы полученных указанным способом аминокамидов колеблются в пределах 90-98%.

Согласно данным ЯМР ^1H спектров, синглетный сигнал протона в β -положении дегидроаминокислотного остатка диалкиламиноалкамидов N-замещенных- α,β -дегидроаминокислот проявляется в пределах 7.16-7.25 м.д., что свидетельствует об Z-конфигурации этих соединений [34].

Изучались константы скоростей раскрытия ненасыщенных 4-бензилиден- и 4-(*n*-метоксибензилиден-5(4H)-оксазолонов при одинаковых концентрациях диметиламиноэтил- и диметиламинопропиламинов [35]. Найденные константы псевдопервого порядка приведены в табл. 5. Из данных табл. 5 видно, что удлинение метиленовой цепочки между первичным и третичным аминогруппами в аминном компоненте приводит к возрастанию скорости реакции раскрытия оксазолонового цикла в случае обоих оксазолонов **208, 209**.

**Константы псевдопервого порядка реакций раскрытия цикла
2-фенил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолонов (208 и 209)
диметиламиноалкиламинами (210 и 211) в этаноле при 25°С.**



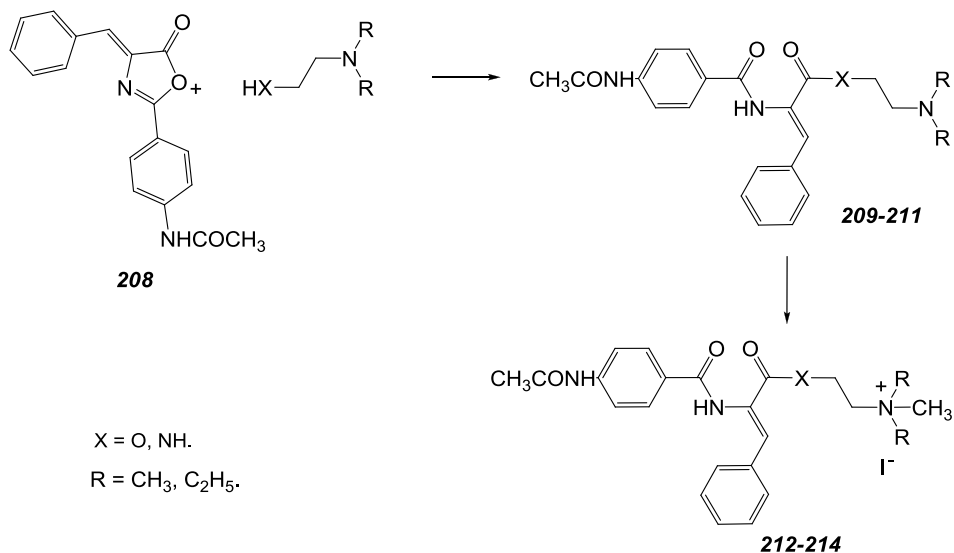
5(4H)-Оксазолон	Амин	К, с ⁻¹
208	210	1.44×10^{-3}
208	211	9.36×10^{-3}
209	210	3.22×10^{-4}
209	211	3.41×10^{-3}

Однако введение метоксигруппы в положение 4 бензольного кольца оксазолонa приводит к уменьшению скорости исследуемой реакции. Иными словами, электронодонорная группа увеличивает электронную плотность на реакционном центре (углерод С5 оксазолонового цикла), тем самым уменьшая скорость раскрытия оксазолонового цикла.

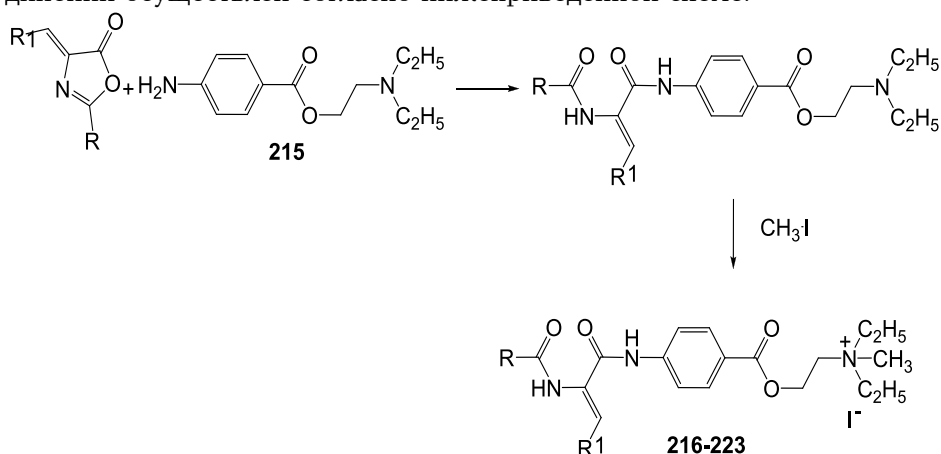
Все синтезированные аминоэфиры и аминоамиды превращены в четвертичные аммониевые соли **142-207**.

Синтез диалкиламиноаловых эфиров и амидов N-замещенных α,β -дегидропептидов

В синтезе 2-диметиламиноэтилового эфира N-ацетил-*n*-аминобензоил- α,β -дегидрофенилаланина **209** и 2-диметиламиноэтил- и пропилами-дов N-ацетил-*n*-аминобензоил- α,β -дегидро-О-метилтирозина **210, 211** применялся 2-ацетамидофенил-4-бензилиден-5-оксазолон **208** [37-39]. Реакция азлактона **208** с 2-диметиламиноэтанолом была проведена в присутствии 3% алкоголята аминспирта в бензоле при комнатной температуре. Синтез четвертичных аммониевых солей **212-214** осуществлен в среде ацетона.

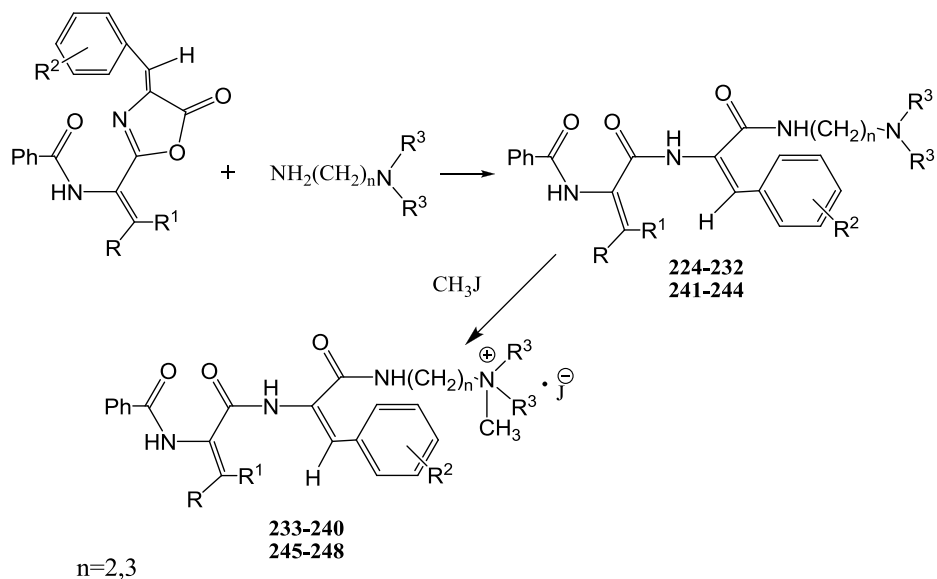


Другой ряд аминоэфиров дипептидов, содержащих остатки *n*-аминобензойной кислоты (**216-223**), описан в работах [37,39]. Синтез этих соединений осуществлен согласно нижеприведенной схеме:

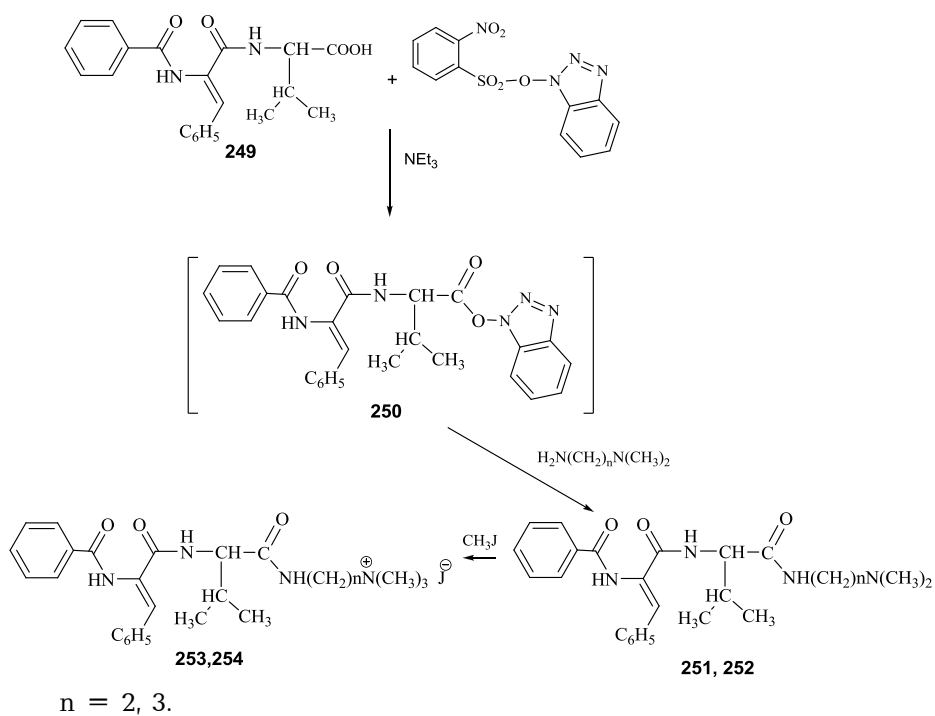


Реакция ненасыщенного оксазолонa и новокаина основания **215**, полученного *in situ*, была проведена в смеси этилацетат-уксусная кислота (3:1) при кипячении в течение 6-10 ч. Далее все полученные аминоэфиры превращены в соответствующие четвертичные аммониевые соли **216-223**.

В работах [40,41] синтез аминоксидов N-бензоил- α,β -дегидродипептидов **224-232**, **241-244** и их йодметилатов **233-240**, **245-248** осуществлялся согласно схеме:



Синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидропептидов, содержащих остатки DL-валина (**251**, **252**), проводился методом активированных эфиров. Активация карбоксильной группы пептида **249** была осуществлена с помощью 1-(*o*-нитрофенилсульфилокси)бензотриазола в среде ацетонитрила при комнатной температуре в течение 24 ч [41].



Оксибензотриазоловый эфир пептида **250** без выделения из реакционной среды вводился в реакцию с диметиламиноалкиламидами, приводя к диалкиламиноалкиламидам с хорошими выходами (68-69%) **251** и **252**, которые далее превращены в йодметилаты **253** и **254**.

Антихолинэстеразные свойства N-замещенных α,β -дегидроаминокислот и пептидов

Для всех синтезированных диалкиламиноалкиловых эфиров и амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот и пептидов, а также их четвертичных аммониевых солей по методу Элмана были определены значения $IC_{50\%}$ для эритроцитарной ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и для плазменной бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) человека. Рассчитаны также данные индексов специфичности (ИС) по отношению к БуХЭ и индексов структурных изменений как кватернизации ($ИСИ_{кват.}$), так и заместителя ($ИСИ_{зам.}$). Последний рассчитан по формуле:

$$ИСИ_{зам.} = IC_{50\%} \text{ Н} / IC_{50\%} \text{ заместитель}$$

Полученные данные приведены в табл. 6-24. Согласно этим данным, все исследованные аминокислоты и аминокислотиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот являются ингибиторами как АХЭ, так и БуХЭ ($ИС > 1$).

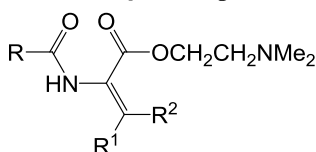
Из данных, приведенных в табл. 6, следует, что в случае АХЭ самым слабым ингибитором среди третичных аминокислот является соединение, содержащее остаток N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **76** ($IC_{50} = 1.3 \text{ mM}$). Наиболее сильными представителями третичных аналогов представленного ряда являются соединения **79** ($IC_{50} = 0.11 \text{ mM}$) и **81** ($IC_{50} = 0.23 \text{ mM}$). Введение электронодонорных и электроноакцепторных групп в качестве заместителей бензольного кольца N-защитной группы в разной степени оказывает положительное влияние на ингибирующие свойства веществ ($ИСИ_{зам.} = 1.88-11$ для Cl и Br, 1.8-5 для MeO). Из 2-диметиламиноэтиловых эфиров (табл. 6) по своим ингибирующим свойствам по отношению к БуХЭ выделяется соединение **81** ($IC_{50} = 0.00062 \text{ mM}$). В этом случае положительное влияние заместителей в бензольном кольце N-защитной группы сравнительно меньше и колеблется в пределах $ИСИ_{зам.} = 0.07-2.55$. Следует отметить, что в этом ряду сравнительно высокую специфичность по отношению к БуХЭ проявляет аминокислота N-2-бромбензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**78** $ИС = 591$).

В ряду гексаметиламиноэтиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (табл. 7) сравнительно высокое антиацетилхолинэстеразное свойство проявляет эфир N-2-метоксибензоил- α,β -дегидро-4-хлорфенилаланина **103** ($IC_{50\%} = 0.00081 \text{ mM}$). Последний по антибутирилхолинэстеразным свойствам почти не уступает соединению **99** ($IC_{50\%} = 0.00012 \text{ mM}$). В отличие от предыдущего ряда в случае 2-гексаметилами-

ноэтиловых эфиров электронодонорная MeO-группа имеет довольно значимый индекс структурных изменений (для АХЭ соед. **99** ИСИ зам = 20 и соед. **93** ИСИ зам = 120). Такой результат, очевидно, можно объяснить тем, что метоксигруппа в положении 2 бензольного кольца N-замещенной группы играет существенную роль при образовании комплекса лиганд-фермент.

Таблица 6

**Антихолинэстеразная активность 2-(диметиламино)этиловых эфиров
N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**

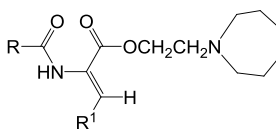


Соединение	R	R ¹	R ²	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИзам.	
				АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ
76	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	1.26	0.0028	450	—	—
77	2-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.69	0.0041	168	1.88	0.68
78	2-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.65	0.0011	591	2.0	2.55
79	3-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.11	0.0025	44	11.82	1.12
80	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.53	0.014	38	2.45	0.2
81	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.23	0.00062	371	5.65	4.52
82	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.71	0.040	18	1.83	0.07
83	C ₄ H ₃ O*	C ₄ H ₃ O*	H	2.29	0.013	176	—	—

*фурил

Таблица 7

**Антихолинэстеразная активность 2-(гексаметиленамино)этиловых эфиров
N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**

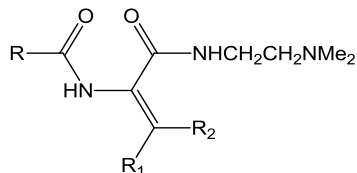


Соединение	R	R ¹	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИзам.	
			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ
96	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0.10	0.00047	213	—	—
97	2-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.071	0.00033	215	1.41	1.42
98	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.078	0.0014	56	1.28	0.34
99	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.005	0.00012	42	20.0	3.92
100	C ₆ H ₅	4-i-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	0.047	0.00084	56	2.13	0.56
101	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.023	0.0019	12	4.35	0.25
102	2-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	0.052	0.00075	69	1.92	0.63
103	2-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	0.00081	0.00013	6	123.46	3.62
104	2-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	0.0092	0.00015	61	10.87	3.13
105	C ₆ H ₅ CH=CH	4-MeOC ₆ H ₄	0.012	0.0047	2.6	8.33	0.10
106	C ₄ H ₃ O*	C ₄ H ₃ O*	0.13	0.00037	351	0.77	1.27

*фурил

Таблица 8

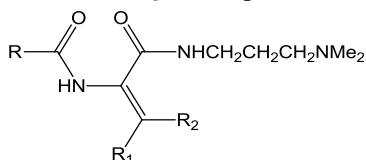
**Антихолинэстеразная активность 2-(диметиламино)этиламидов
N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**



Соединение	R	R ₁	R ₂	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИЗам.	
				АХЭ (А)	БухЭ (Б)		АХЭ	БухЭ
107	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	2.5	0.0045	556	–	–
108	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	H	0.30	0.000086	3488	8.33	52.3
109	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	H	0.63	0.00026	2423	3.97	17.31
110	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	1.22	0.0016	762	–	–
111	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	2.70	0.0035	771	0.45	0.46
112	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.64	0.0063	102	1.91	0.25
113	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.74	0.050	15	1.65	0.032
114	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.0	0.067	15	1.22	0.024

Таблица 9

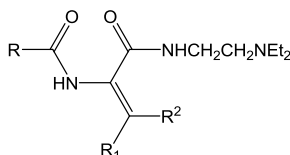
**Антихолинэстеразная активность 3-(диметиламино)пропиламидов
N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**



Соединение	R	R ₁	R ₂	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИЗам.	
				АХЭ (А)	БухЭ (Б)		АХЭ	БухЭ
115	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	2.0	0.0083	241	–	–
116	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	H	0.43	0.00082	524	4.65	10.12
117	C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄	H	0.40	0.0042	95	5.0	1.98
118	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	2.04	0.0042	486	–	–
119	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	3.57	0.01	357	0.57	0.42
120	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.32	0.0029	110	6.38	1.45
121	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.74	0.033	22	2.76	0.13
122	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.75	0.0075	100	2.72	0.56

Таблица 10

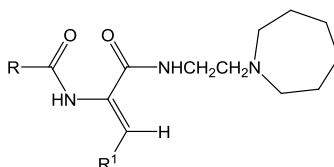
**Антихолинэстеразная активность 2-(диэтиламино)этиламидов
N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**



Соединение	R	R ¹	R ²	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИЗам	
				АХЭ (А)	БухЭ (Б)		АХЭ	БухЭ
123	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	0.48	0.00062	774	—	—
124	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	H	0.2	0.00033	606	2.4	1.88
125	C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄	H	0.50	0.00099	505	0.96	0.63
126	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	2.48	0.0048	517	—	—
127	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.83	0.0027	678	1.36	1.78
128	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.46	0.0037	124	5.39	1.29
129	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.60	0.0063	95	4.13	0.76
130	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.46	0.0038	121	5.39	0.79

Таблица 11

**Антихолинэстеразная активность 2-(гексаметиленамино)этиламидов
N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**



Соединение	R	R ¹	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)
			АХЭ (А)	БухЭ (Б)	
131	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0.054	0.00017	318
132	2-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.047	0.00006	783
133	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.0088	0.00005	176
134	C ₆ H ₅	4-i-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	0.062	0.00037	167
135	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.0055	0.0012	5
136	2-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.0013	0.00006	22
137	2-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	0.0023	0.00009	26
138	2-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.024	0.0005	48
139	2-MeOC ₆ H ₄	3,4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0.0079	0.00013	61

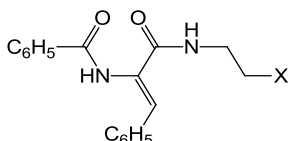
В случае диалкиламиноалкиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (табл. 8-10) наблюдается сравнительно высокая антихолинэстеразная активность соединений, содержащих остаток α,β -дегидро-4-бромфенилаланина (соединения **108**, **116**, **124**).

Эти соединения также проявляют сравнительно высокую специфичность по отношению к БухЭ. Иная картина наблюдается в случае

гексаметиленаминоэтиламидов (табл. 11). В этом случае сравнительно высокую антиацетиlxолиновую активность проявляет N-2-метоксибензоил- α,β -дегидро-4-хлорфенилаланин (**136** $IC_{50\%} = 0.0013 \text{ mM}$), в то время как ингибированием по отношению к БуХЭ выделяется соединение **133** ($IC_{50\%} = 0.00005 \text{ mM}$), также содержащее MeO-группу в положении 2 бензольного кольца N-заместителя. Следует отметить, что в этом ряду высокую специфичность по отношению к БуХЭ проявляет соединение **132** (ИС = 783 раза).

Таблица 12

**Антихолинэстеразная активность 2-(диалкиламино)этиламидов
N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланинов**



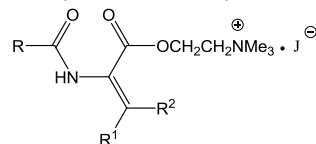
Соединение	X	$IC_{50\%}, \text{mM}$		ИС (А/В)
		АХЭ (А)	БуХЭ (В)	
140		0.769	0.00104	739
141		0.83	0.05	17

На примере 2-(гексаметиленамино)этиловых эфиров (табл. 7, соед. **96,97,100,101,104**) и 2-(гексаметиленамино)этиламидов (табл. 11, соед. **131-137**) легко убедиться, что замена эфирной группы на амидную приводит к возрастанию антибутирилхолинэстеразных свойств соединений. Такое же положение наблюдается при сопоставлении данных четвертичных аммониевых солей 2-диметиламиноэтиловых эфиров (**142, 161**) и их амидных аналогов (**173, 176**). Однако в остальных случаях (ср. данные табл. 6 и 8, 14 и 18) ингибирующие свойства соединений как по отношению к АХЭ, так и БуХЭ не подлежат такой закономерности.

Анализ четвертичных аммониевых солей аминокэфиров и амидов ненасыщенных аминокислот показывает, что при переходе от третичной к четвертичной форме в случае АХЭ ингибирующая сила вещества незначительно влияет на значения $IC_{50\%}$ (см. данные ИСИкв.). В этом ряду по этому параметру выделяется N-фурил- α,β -дегидро- β -фурил- α -аланин (**149** ИСИкв. = 13). В случае же БуХЭ сравнительно большой эффект на улучшение ингибирующих свойств при кватернизации наблюдается в случае 2-(морфолино)этиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (соед. **207**, ИСИкв. = 69).

Таблица 13

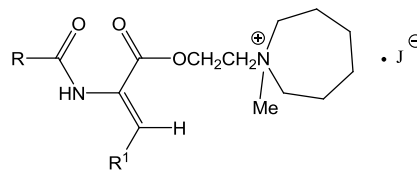
Антихолинэстеразная активность йодметилата 2-(диэтиламино)этиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот



№	R	R ¹	R ²	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИ _{кв}		ИСИ _{зам.}	
				АХЭ (А)	БҮХЭ (Б)		АХЭ	БҮХЭ	АХЭ	БҮХЭ
142	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	0.37	0.0031	119	3.51	0.90	–	–
143	2-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.095	0.0013	73	7.26	3.15	3.89	2.38
144	2-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.14	0.00087	161	4.64	1.26	2.64	3.56
145	3-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.92	0.0017	541	0.12	1.47	0.40	1.82
146	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.39	0.015	26	1.36	0.93	0.95	0.21
147	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.037	0.00015	247	6.22	4.13	10	20.67
148	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	0.39	0.032	12	1.82	1.25	0.95	0.10
149	C ₄ H ₃ O*	C ₄ H ₃ O*	H	0.17	0.0092	18	13.47	1.41	–	–
150	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -O-i-C ₃ H ₇ -4	H	0.20	0.0023	87	–	–	1.85	1.35
151	4-BrC ₆ H ₄	Fur	H	0.41	0.0090	46	–	–	0.95	1.67
152	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₃ -3,4-O ₂ CH ₂	H	0.14	0.035	4	–	–	2.79	0.45
153	C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	H	0.16	0.0010	160	–	–	–	–
154	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₄ -O-i-C ₃ H ₇ -4	H	0.15	0.0041	37	–	–	2.60	3.66
155	4-BrC ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	0.094	0.0064	15	–	–	4.15	2.34
156	4-BC ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	H	0.12	0.014	9	–	–	3.25	1.07
157	4-n-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	Fur	H	0.19	0.0049	39	–	–	2.16	1.84
158	4-n-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₄ -O-i-C ₃ H ₇ -4	H	0.044	0.0084	5	–	–	3.41	0.49
159	2-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	H	0.027	0.00022	123	–	–	4.44	63.64
160	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₄ -O-i-C ₃ H ₇ -4	H	0.030	0.00021	143	–	–	5.0	19.52
161	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	1.90	0.00055	3454	–	–	–	–

*фурил

**Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(гексаметиленамино)
этиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**



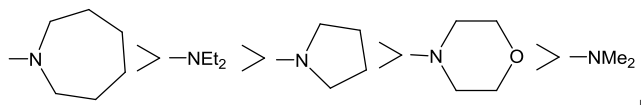
Соединение	R	R ₁	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИ _{кв}		ИСИ _{зам.}	
			АХЭ (А)	БухЭ (Б)		АХЭ	БухЭ	АХЭ	БухЭ
162	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0.15	0.00038	395	0.67	1.24	-	-
163	2-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.16	0.00036	444	0.44	0.92	0.93	1.06
164	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.080	0.0020	40	0.98	0.67	1.88	0.19
165	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.036	0.00040	90	0.14	0.30	4.17	0.95
166	C ₆ H ₅	4-i-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	0.041	0.00099	41	1.15	0.85	3.66	0.38
167	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.011	0.00061	18	2.10	3.11	—	—
168	2-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	0.12	0.0018	67	0.43	0.42	—	—
169	2-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	0.0047	0.00002	235	0.17	6.5	7.65	20.0
170	2-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	0.019	0.00021	94	0.48	0.71	1.89	1.90
171	C ₆ H ₅ CH=CH	4-MeOC ₆ H ₄	0.042	0.0030	14	0.29	1.57	—	—
172	C ₄ H ₃ O*	C ₄ H ₃ O*	0.35	0.00080	438	0.37	0.46	—	—

*фурил

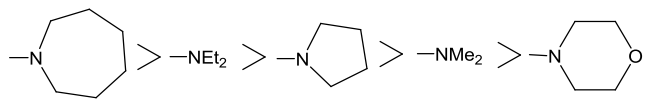
Согласно данным табл. 13, в ряду холиновых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот сравнительно высокую антиацетилхолинэстеразную активность проявляет эфир (**159**) ($IC_{50\%} = 0.027 \text{ mM}$). В случае БуХЭ высокая ингибирующая активность выявлена у соединения **147** ($IC_{50\%} = 0.00015 \text{ mM}$), содержащего метоксигруппу в положении 2 бензольного кольца N-заместителя аминоэфира. Аминоамиды аналогичной структуры (соед. **165** и **199**) также проявляют сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность (табл. 14 и 18). Необходимо отметить, что специфичность соединений по отношению к БуХЭ (данные ИС) резко возрастает при переходе от эфиров или амидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланинов **142**, **173**, **181** и **189** к N-бензоил- α,β -дегидровалинам **161**, **176**, **184** и **192**. Однако на примере аминок амидов и их четвертичных аммониевых солей среди различных аминокислотных остатков, как по данным $IC_{50\%}$, так и по специфичности, сравнительно высокую активность проявляют соединения с α,β -дегидро-4-бромфенилаланиновым остатком **108**, **116**, **124**, **174**, **182**, **190**.

Данные, приведенные в табл. 15-17, позволяют оценить влияние положения атома брома в бензольном кольце N-заместителя в аминок амидах α,β -дегидровалина. Согласно этим данным, при варьировании местоположения атома брома в N-бензоильном остатке от положения 2 до 4 при йодметилатах диалкиламиноалкиламидов N-замещенных α,β -дегидровалинов сравнительно высокие антихолинэстеразные свойства проявляются у 3-бромбензоильных аналогов. Аналогичный результат наблюдается при сравнении данных ИСИзам. четвертичных аммониевых солей N-замещенных α,β -дегидровалинов (табл. 15, соед. **177-179**, табл. 16, соед. **185-187** и табл. 17, соед. **193-195**).

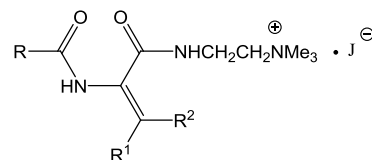
При рассмотрении влияния строения аминок группы в аминок амидах N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина можно построить ряды активности по отношению к АХЭ:



и к БуХЭ:



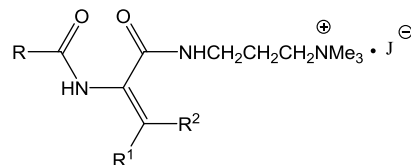
**Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(диметиламино)
этиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот**



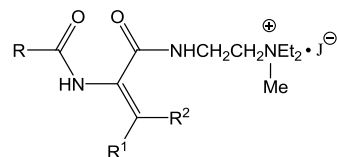
Соединение	R	R ¹	R ²	IC _{50%} , mM		Исп. (А/Б)	ИСИ _{кв.}		ИСИ _{зам.}	
				АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ	АХЭ	БуХЭ
173	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	0.71	0.0018	394	3.52	2.50	-	-
174	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	H	0.18	0.000018	10000	1.67	4.78	3.94	100
175	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	H	0.70	0.000076	9211	0.90	3.42	1.01	23.68
176	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	1.41	0.00024	5875	0.87	6.67	-	-
177	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	2.56	0.00046	5565	1.05	7.61	0.55	0.52
178	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.15	0.00017	882	4.27	37.06	9.4	1.41
179	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.64	0.040	41	0.45	1.25	0.85	0.006
180	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.11	0.02	56	0.90	3.35	1.27	0.012

Таблица 16

Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(диметиламино)пропиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот



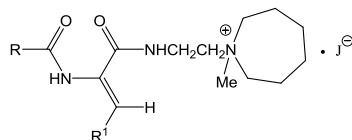
Соединение	R	R ¹	R ²	IC _{50%}		ИС (А/В)	ИСИ _{кв}		ИСИ _{зам.}	
				АХЭ (А)	БуХЭ (В)		АХЭ	БуХЭ	АХЭ	БуХЭ
181	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	1.67	0.0015	1113	1.19	5.53	-	-
182	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	H	0.62	0.00019	3263	0.69	4.32	2.69	7.89
183	C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄	H	1.43	0.00096	1490	0.28	4.38	1.17	1.56
184	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	0.88	0.00031	2839	2.32	13.55	-	-
185	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	2.12	0.0011	1927	1.68	9.09	0.42	0.28
186	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.10	0.00046	217	3.20	6.30	8.80	0.67
187	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.67	0.0053	315	0.44	6.23	0.53	0.06
188	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.76	0.0083	92	0.99	0.90	1.16	0.04

Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(диэтиламино)этиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот

№	R	R ¹	R ²	IC _{50%}		ИС (А/Б)	ИСИ _{кв.}		ИСИ _{зам.}	
				АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ	АХЭ	БуХЭ
189	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	1.11	0.00078	1423	0.43	0.79	—	—
190	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	H	0.47	0.00011	4273	0.43	3.0	2.36	7.10
191	C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄	H	0.59	0.00014	4214	0.85	7.07	1.88	5.57
192	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	3.45	0.00084	4107	0.72	5.71	—	—
193	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.72	0.0020	860	1.06	1.35	2.0	0.42
194	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.61	0.00078	782	0.75	4.74	5.66	1.08
195	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	1.85	0.0055	336	0.32	1.15	1.86	0.15
196	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	0.67	0.0025	268	0.68	1.52	5.15	0.34

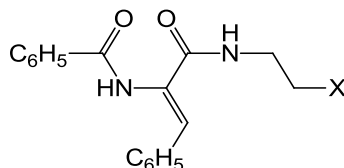
Таблица 18

Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(гексаметиленамино)этиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот



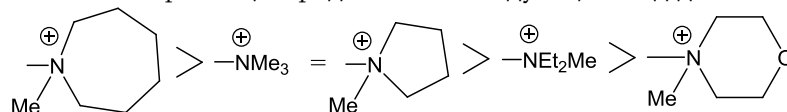
№	R	R ¹	IC _{50%}		ИС (А/В)	ИСИ _{кв.}		ИСИ _{зам.}	
			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ	АХЭ	БуХЭ
197	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0.24	0.0055	44	0.23	0.03	—	—
198	2-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.18	0.00075	240	0.26	0.08	1.33	7.33
199	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.0036	0.00026	14	2.44	0.19	66.67	21.15
200	C ₆ H ₅	4-i-PrOC ₆ H ₄	0.077	0.0019	41	0.81	0.19	3.12	2.89
201	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.037	0.0076	5	0.15	0.16	—	—
202	2-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.0066	0.00045	15	0.19	0.13	5.61	16.89
203	2-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	0.017	0.00026	65	0.14	0.35	0.21	1.00
204	2-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	0.15	0.0011	136	0.16	0.45	0.25	6.91
205	2-MeOC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₄	0.037	0.00064	58	0.21	0.20	1.0	11.88

Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(диалкиламино)этиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина

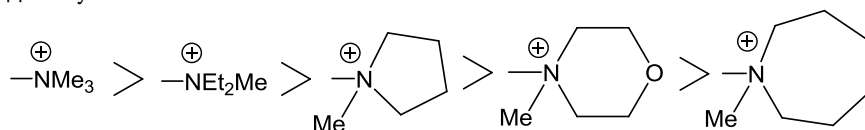


No	X	IC _{50%} , mM		Исп (А/Б)	Икв	
		АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ
206		0.71	0.00038	1868	1.08	2.74
207		1.43	0.00072	1986	0.58	69.44

После кватернизации ряды имеют следующий вид для АХЭ:



для БуХЭ:



Из приведенных в табл. 20-24 результатов видно, что структурные вариации на основе N-замещенных α,β -дегидропептидов также приводят к значительным изменениям ингибирующей силы соединений. Резюмируя полученные данные, можно заключить, что наиболее слабым ингибитором АХЭ среди аминокэфиров дегидропептидов является соединение **212** (IC_{50%} 390 mM), а самым эффективным ингибитором — соединение **244** (IC_{50%} 0.099 mM). По отношению к БуХЭ сравнительно низкий показатель отмечается у соединения **222** (IC_{50%} 8000 mM), в то время как высокая антибутирилхолинэстеразная активность наблюдается у соединений **243** (IC_{50%} 0.00055 mM) и **247** (IC_{50%} 0.0006 mM). Последние проявляют также сравнительно высокую специфичность (ИС = 400 и 317, соответственно) по отношению к БуХЭ.

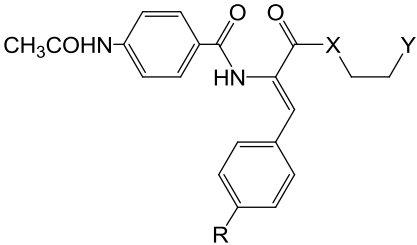
Из данных табл. 20 и 21 видно, что диэтиламиноэтиловые эфиры и амиды дипептидов, содержащие остаток *n*-аминобензойной кислоты (соед. **211**, **214**, **216-223**), проявляют специфичность по отношению к АХЭ, тогда как аминокетилэтиловые эфиры **212** и амиды **210, 213, 224-254** дипептидов

специфичны по отношению к БуХЭ. С другой стороны, аминокамиды, содержащие остаток α,β -дегидровалина в N-конце дипептида **225-227,230,241,242**, и их четвертичные аммониевые соли **233-236,245,246** по антихолинэстеразным свойствам превосходят аминокамиды N-бензоил- α,β -дегидровалина **110,118,126** и их йодметилаты **176, 184,192**. При сопоставлении данных как аминокамидов, так и их солей N-бензоил-DL-валина **18,29** и **56,67** с аминокамидными производными дипептидов, содержащих в C-конце остаток валина **251,253** и **253,254**, наблюдается обратная картина.

Сопоставлением антихолинэстеразных свойств аминокамидов и их йодметилатов N-бензоил- α,β -дегидровалил- α,β -дегидро-4-бромфениланина **225,226,241** и **233,234,243** с теми же свойствами аналогичных производных N-бензоил- α,β -дегидрофениланил- α,β -дегидро-4-бромфенилаланина (**229, 230,243** и **237,238,247**) было установлено, что последний ряд соединений проявляет сравнительно более высокую ингибирующую активность как по отношению к АХЭ, так и БуХЭ. Следует отметить, что среди ненасыщенных дипептидов 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофениланил- α,β -дегидро-4-бромфениланина (**243**) и его йодметилат **247** обладают сравнительно высокой специфичностью к БуХЭ.

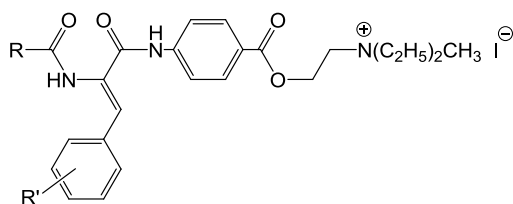
Таблица 20

Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(диалкиламино)этиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидродипептидов, содержащих остатки *n*-аминобензойной кислоты



Соединение	R	X	Y	IC ₅₀ , mM		ИС А/В	ИСИ _{кв.}	
				АХЭ (А)	БуХЭ (Б)		АХЭ	БуХЭ
210	OCH ₃	N	NMe ₂	0.37	0.22	1.68	–	–
211	OCH ₃	N	NEt ₂	0.13	0.24	0.54	–	–
212	H	O	NMe ₃ I ⁻	390	30	13	–	–
213	OCH ₃	N	NMe ₃ I ⁻	0.65	0.24	2.71	0.57	0.92
214	OCH ₃	N	NEt ₂ Me ₃ I ⁻	0.37	0.55	0.67	0.35	0.44

**Антихолинэстеразная активность йодметилатов 2-(диэтиламино)этиловых
эфиров N-замещенных α,β -дегидродипептидов, содержащих остатки
p-аминобензойной кислоты**



№	R	R'	IC ₅₀ , mM		ИС А/Б
			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)	
216	C ₆ H ₅	H	24.5	38	0.64
217	C ₆ H ₅	4-Cl	15.80	84	0.19
218	3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	5.80	36	0.16
219	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	4.60	44	0.11
220	2-BrC ₆ H ₄	3-O ₂ N	2.60	21.5	0.12
221	3-BrC ₆ H ₄	4-Cl	1.96	85	0.023
222	4-BuOC ₆ H ₄	4-Cl	160	8000*	0.02
223	C ₄ H ₃ O**	4-Br	16.75	45	0.37

**Антихолинэстеразная активность 2-(диалкиламино)этиламидов
N-замещенных α,β -дегидродипептидов и их йодметилатов $\text{RCO-Aa}^1\text{-Aa}^2\text{-NH(CH}_2)_2\text{Y}$**

Соединение	R	Aa ¹	Aa ²	Y	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИКВ.	
					АХЭ (А)	БыХЭ (Б)		АХЭ	БыХЭ
224	C ₆ H ₅	Δ -Val	Δ -Phe	NMe ₂	1.61	0.0077	209	–	–
225	C ₆ H ₅	Δ -Val	4-Br- Δ -Phe	NMe ₂	0.29	0.0048	60	–	–
226	C ₆ H ₅	Δ -Val	4-Br- Δ -Phe	NEt ₂	0.33	0.01	33	–	–
227	C ₆ H ₅	Δ -Val	3-O ₂ N- Δ -Phe	NMe ₂	0.19	0.007	27	–	–
228	C ₆ H ₅	Δ -Val	3-O ₂ N- Δ -Phe	NEt ₂	0.43	0.0056	77	–	–
229	C ₆ H ₅	Δ -Phe	4-Br- Δ -Phe	NMe ₂	0.20	0.00079	253	–	–
230	C ₆ H ₅	Δ -Phe	4-Br- Δ -Phe	NEt ₂	0.13	0.00081	160	–	–
231	C ₆ H ₅	Δ -Phe	3-O ₂ N- Δ -Phe	NMe ₂	0.14	0.011	13	–	–
232	C ₆ H ₅	OMe- Δ -Tyr	3-O ₂ N- Δ -Phe	NMe ₂	0.14	0.017	8	–	–
233	C ₆ H ₅	Δ -Val	4-Br- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.34	0.0021	162	0.85	2.29
234	C ₆ H ₅	Δ -Val	4-Br- Δ -Phe	N ⁺ Et ₂ Me I ⁻	0.21	0.0095	22	1.57	1.05
235	C ₆ H ₅	Δ -Val	3-O ₂ N- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.37	0.0058	64	0.51	1.21
236	C ₆ H ₅	Δ -Val	3-O ₂ N- Δ -Phe	N ⁺ Et ₂ Me I ⁻	0.37	0.0073	51	1.16	0.77
237	C ₆ H ₅	Δ -Phe	4-Br- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.18	0.0019	162	0.59	0.38
238	C ₆ H ₅	Δ -Phe	4-Br- Δ -Phe	N ⁺ Et ₂ Me I ⁻	0.12	0.0011	109	1.08	0.74
239	C ₆ H ₅	Δ -Phe	3-O ₂ N- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.22	0.0046	48	0.64	2.39
240	C ₆ H ₅	OMe- Δ -Tyr	3-O ₂ N- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.13	0.0059	22	1.08	2.88

**Антихолинэстеразная активность 2-(диметиламино)пропиламидов
N-замещенных α,β -дегидродипептидов и их йодметилатов
 $C_6H_5CO-Aa^1-Aa^2-NH(CH_2)_3Y$**

Соединение	Aa ¹	Aa ²	Y	IC _{50%} , mM		ИС (А/Б)	ИСИ _{кв.}	
				АХЭ	БуХЭ		АХЭ	БуХЭ
241	Δ -Val	4-Br- Δ -Phe	NMe ₂	0.42	0.01	42	–	–
242	Δ -Val	3-O ₂ N- Δ -Phe	NMe ₂	0.39	0.0052	75	–	–
243	Δ -Phe	4-Br- Δ -Phe	NMe ₂	0.22	0.00055	400	–	–
244	Δ -Phe	3-O ₂ N- Δ -Phe	NMe ₂	0.099	0.0016	62	–	–
245	Δ -Val	4-Br- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.78	0.0067	116	0.54	1.49
246	Δ -Val	3-O ₂ N- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.44	0.017	26	0.89	0.31
247	Δ -Phe	4-Br- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.19	0.00060	317	1.16	0.92
248	Δ -Phe	3-O ₂ N- Δ -Phe	N ⁺ Me ₃ I ⁻	0.14	0.0037	38	0.71	0.43

**Антихолинэстеразная активность 2-(диметиламино)алкиламидов
N-замещенных α,β -дегидродипептидов и их йодметилатов
 $C_6H_5CO-\Delta\text{-Phe-Val-NH(CH}_2)_nY$**

Соединение	n	Y	IC _{50%} , mM		А/Б	Икв.	
			АХЭ	БуХЭ		АХЭ	БуХЭ
251	2	NMe ₂	9.09	0.05	182	–	–
252	3	NMe ₂	1.39	0.02	70	–	–
253	2	N ⁺ Me ₃ I ⁻	2.0	0.014	143	4.55	3.57
254	3	N ⁺ Me ₃ I ⁻	3.3	0.017	194	0.42	1.18

**Молекулярное моделирование взаимодействия
некоторых производных α,β -дегидроаминокислот
и пептидов с ферментами АХЭ и БуХЭ**

Для более глубокого понимания процесса ингибирования холинэстераз разными авторами осуществлены докинг-исследования некоторых аминокислотных производных α,β -дегидроаминокислот и пептидов как с АХЭ, так и БуХЭ [42,43]. При этом в качестве моделей выбраны те комплексы, в которых конформация лиганда обеспечивает сравнительно низкое значение энергии комплексообразования с ферментом. При докинг-исследованиях, в основном, учитывалось расположение лиганда по отношению к трем важным участкам активного центра ферментов — холинсвязывающему, ацилсвязывающему и каталитической триаде как АХЭ, так и БуХЭ. Полученные результаты приведены в табл. 25 и 26. Согласно полученным данным, исследуемые соединения с третичной или четвертичной аммониевой группой, в основном, приближаются к аминокислотному остатку Trp82 (БуХЭ) или Trp86 (АХЭ) холинсвязывающих участков ферментов. Это расстояние при АХЭ колеблется в пределах 3-4.4 Å, а при БуХЭ — 3.6-4.4 Å. В случае же АХЭ исключение составляют соединения **176** и **233**, аммониевая или третичная аминогруппы которых приближены к аминокислотному остатку Phe295 ацилсвязывающей части фермента. Аналогичное явление наблюдается в случае соединений **110,176** и **178** в случае БуХЭ. В этом случае также третичная или четвертичная аминогруппа ориентирована в сторону ацилсвязывающей части активного центра (Leu 286 и Val 288).

Результаты докинг-исследования некоторых лигандов с АХЭ

Соединение	Катионная часть	Каталитическая часть		Ацильная часть	Другие взаимодействия
	Trp 86	His 447	Ser 203	Phe 295	
110	4.031 Å (NMe ₂)	7.74 Å (CO-1)	3.08 Å (CO-1)	8.23 Å (C ₆ H ₅)	—
112	4.429 Å (NMe ₂)	4.96 Å (CO-2)	6.11 Å (CO-2)	4.28 Å (C ₆ H ₄ Br)	—
176	9.021 Å (NMe ₃)	6.03 Å (CO-1)	6.45 Å (CO-1)	3.265 Å (NCH ₃)	Ser203 и NM ₃ 2.96 Å
178	4.03 Å (NMe ₃)	5.97 Å (CO-1)	4.79 Å (CO-1)	11.09 Å CH ₃ Δ-Val	—
225	3.31 Å (NMe ₂)	2.52 Å (CO-2)	2.75 Å (CO-2)	2.31 Å CH ₃ Δ-Val	Gly121 CO и NH-1 1.48 Å
227	3.07 Å (NMe ₂)	1.92 Å (CO-3)	3.82 Å (CO-3)	2.51 Å (PhCH=C)	—
233	10.94 Å (NMe ₃)	1.89 Å (CO-2)	2.74 Å (CO-2)	2.78 Å (NCH ₃)	Glu202 и NH-2 1.48 Å
235	4.43 Å (NMe ₃)	2.39 Å (CO-1)	4.34 Å (CO-1)	2.37 Å (C ₆ H ₄ NO ₂)	Gly121 и NH-1 1.42 Å

*(CO-1) — карбонильная группа С-конца; (CO-2) — пептидная карбонильная группа; CO-3 — карбонильная группа N-конца.

Результаты докинг-исследований показали, что испытанные соединения в активных центрах обоих ферментов находятся вблизи каталитических триад. В случае АХЭ расстояние между атомом кислорода амидной группы от остатков Ser203 или His447 каталитической триады составляет 1.9-7.7 Å, в то время как в случае БУХЭ удаленность того же атома кислорода от аминокислотных остатков каталитической триады Ser198 или His438 колеблется в пределах 1,8-6,8 Å. Очевидно, что проявление антагонистических свойств синтезированных соединений по отношению к холинэстеразам можно объяснить их близким расположением к каталитической триаде в активных центрах ферментов. Такое расположение антагониста в активном центре фермента может препятствовать приближению субстрата (ацетилхолина) к триаде и, тем самым, препятствовать его гидролизу. Нужно отметить, что блокировка каталитической триады аминокислотами α,β-дегидропептидов происходит как за счет диалкиламиноалкиламидной (CONH-1) или пептидной (CONH-2), так и N-концевой (CONH-3) амидных групп. В некоторых случаях, помимо трех указанных участков, наблюдаются также близкие расположения лиганда к Gly 121, Glu 202 при АХЭ и Gly197, Tyr128, Trp231 при БУХЭ.

Результаты докинг-исследования некоторых лигандов с БУХЭ

Соединение	Катионная часть	Каталитическая часть		Ацильная часть		Другие взаимодействия
	Trp 82	His 438	Ser 198	Leu286	Val288	
110	10.21 Å (NMe ₂)	3.51 Å (CO-1)	5.55 Å (CO-1)	4.91 Å (NMe ₂)	6.42 Å (NMe ₂)	Gly197 CO и NH ₂ 2.12 Å (CH ₃) 2.74 Å (Ser198) NMe ₂
112	3.79 Å (NMe ₂)	4.67 Å (CO-2)	2.94 Å (CO-2)	5.17 Å (BrC ₆ H ₄)	5.04 Å (BrC ₆ H ₄)	—
176	10.08 Å (NMe ₃)	2.88 Å (CO-1)	5.01 Å (CO-1)	5.34 Å (NMe ₃)	5.81 Å (NMe ₃)	3.08 Å (Ser198) (NMe ₃)
178	8.80 Å (NMe ₃)	5.69 Å (CO-2)	4.06 Å (CO-2)	5.88 Å (NMe ₃)	7.25 Å (NMe ₃)	Gly197 CO и NH ₂ 1.78 Å 3.08 Å (Ser198) NMe ₃
225	3.72 Å (NMe ₂)	4.76 Å (CO-2)	5.23 Å (CO-2)	4.41 Å (C ₆ H ₅)	2.38 Å (C ₆ H ₅)	—
227	4.38 Å (NMe ₂)	6.78 Å (CO-1)	6.67 Å (CO-1)	6.23 Å (C ₆ H ₅ CH=C)	6.13 Å (C ₆ H ₅ CH=)	3.26 Å His438 - NMe ₂
233	3.61 Å (NMe ₃)	2.67 Å (CO-1)	3.69 Å (CO-1)	3.87 Å (BrC ₆ H ₄)	3.48 Å (BrC ₆ H ₄)	(Tyr128) OH и CO-2 2.18 Å
235	4.12 Å (NMe ₃)	6.05 Å (CO-2)	5.54 Å (CO-2)	2.69 Å (O ₂ NC ₆ H ₄)	6.95 Å (O ₂ NC ₆ H ₄)	(Tyr128) OH и CO-2 1.84 Å
147	4.00 Å (C ₆ H ₅ CH=)	—	3.89 Å (CO-O)	—	—	4.54 Å Trp231 — N ⁺
165	4.20 Å (2-MeOPh)	—	4.55 Å (CO-O)	—	—	4.30 Å Trp231 — C ₆ H ₅ CH=
199	3.96 Å (2-MeOPh)	—	5.95 Å (CO-N)	—	—	4.54 Å Trp231 — C ₆ H ₅ CH=

*(CO-1) — карбонильная группа С-конца; (CO-2) — пептидная карбонильная группа.

Полученные данные свидетельствуют также о том, что ацилсвязывающие участки активных центров обоих ферментов не всегда блокированы исследуемыми ингибиторами.

Результаты докинг-анализа на примере систем АХЭ — **216** и БуХЭ — **216** проиллюстрированы на рис. 6 (а, б, в, г). Из приведенных рисунков видно, что пространственное расположение лиганда внутри «ущельев» обоих ферментов в общих чертах похожее. В обоих случаях аминоспиртовый фрагмент лиганда направлен вниз ко дну «ущелья», в направлении каталитической триады. В отличие от комплекса с АХЭ, благодаря более крупным размерам внутреннего пространства «ущелья» БуХЭ — $500 \text{ \AA}^3$ (у АХЭ — $300 \text{ \AA}^3$) [44], молекула лиганда полностью «тонет» в «ущелье» БуХЭ.

Согласно мнению авторов [45], для протекания гидролиза лиганда необходимое расстояние между углеродным атомом сложноэфирной группы лиганда и кислородным атомом спиртовой группировки Ser203(198), принадлежащей каталитической триаде, составляет порядка $2.16 \text{ \AA}$. Однако в обоих фермент-лигандных комплексах это расстояние в 3–4 раза (5.26 и $6.71 \text{ \AA}$, соответственно для АХЭ и БуХЭ) больше, что резко снижает вероятность гидролиза соединения **216** под действием АХЭ и БуХЭ.

Тип обратимого ингибирования ХЭ производных N-замещенных α,β -дегидроаминокислот

Для определения ингибиторных свойств исследованных соединений использовались два типа субстратов — ацетилтиохолин (АТХ) и α -нафтилацетат (α -НА) [43].

В ходе определения типа ингибирования АХЭ и БуХЭ исследуемыми лигандами при использовании в качестве субстрата АТХ показано, что чисто конкурентные соотношения наблюдаются для систем АХЭ-лиганд-АТХ. Для систем же БуХЭ-лиганд-АТХ практически во всех случаях наблюдаются отклонения от конкурентных соотношений.

Изучено поведение системы α -НА — БуХЭ в их присутствии. При этом установлено, что при использовании α -НА, в отличие от АТХ, наблюдается только конкурентный тип ингибирования. Значения констант ингибирования по конкурентному типу, определенные в присутствии двух разных субстратов, в некоторых случаях очень близки (**150**, **159**), а в других случаях значительно отличаются (**133**, **161**, **169**).

Субстратные свойства производных холиновых эфиров и амидов N-замещенных аминокислот по отношению к АХЭ и БуХЭ

В связи с тем, что обсуждаемые соединения являются сложными эфирами и амидами аминокислот, содержащие холиновый остаток, то исходя из их химической структуры и каталитической особенности хо-

линэстераз можно предположить, что они могут быть субстратами АХЭ и БуХЭ. В работе [4] установлено, что холиновые эфиры N-замещенных α -аминокислот действительно подвергаются ферментативному гидролизу под воздействием БуХЭ. При этом установлено влияние гидрофобности и рКа кислотного остатка на реакционную способность при гидролизе под действием БуХЭ.

По данным диссертации [43], инкубация некоторых аминокэфиров и аминокамидов N-замещенных α, β -дегидроаминокислот (всего 34 соединения) с холинэстеразами в течение суток не отразилась на их ингибиторную силу ($IC_{50\%}$) в случае АХЭ, а под воздействием БуХЭ частичному гидролизу подвергаются лишь аминокэфиры **150, 158 и 159**. При этом скорость ферментативного гидролиза этих соединений составляет меньше 0.1% от скорости гидролиза АТХ. Исследованные амиды N-замещенных α, β -дегидроаминокислот под воздействием БуХЭ и тем более АХЭ не подвергались гидролизу. Оценка скоростей спонтанного гидролиза наиболее активных соединений в отсутствие фермента показала, что стабильность синтезированных сложных эфиров в буферных растворах не уступает АТХ. При этом амиды отличаются более высокой стабильностью.

Из вышесказанного очевидно, что диалкиламиноалкиловые эфиры и амиды аминокислот и пептидов, а также их четвертичные аммониевые соли можно отнести к перспективному ряду органических соединений, проявляющих антихолинэстеразные свойства. В связи с этим с целью создания лекарств для лечения деменции Альцгеймера синтез новых аналогов этого ряда и поиск на их основе высокоспецифических антибутирилхолинэстеразных соединений является актуальной задачей.

ԱՅԵՏԽԼԽՈՒՐՆԻ ԱՄԻՆԱԹ-ՎԱՅՆ ԵՎ ՊԵՊՏԻԴԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ: ՄԻՆԹԵԶ ԵՎ ՆԱԿԱԽՈՒՐՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Լ. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ

Քննարկվում են α -ամինաթթուների և α, β -դեհիդրոամինաթթուների ու պեպտիդների դիալկիլամինոալկիլէսթերների, թիոէսթերների և ամիդների սինթեզի եղանակներն ու հակախոլինէսթերազային հատկությունները: Առանձնահատուկ ուշադրություն է դարձված բուտիրիլխոլինէսթերազի հանդեպ սինթեզված միացությունների ընտրողականությամբ: Բերված են կառուցվածք-ակտիվություն կապի բացահայտմանը նպաստող տվյալներ չորրորդայնացման և տեղակալիչների կառուցվածքային փոփոխությունների ինդեքսների վերաբերյալ: Ինչպես α -ամինաթթուների, այդպես էլ α, β -դեհիդրոամինաթթուների չարքերից առանձնացվել են առավել ակտիվ և բուտիրիլխոլինէսթերազի նկատմամբ բարձր ընտրողականությամբ աչքի ընկնող միացությունները: Բերված են նաև մի քանի արգելակիչների ու խոլինէսթերազաների միջև դոկինգ հետազոտության արդյունքներ:

AMINO ACID AND PEPTIDE DERIVATIVES OF ACETILCHOLINE. SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE PROPERTIES

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

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

A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

²Yerevan State University

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

E-mail: vtop@web.am

The methods of synthesis and anticholinesterase properties of dialkylaminoalkyl esters, thioesters and amides as well as α -amino acids as α,β -dehydroamino acids and peptides have been discussed.

Particular attention has been given to specificity of the synthesized compounds toward butyrylcholin- esterase. Has been given the data of structural change indexes of quaternization and substituents, which facilitated the process of structure-active relationship. Selected the most active and specific toward butyrylcholinesterase compounds from α -amino acid and α,β -dehydroamino acid derivatives was selected. Also here are docking investigation ligand-enzyme complexes for some inhibitors.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hashimoto M., Rockenstein E., Crews L, Masliah E. // Neuromolecular Med., 2003, v. 4, №1 – 2, p. 21.
- [2] Diamant S., Prodoly E., Friedler A., Ligumsky H., Livnah O., Soreq H. // PNAS, 2006, v.103, №23, p.8628.
- [3] Turner A., Hartman L., Nakayama K., Acey R. // FASEB Journal, 2015, v.29, №1, p.434.
- [4] Топузян В.О. Алебян Г.П., Мнджоян О.Л. // Хим. фарм. ж., 1986, т.20, №7, с.798.
- [5] Мнджоян О.Л., Топузян В.О. // Успехи химии, 1981, т. 50, вып. 12, с. 2198.
- [6] Топузян В.О. Герасимян Д.А., Багдасарян А.Л., Мнджоян О.Л. // Хим. – фарм. ж., 1983, т.17, №2, с.14.
- [7] Топузян В.О. Герасимян Д.А., Эдилян А.Ц., Тер-Захарян Ю.З., Мнджоян О.Л. // Хим.-фарм. ж., 1984, т.18, №5, с.563.
- [8] Топузян В.О., Эдилян А.С., Мнджоян О.Л. // Хим.-фарм. ж., 1990, т.24, №4, с.17.
- [9] Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Шахбазян Л.В., Герасимян Дж.А. // Хим.-фарм.ж., 1997, т.31, №1, с.25.
- [10] Карапетян И.Р., Топузян В.О., Алебян Г.П. / II Научная конференция Армянского химического общества. Ереван, 4-8 октября 2010г. Материалы конференции с.144.
- [11] Թոփուզյան Վ., Կալսթյան Լ., Կաշիպեղյան Բ. / Բուփրիլիտոլիներազի նկատմամբ բարձր ընտրողականություն ունեցող N-բենզոլիլամինաթթուների խոլինային էսթերներ: Արվոնագիր №2680A 2012թ.
- [12] Топузян В.О., Мартиросян М.С. // ЖОрХ, 1991, т.27, вып.11, с.2418.
- [13] Карапетян И.Р., Татевосян А.А., Топузян В.О. / III Научная конференция Армянского химического общества «Успехи в области органической и фармацевтической химии», 3-6 октября 2012 г., Ереван, с. 101.

- [14] *Թովուզյան Վ., Նախերյան Ղ., Կարապետյան Բ.* / Բուսիրիի խոլինէսթերազի նկարագրւմբ բարձր ընկրողականություն ունեցող N-բենզոլի DL-վալինի 2-երկմէթիլամինատէթիլամինի յողմէթիլապ: Արպոնագիր №2696A 2012թ:
- [15] *Կարապետյան Ի.Ր.* // Խիմ. յ. Արմենիւ, 2012, տ.65, №3, ս. 363.
- [16] *Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Յ.Գ., Կարապետյան Ի.Ր.* // Խիմ. յ. Արմենիւ, 2016, տ.69, №3, ս. 274.
- [17] *Կարապետյան Ի.Ր.* Ավթոբ. ժիս. "Տինթէզ և անտիխոլինէսթերազնէ սոյնթա ժիալկիլամինոալկիլոյն էֆիրոյ, ժիոէֆիրոյ և ալժոյ Ն-շաւէննոյն ա-ամինոալկիլոյն" կանժ. իմ. նաւկ, Երւան, ՆԽԶ ՕԲԽ, 2013, ս. 20.
- [18] *Խոպոյան Յ.Օ., Կարապետյան Ի.Ր., Ալեբյան Գ.Ս.* // Խիմ.-ֆարմ.յ., 2014, տ.48, №3, ս. 23.
- [19] *Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Գ.Ս., Մնժոյան Օ.Լ.* // ԶՕրԽ, 1983, տ.19, յոյ.19, ս. 827.
- [20] *Խոպոյան Յ.Օ. Դերասիմյան Ժ.Ա., Էժիլյան Ա.Տ., Մնժոյան Օ.Լ.* // Խիմ. – ֆարմ. յ., 1986, տ.20, №6, ս.675.
- [21] *Խոպոյան Յ.Օ., Նէսւնց Ն.Տ., Սարոնիկյան Ր.Գ., Ժորգարյան Լ.Կ., Ակոյան Ա.Յ., Տախաժյան Լ.Յ., Էժիլյան Ա.Տ., Դերասիմյան Ժ.Ա.* // Խիմ.-ֆարմ. յ., 1997, տ.31(1), ս.21.
- [22] *Նէսւնց Ն.Տ.* Ավթոբ. ժիս. "Իսսլոնոան և Օղաժի Տինթէզ ժիալկիլամինոալկիլոյն էֆիրոյ Ն-շաւէննոյն ա,բ-ժէիժրոամինոալկիլոյն" կանժ. իմ. նաւկ, Երւան, ԻԽՕԽ, 1993, ս. 19.
- [23] *Խոպոյան Յ.Օ., Խոսւնյան Տ.Ր., Կարապետյան Ի.Ր., Ամիրբէկյան Կ.Յ., Մարկարյան Տ.Ա.* // Խիմ. յ. Արմենիւ, 2013, տ. 66, №3, ս. 487.
- [24] *Դրիգորյան Ա.Ա., Ամբարժւմյան Ա.Ա. Մկրտչյան Մ.Յ., Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Գ.Ս., Ասատրյան Ր.Ս.* // Խիմ.-ֆարմ.յ., 2006, տ.40, №3, ս. 18.
- [25] *Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S.* // NAS RA Electronic Journal of Natural Sciences, 2006, v.1, №6, p.14.
- [26] *Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P.* // Chemico-Biological Interactions, 2008, v.171, №1. p.108.
- [27] *Դրիգորյան Ա.Ա., Ամբարժւմյան Ա.Ա., Մկրտչյան Մ.Յ., Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Գ.Ս.* // Բիոլ. յ. Արմենիւ, 2005, տ.57, №1-2, ս. 3.
- [28] *Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Յ.Գ., Սարոնիկյան Ր.Յ.* // Խիմ.-ֆարմ.յ., 2015, տ.49, №5, ս.19.
- [29] *Խոպոյան Յ.Օ., Նէսւնց Ն.Տ.* // Մսքի իմիւ, 1993, տ.62, (1), ս.55.
- [30] *Նէսւնց Ն.Տ., Խոպոյան Յ.Օ.* // Արմ. իմ. յ., 1991, տ.44, №7-8, ս. 454.
- [31] *Նէսւնց Ն.Տ., Խոպոյան Յ.Օ.* // Արմ. իմ. յ., 1992, տ.45, №3-4, ս. 221.
- [32] *Ա.Տ. 1699996 ՏՏՏՐ* // Բ.Ի., 1991, №47.
- [33] *Ալէկսանյան Մ.Տ., Կարապետյան Ա.Ա., Տրւոյոյոյ Յ.Դ., Խոպոյան Յ.Օ., Նէսւնց Ն.Տ.* // Արմ. իմ. յ., 1993, տ.46, №1-2, ս. 70.
- [34] *Խոսւնյան Տ.Ր.* Ավթոբ. ժիս. "Տինթէզ ֆիզիոլոգիկէսկի ալկտիւոյն փրոիւժոնոյն ա,բ-ժէիժրոամինոալկիլոյն ինիւնիւրոանիւմ միկրոոլոնոյն Օղւոննիւմ" կանժ. իմ. նաւկ, Երւան, ՆԽԶ ՕԲԽ, 2013, ս. 22.
- [35] *Խոպոյան Յ.Օ., Խոսւնյան Տ.Ր., Կարապետյան Ի.Ր., Ամիրբէկյան Կ.Յ., Մարկարյան Տ.Ա.* // Խիմ. յ. Արմենիւ, 2013, տ.66, №3, ս. 487.
- [36] *Խոպոյան Յ.Օ., Խոսւնյան Տ.Ր.* // Խիմ.-ֆարմ.յ., 2017, և փատի.
- [37] *Դրիգորյան Ա.Ա., Ամբարժւմյան Ա.Ա., Մկրտչյան Մ.Յ., Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Գ.Ս. Օղանէսյան Ա.Ա., Օւսէփյան Մ.Տ.* // Բիոտէխնոլոգիա, 2005, №4, ս. 59.
- [38] *Օղանէսյան Ա.Ա.* Ավթոբ. ժիս. "Իսսլոնոան մեթոժոյ Տինթէզ և սոյնթա փրոիւժոնոյն ա,բ-ժէիժրոփոփոյն, Տոնրժալոն Օղաժի ալկտիւոյն ալկտիւոյն" կանժ. իմ. նաւկ, Երւան, ՆԽԶ ՕԲԽ, 2008, ս. 20.
- [39] *Խոպոյան Յ.Օ., Կոզոյան Յ.Մ.* Նոփոկոնոանն ժաժնէ.
- [40] *Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Յ.Գ.* // Խիմ. յ. Արմենիւ, 2015, տ.68, №1, ս.122.
- [41] *Խոպոյան Յ.Օ., Ալեբյան Յ.Գ.* // Խիմ. յ. Արմենիւ, 2015, տ. 68, №1, ս.129.

- [42] *Алебян З.Г.* Автореф. дисс. "Синтез и исследование антихолинэстеразных свойств диалкиламиноалкиламидов α,β -дегидропептидов" канд. хим. наук, Ереван, НТЦ ОФХ, 2015, с. 20.
- [43] *Григорян А.А.* Автореф. дисс. "Исследование новых ингибиторов холинэстераз, сконструированных на основе α,β -дегидроаминокислот" канд. хим. наук, Ереван, НИИ Биотехнологии, 2006, с. 21.
- [44] *Massoulie J., Anselment A., Bon S.* // Chem. Biol. Interact., 1999, v.120, p.29.
- [45] *Masson P., Legrand P., Bartels C.F.* // Biochemistry, 1997, v.36, p.2266.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. С. АРУТЮНЯН и Ш. Ш. ДАШЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: ervand.paronikyan@mail.ru, тел.: (+374)287789

Поступило 2 II 2017

Обобщены и систематизированы литературные данные о методах синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов – 5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*b*]пиридинов, пирано(пиридо)[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*]хинолинов, пирано(тиопирано)[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*]-1,6-нафтиридинов, цикlopenta[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинов, 6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]изохинолинов, пирано(тиопирано)[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов, 6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-*c*]-2,7-нафтиридинов, цикlopenta[*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов.

Библ. ссылок 137.

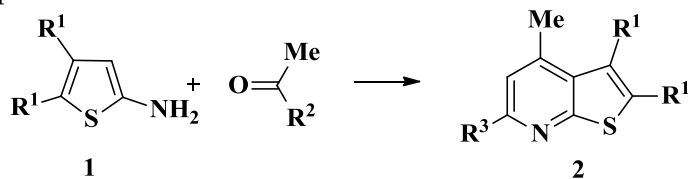
Пиридин и его производные представляют большой интерес в качестве структурных единиц для синтеза новых гетероциклических систем, могущих представить интерес в качестве новых биологически активных соединений. Конденсированные пиридинсодержащие системы с точки зрения биологической активности зачастую представляют значительно бóльший интерес, чем составляющие их соответствующие моноциклические соединения. Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств аннелированной молекулы, расширение возможности применения фармакоформных групп в различных положениях. В ряду гетероциклических систем особое место занимают серосодержащие конденсированные пиридины, в частности, тиенопиридины. Последние обладают широким спектром биологической активности [1-8], а препараты тиклопидин, тиноридин и Т-14097 нашли прак-

тическое применение в медицине в качестве препаратов антитромбического, противовоспалительного, анальгетического и антибактериального действия [9-11]. С другой стороны, тиенопиридины представляют теоретический интерес из-за наличия в молекуле одновременно π -дефицитного пиридинового и π -избыточного тиофенового колец, что позволяет изучать взаимное влияние гетероциклов на реакционную способность, а также на биологическую активность системы.

В имеющихся в литературе обзорах [8, 12-15] освещена химия тиенопиридинов в целом. В настоящей работе нами обобщены данные по основным методам синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов и их конденсированных с насыщенными циклами аналогов до 2016 г. включительно.

В природе производные тиено[2,3-*b*]пиридинов выявлены в компонентах сланцевой нефти [16]. Исследования по синтезу тиено[2,3-*b*]пиридинов проводились с 1913 г. [17], однако систематические исследования в этой области развернулись в последние десятилетия, что вызвано большой практической значимостью многих производных тиено[2,3-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов. Спектр биологического действия этих соединений включает в себя противовоспалительный [18, 19], антидепрессантный [20], противомикробный [21-23], противоопухолевый [7, 24, 25], противосудорожный и нейротропный [26-29] виды активности. В развитии химии тиено[2,3-*b*]пиридинов и его аналогов большую роль сыграло наличие ряда удобных методов их синтеза. В литературе приводятся данные о двух путях синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов — из производных тиофена замыканием пиридинового цикла и на основе производных пиридина с построением тиофенового кольца.

А. Синтезы, основанные на образовании пиридинового кольца. Один из распространенных методов синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов основан на реакции Скраупа [30, 31], суть которого заключается во взаимодействии 2-аминотиофенов **1** с карбонильными соединениями. При синтезе тиено[2,3-*b*]пиридинов **2** в качестве катализатора реакции использовано шестихлористое олово.

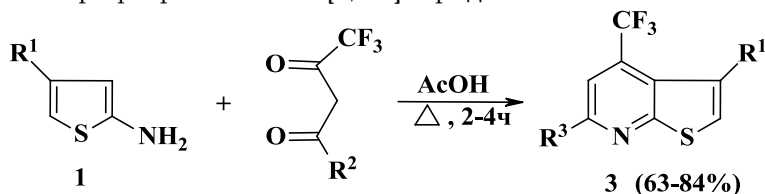


$\text{R}^1 = \text{H, Et; R}^2 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{Ac; R}^3 = \text{H, Me.}$

Другими авторами в качестве катализатора с успехом применялись как серная кислота, так и различные кислоты Льюиса [32, 33].

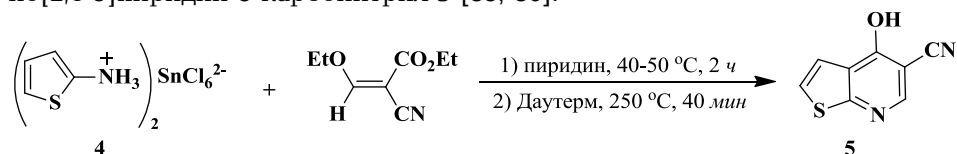
Интересным примером аннелирования пиридинового кольца оказался метод, предложенный Волочнюком и др. [34], согласно которому, 2-аминотиофены **1** и 4,4,4-трифтор-1,3-дикарбонильные соединения при

нагревании подвергаются региоселективной циклоконденсации с образованием 4-трифторметилтиено[2,3-*b*]пиридинов **3**.



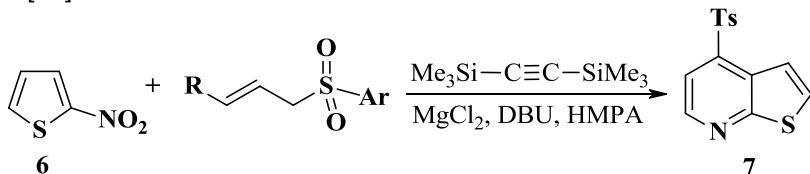
$\text{R}^1 = \text{COOMe}, \text{COOEt}; \text{R}^2 = \text{Ph}, 2\text{-тиенил}, \text{CF}_3, \text{OEt}; \text{R}^3 = \text{Ph}, 2\text{-тиенил}, \text{CF}_3, \text{OH}.$

Рядом авторов взаимодействием этил(этоксиметил)ен)цианоацетата с гексахлорстаннатом бис-(2-тиениламмония) **4** в пиридине с выделением промежуточного продукта с высоким выходом получен 4-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил **5** [35, 36].



С целью синтеза других аналогов тиено[2,3-*b*]пиридинов Халгас, Клем и др. реакцию смесь обрабатывали малоновым диальдегидом тетраметилацетала в присутствии ZnCl_2 [37, 38].

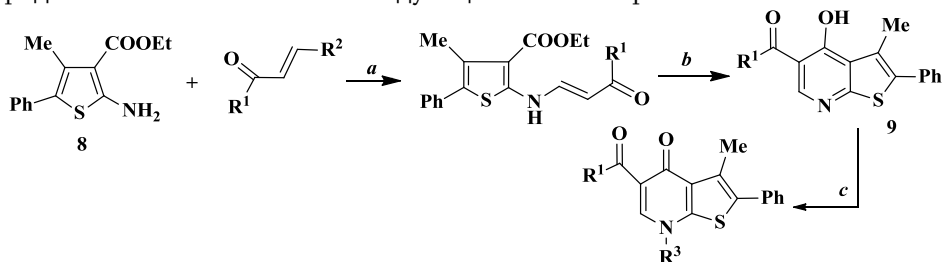
Интересным решением для получения тиенопиридинов является прямая двойная конденсация 2-нитротиофена **6** с замещенными аллил-арилсульфонами. Реакция протекает в присутствии кремнийорганических соединений, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) или под действием кислот Льюиса в гексаметилфосфорамиде (HMPA), ДМФА или ацетонитриле с умеренными выходами конечных продуктов. В качестве примера можно привести схему синтеза 4-тозилтиено[2,3-*b*]пиридина **7** [39].



$\text{R} = \text{H}, \text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4.$

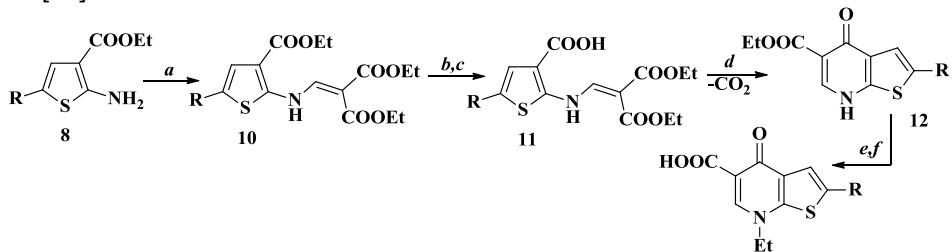
Другой метод получения тиено[2,3-*b*]пиридинов предполагает образование пиридинового цикла в результате взаимодействия 3-замещенных-2-аминотиофенов и компонентов, содержащих два углеродных атома. В роли последнего выступают, как правило, производные малоновой, циануксусной и ацетоуксусной кислот. Заместителями в положении 3 тиофенового кольца обычно являются группы CN или COOEt.

Важным фактором, стимулирующим развитие исследований по изучению тиено[2,3-*b*]пиридинов, является высокий фармакологический потенциал синтезированных соединений. В частности, в работах [40-42] описан ряд примеров синтеза антагонистов гормона гонадотропина (GnRH). Один из таких препаратов – 4-оксо-4,7-дигидро-тиено[2,3-*b*]пиридин **9**, синтезирован циклоконденсацией аминоксифира тиофенового ряда **8** с α,β -непредельными кетонами с последующим *N*-алкилированием.



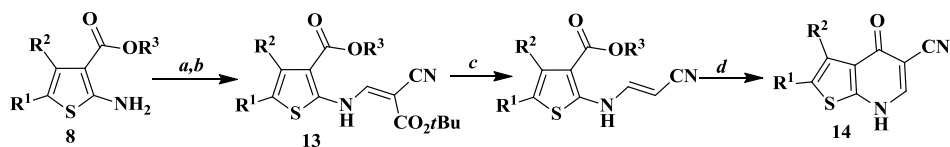
(**a**) TsOH, PhMe, 20 °C, 2,5 ч, 92.4 %; (**b**) Ph₂O, Δ, 4 ч, 80.6 %; (**c**) R³Br, ДМФА, K₂CO₃, 20 °C, 4 ч, 97.1 %; R¹ = *iso*-Pr; R² = MeO; R³ = 2,6-F₂C₆H₃CH₂.

В качестве исходных 2-аминотиофенов в ряде случаев используются производные 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот **8**, которые подвергаются декарбоксилированию и циклизации по Гоулду-Джекобсу [41-45]. Например, продукт реакции амина и эфира – енаминоэфир **10**, омыляется едким кали в аминокислоту **11**, затем нагреванием последней в Даутерме А имеет место циклизация с образованием тиенопиридина **12** [45].



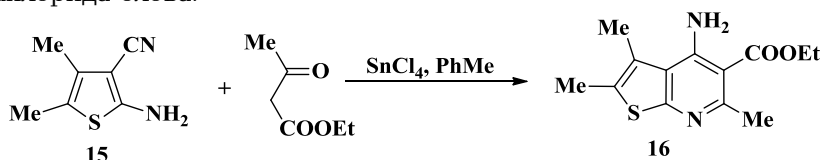
(**a**) NH₂CH = CH(COOEt)₂, 140-160 °C, 2 ч; (**b**) 10% KOH, EtOH, 30 мин; (**c**) HCl, H₂O; (**d**) Даутерм А, 250 °C, 30 мин; (**e**) TsOEt, K₂CO₃, ДМФА, 75-80 °C, 4 ч; (**f**) NaOH, H₂O, 1 ч; R = 4-пиридил.

Разработан новый способ получения тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилов взаимодействием сложных эфиров 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты **8** с диметилацеталем диметилформамида (ДМФА-ДМА). Ключевой стадией синтеза является термическая обработка полученного аддукта **13**, способствующая элиминированию, декарбоксилированию и нуклеофильной циклизации, в результате чего получают 4-оксо-4,7-дигидро-тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилы **14** [46, 47].

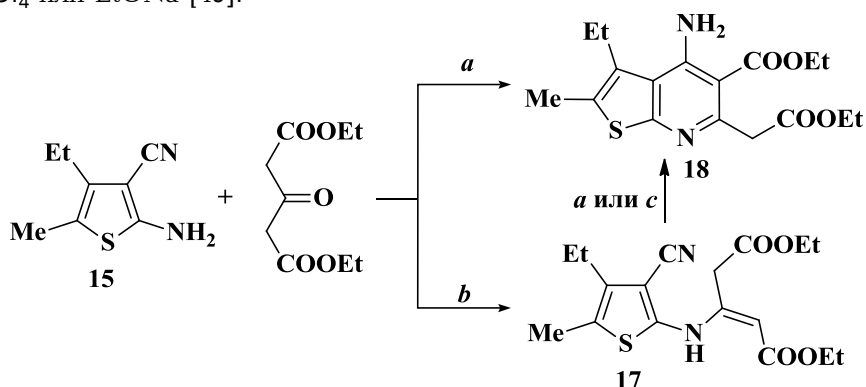


(a) ДМФА-ДМА, 100 °С; (b) *t*-Bu-цианоацетат, *t*-BuOH; (c) PhOPh, 180 °С; (d) PhOPh, 255 °С, 2 ч
 $R^1 = \text{H, Me, Et, Ph, Bn}$; $R^2 = \text{H, Me, } i\text{-}3\text{-O-Pr, 4-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил}$; $R^3 = \text{H, Me, Et}$.

Авторами [48] описан способ синтеза аминопроизводного тиенопиридина **16** с высоким выходом нагреванием 2-амино-3-циано-4,5-диметилтиофена **15** с ацетоуксусным эфиром в присутствии катализатора тетрахлорида олова.

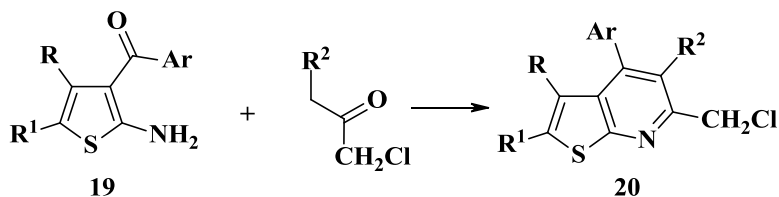


Интересно отметить, что промотируемая тетрахлоридом олова реакция 2-аминотиофен-3-карбонитрилов **15** с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты завершается образованием циклического продукта **18**, тогда как в условиях катализа *n*-толуолсульфокислотой процесс останавливается на стадии образования линейных продуктов **17**. Циклизация последних в тиенопиридины осуществляется обработкой SnCl_4 или EtONa [49].



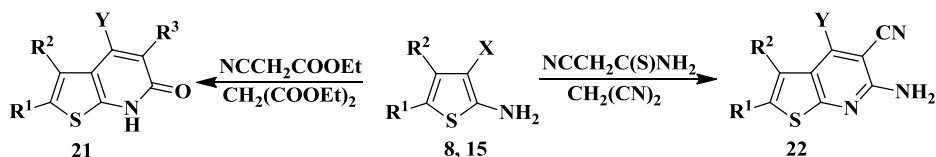
(a) 1) SnCl_4 , 2) Na_2CO_3 , H_2O , 60-63%; (b) *n*-TsOH, CHCl_3 , 52-63 %; (c) EtONa , EtOH, Δ , 20 %.

6-Хлорметилпроизводные тиено[2,3-*b*]пиридинов **20**, выступающие в роли интермедиатов при получении ряда противовоспалительных препаратов, получены циклоконденсацией 2-амино-3-ароилтиофенов **19** с α -хлоркарбонильными соединениями при нагревании в присутствии кислотных катализаторов (H_2SO_4 , TsOH, AlCl_3 , HCl) [50-55].



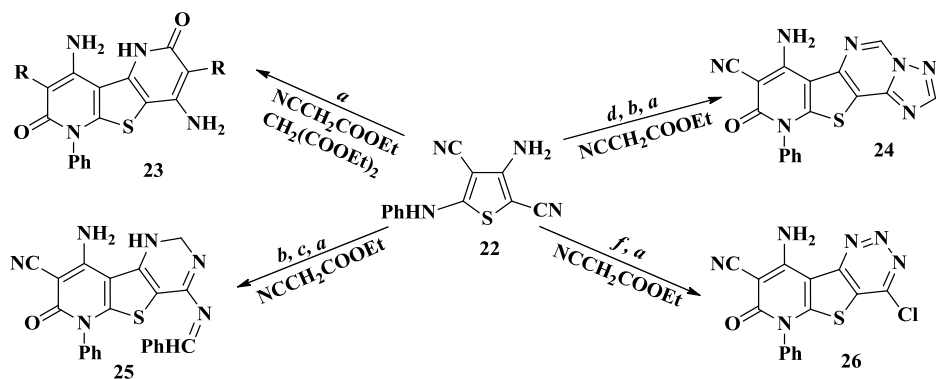
$\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ или $\text{R} + \text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2\text{XCH}_2$; $\text{R}^2 = \text{Cl}$ или CO_2Alk ; $\text{X} = \text{S}$, NAlk , NBn , NCbz , NC(O)Ar .

Удобными синтонами в реакциях циклизации аминотиофенов **8,15** зарекомендовали себя диэтилмалонат, цианотиоацетамид, малононитрил и этилцианоацетат [24, 56-59]. Варьированием их компонентов, с одной стороны, и исходных аминотиофенов — с другой, можно получить тиено[2,3-*b*]пиридины **21,22** с различными функциональными заместителями в пиридиновом кольце. Катализаторами циклоконденсации являются TiCl_4 , EtONa-EtOH , $\text{Et}_3\text{N-EtOH}$. Реакция иногда протекает при простом сплавлении исходных реагентов в присутствии следов триэтиламина [58]. В целом процесс можно представить по схеме:

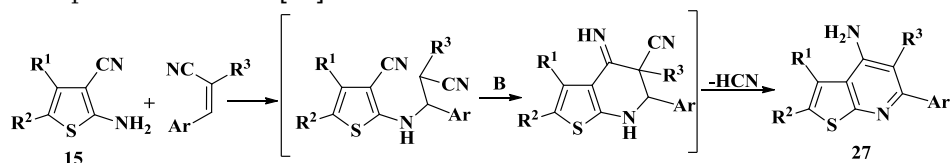


$\text{R}^1 = \text{H}$, COOEt ; $\text{R}^2 = 1\text{-пиразолил}$, COOEt ; R^3 , $\text{X} = \text{CN}$, COOEt , $\text{Y} = \text{NH}_2$, OH .

Аналогичным способом из 4-амино-2-фениламино-3,5-дицианотиофена **22**, циануксусного и малонового эфиров получены аннелированные тиеноазины **23-26**. Несмотря на то, что реакции протекают в довольно жестких условиях, выходы конечных продуктов высокие, поэтому вышеописанные реакции представляют несомненную ценность в качестве препаративных методов [60].

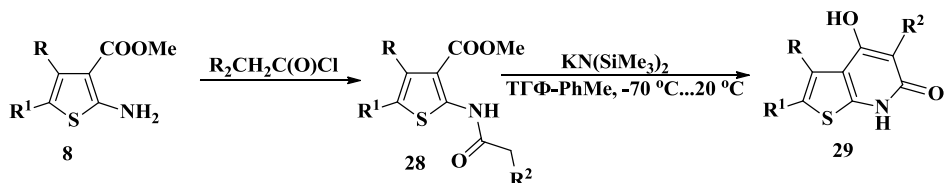


Многие активные электрофилы, в том числе арилметилмалонитрилы, легко реагируют с аминотиофенами **15** с образованием 6-арилтиено[2,3-*b*]пиридинов **27**. Такие реакции катализируются основаниями металлическим натрием в диоксане [58], пиперидином [61] или триэтиламином [59]. Механизм данного превращения включает стадии нуклеофильного присоединения, циклизации по Торпу и ароматизации с элиминированием HCN [61].



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, NH_2 ; $\text{R}^2 = \text{Ac}$, CN ; $\text{R}^3 = \text{CN}$, COOEt ; $\text{Ar} = 2\text{-фурил}$, 2-тиенил , Ph , $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; B — основание.

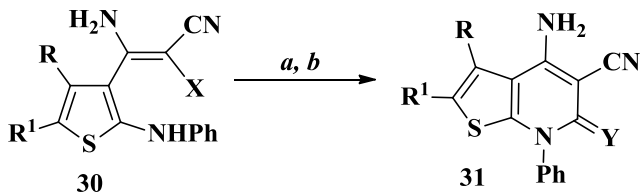
Исследована возможность применения хлорангидридов ряда карбоновых кислот в качестве компонентов для синтеза замещенных тиено[2,3-*b*]пиридинов **29**. Образующиеся при взаимодействии хлорангидридов с 2-аминотиофенами **8** α -замещенные *N*-(2-тиенил)ацетамиды **28** подвергаются внутримолекулярной конденсации в сильноосновной среде [62-64].



$\text{R} = \text{H}$, Me ; $\text{R}^1 = \text{H}$, Cl , Me , Et , Br ; $\text{R}^2 = \text{Ar}$, Het .

Внутримолекулярная циклизация 2-аминотиофенов **30**, содержащих в положении 3 заместитель с электрофильным γ -углеродным атомом,

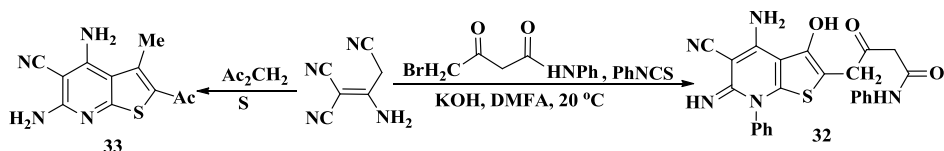
протекает при нагревании в отсутствие катализатора [65] или при кипячении в растворах NaOH [66, 67] или EtONa [68]. В результате реакции получены 6-оксо(имино)-6,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины **31** с хорошими выходами (55-80%). В общем виде подобное превращение можно представить следующим образом [65-68].



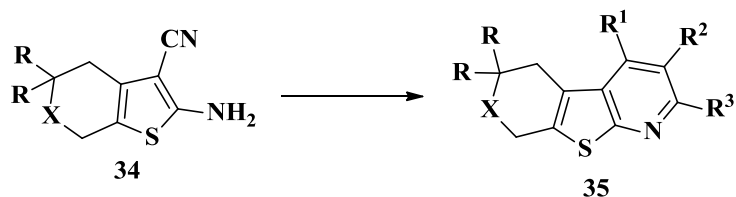
(*a*) NaOH или EtONa, EtOH, Δ , 2 ч; (*b*) HCl, H₂O, pH 6.

R = Ph, OH; R' = OH, NH₂, C(O)CH₂C(O)NHPH; X = CN, COOEt, Y = NH, O.

Реакции 2-амино-1,1,3-трицианопропена с 4-бром-3-оксо-*N*-фенилбутанамидом и фенилизотиоцианатом в одну стадию приводит к соответствующему *N*-фенил-6-иминотиенопиридину **32** [65, 66]. В ряде случаев одностадийное образование тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы наблюдается в ходе реакции Гевальда [69]. Очевидно, что интермедиатами в данных превращениях являются соответствующие 2-аминотиофены, способные к внутримолекулярной циклизации. Подтверждением этому может послужить тот факт, что димер малононитрила взаимодействует с ацетилацетоном и серой с образованием 4,6-диаминотиено[2,3-*b*]пиридина **33** [69].

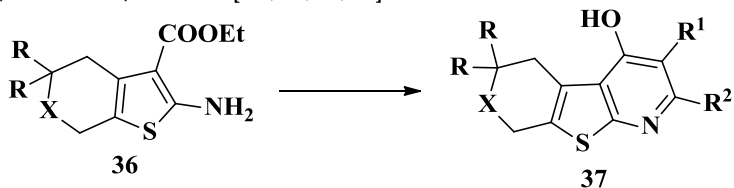


Не менее интересны разработанные методы получения конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе конденсированных тиофенов, содержащих во 2-ом положении тиофенового кольца аминогруппу, а в 3-ем положении — нитрильную и сложноэфирную группы. Так, взаимодействием аминонитрилов **34** с соединениями с активированными метиленовыми группами — ацетоуксусным и циануксусным эфирами, малононитрилом, цианацетамидом, а также этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты, получены конденсированные тиено[2,3-*b*]пиридины **35**, содержащие в пиридиновом кольце различные заместители [70-74].



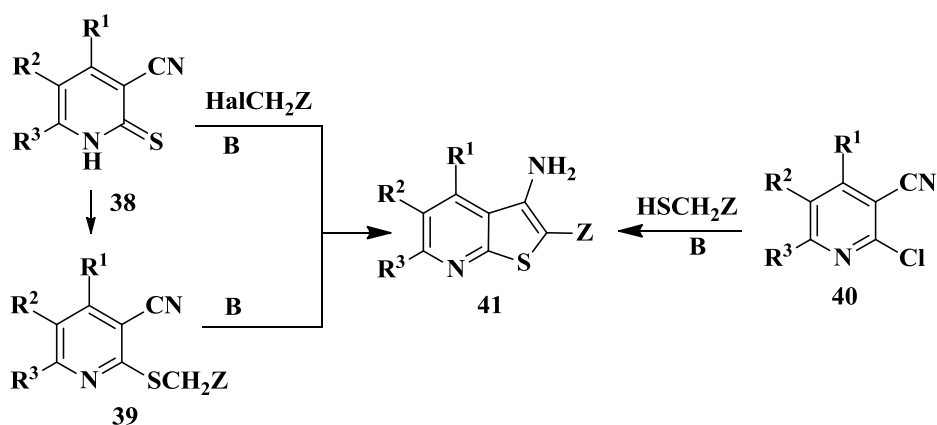
$X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{N-Me}; R = \text{H}, \text{Me}; R^1 = \text{OH}, \text{NH}_2; R^2 = \text{CN}, \text{COOEt}; R^3 = \text{Me}, \text{OH}, \text{NH}_2.$

Циклизацией аминоэфиров конденсированных тиофенов **36** с ацетоуксусным и циануксусным эфирами синтезированы тиено[2,3-*b*]пиридины **37**, конденсированные с циклогексановым, пирановым и пиперидиновым циклами [71,72,75,76].



$X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{N-Me}; R = \text{H}; R^1 = \text{CN}, \text{COOEt}; R^2 = \text{OH}, \text{Me}.$

Б. Синтезы, основанные на образовании тиофенового кольца. Один из распространенных методов построения тиофенового кольца основан на реакции Торпа — внутримолекулярного взаимодействия нитрильной группы в 2-алкилтио-3-цианопиридинах **39** с тиогруппой. К преимуществам этого подхода следует отнести доступность исходных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **38**, возможность применения "one-pot" процедуры и высокие выходы продуктов реакции. Механизм данного превращения приведен в работах [77, 78].

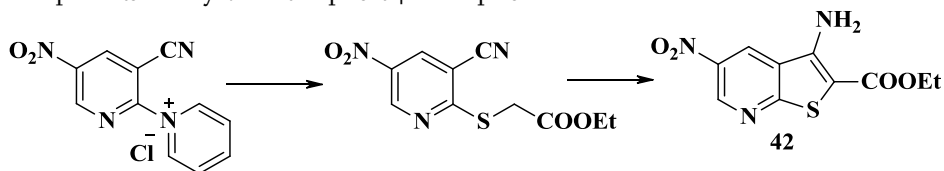


Z – электрооакцепторная группа; B – основание.

Решающим фактором, влияющим на скорость циклизации, является электрооакцепторный эффект заместителя Z . На основании экспериментальных данных установлено, что активность акцепторных замести-

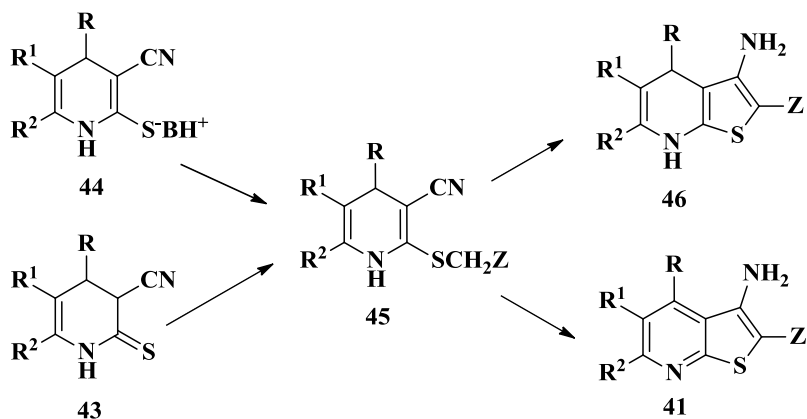
телей Z уменьшается в ряду $\text{NO}_2 > \text{ArC(O)} > \text{CN} > \text{COOR} > \text{C(O)NH}_2 > \text{H}$ [78].

Циклизация протекает в основной среде, реже применяется кислотный катализ. В качестве основания обычно используется 10% водный КОН/ДМФА [5, 7, 79], а также K_2CO_3 /ДМФА, K_2CO_3 /EtOH [18], EtONa/EtOH [80, 81] и КОН/EtOH [19]. Как правило, синтез тиенопиридинов **41** легко осуществляется уже при комнатной температуре, хотя в некоторых случаях реакцию ведут при нагревании. Этим методом получены различные производные тиено[2,3-*b*]пиридинов **41** [5, 17-19, 79, 81-96]. В литературе приводится их синтез также из 2-хлор-3-цианопиридинов **40** и производных тиогликолевой кислоты, при этом первоначально происходит нуклеофильное замещение, а затем замыкание тиофенового цикла в условиях основного катализа [26, 88, 97-106]. Аналогичная реакция описана в работе [105], однако вместо атома хлора выступает хлорид пиридиния. Образование нитрозамещенного тиено[2,3-*b*]пиридина **42** протекает в условиях реакции Торпа.



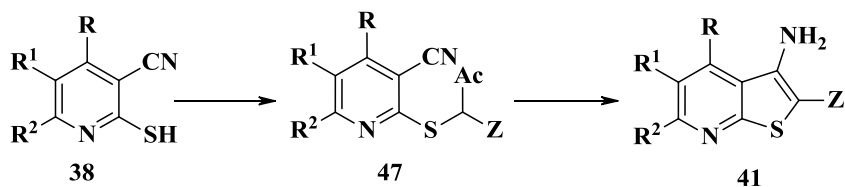
Определенный интерес представляет синтез частично гидрированных тиенопиридинов с использованием метода Торпа. Исходными реагентами служат тетрагидро- или 1,4-дигидропиридин-2-тиолаты, соответствующие пиридинтионы или их *S*-алкилпроизводные. В случае тетрагидропроизводных последняя реакция протекает с сохранением первоначальной структуры, а конечными продуктами являются лактамы [91, 96].

В ряде работ, в которых приводятся превращения 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов **45** в условиях изомеризации по Торпу, продукты легко образуются в результате алкилирования пиридинтионов **43** или соответствующих тиолатов **44** и далее могут быть вовлечены в реакцию без их предварительного выделения. В качестве единственных конечных продуктов циклизации получены 4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины **46** [95, 107] и их ароматические аналоги **41** [19, 92, 108-111].



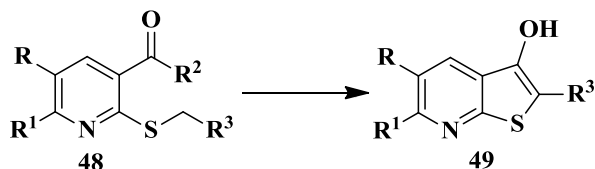
R = Me, Ar, Het; R¹ = H, COOMe, COOEt, COO(CH₂)₂OPr, Ac, C(O)NHA_r, CN; R² = H, Me, NH₂, бензофурил-2-ил; Z = CN, COOMe, COOEt, CONH₂, C(NCN)NH₂, C(O)Ar, C(O)NHA_r.

2-Хлор-1,3-дикарбонильные соединения достаточно часто используются в синтезе тиено[2,3-*b*]пиридиновых систем. Так, алкилированием пиридин-2(1*H*)-тионов **38** α-хлорацетоуксусным эфиром или 3-хлорпентан-2,4-дионом получены соответствующие сульфиды **47**. Циклизация последних под действием KOH, метилата натрия [112] или кипящей уксусной кислоты [113] сопровождается деацетилированием и приводит к образованию тиено[2,3-*b*]пиридина **41** [93, 94, 112].



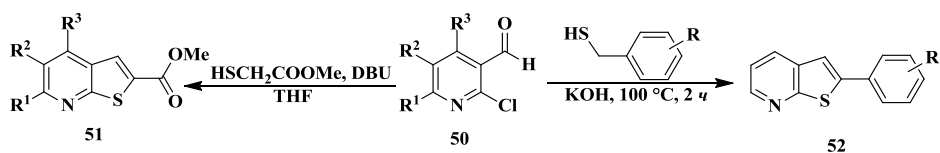
R = Ar, Het; R¹ = H, COOEt, COMe; R² = Me, Ph, CH = CHPh; Z = COOEt, Ac.

Ряд примеров получения 3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридинов, исходя из производных 2-(алкилтио)никотиновых кислот **48**, описан в работах [114-116]. В частности, промотируемая сильным основанием внутримолекулярная циклоконденсация производных никотиновой кислоты приводит к образованию тиено[2,3-*b*]пиридинов **49**.



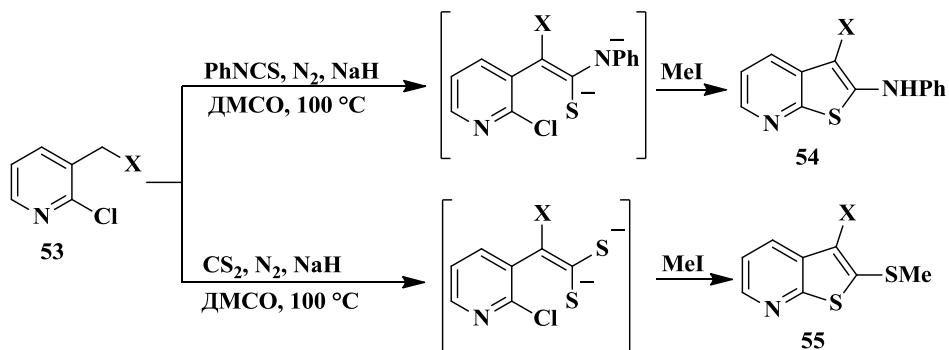
R = H, Me, 4-пиридил; R¹ = H, Me; R² = OH, OMe, NH₂, N(Me)₂, NMePh; R³ = COOMe, COO_{iso}-Pr, C(O)Ph, CONH₂, Ph, *m*-OMeC₆H₄; Alk = Me, Et.

Взаимодействием 2-хлор-3-формилпиридина **50** с метилтиогликолятом получен новый ряд 3-незамещенных тиено[2,3-*b*]пиридин-2-метилкарбоксилатов **51**. Использование DBU в качестве основания обеспечивает простоту процедуры выделения конечного продукта, хороший выход и мягкие условия реакции [117]. Взаимодействием бензилтиогликолята и хлорпроизводного дигидропиридина **50** синтезированы 3-незамещенные тиено[2,3-*b*]пиридины **52**. Реакция, по-видимому, протекает через первоначальное нуклеофильное замещение атома хлора с последующей внутримолекулярной конденсацией [118].



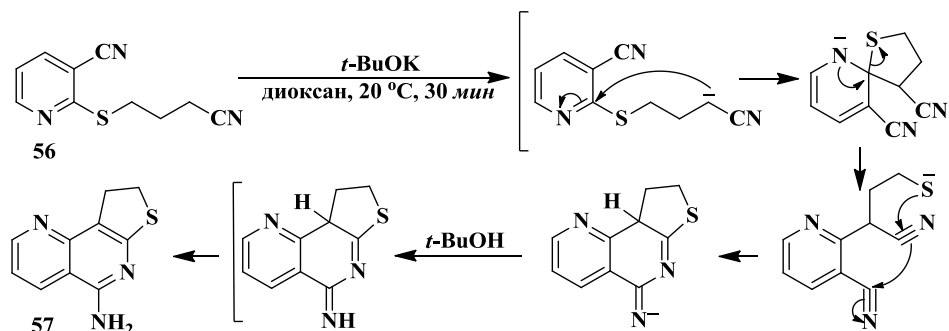
$R^1 = \text{H, Me, CO}_2\text{Me}$; $R^2 = \text{H, Me, Pr, Ph, CO}_2\text{Me, 4-MeC}_6\text{H}_4$; $R^3 = \text{H, Ph, 3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$.

Особый интерес представляют методы получения производных тиено[2,3-*b*]пиридинов **54,55** взаимодействием 2-хлорпиридинов **53** с сероуглеродом и фенилизотиоцианатом. Реакции протекают через стадию образования соответствующих дианионов с последующей циклизацией внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора [25, 119].

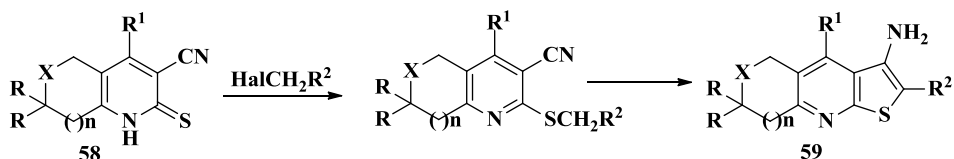


$X = \text{CN, COOEt}$.

В 1995 г. был опубликован оригинальный метод получения производных новой гетероциклической системы — тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридина **57**. Образование этой трициклической структуры протекает одностадийно через аниотропную перегруппировку Смайлса на основе 2-[(3-цианопропил)тио]никотинитрила **56**. Предложен следующий механизм данного превращения [120]:

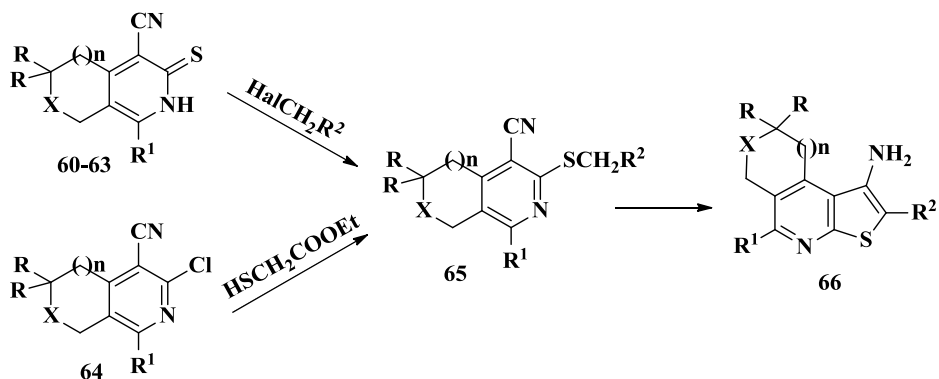


По способу Б в литературе описаны методы синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с циклоалканами, пираном, тиопираном и пиперидином. В зависимости от места сочленения ненасыщенного цикла синтезированы продукты с различным типом аннелирования. Так, при алкилировании конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **58** с алкилгалогенидами, содержащими активные метиленовые группы, получены производные тиено[2,3-*b*]пиридинов **59** линейного строения [98,121-124].



X = CH₂, O, N-Me; n = O, 1; R = H, Me; R¹ = H, Alk, Ar, Het; R² = CN, COEt, CONH₂, CONHAr, CPh, COMe.

Сотрудниками лаборатории синтеза психотропных соединений Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна и другими авторами в качестве исходных соединений для аналогичных реакций использованы 5-циано-6-тиоксопирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридины **60**, 4-циано-3-тиоксоциклопента[*c*]пиридины **61**, 4-циано-3-тиоксоизохинолины **62**, 5-циано-6-тиоксо-2,7-нафтиридины **63**. В результате синтезированы конденсированные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **66** ангулярного строения, содержащие во 2-ом положении тиофенового кольца различные группировки [27-29,125-136].



X = O, CH₂, S, N-Alk; n = 0, 1; R = H, Alk; R¹ = морфолил, пирролил, пиперидил, Alk, Ar, Het, R² = Ar, COOAlk, COAr, CONH₂, CONHAr, CN.

В синтезе конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов в качестве исходных соединений служили также 6-хлорпроизводные пиридинов **64**. Полученные промежуточные тиоалкильные производные **65** циклизованы в соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридины **66** [106, 137].

Таким образом, обобщая литературные данные, можно заключить, что методы синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов разнообразны и могут вызвать значительный интерес к этим гетероциклическим системам. Исходя из сказанного дальнейшие исследования по поиску биологически активных соединений в их рядах весьма перспективны.

ԹԻԵՆՈ[2,3-*b*]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ԿՈՆԴԵՆՍԱԿԱՆ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Շ. Շ. ԴԱՇՅԱՆ

Թիենո[2,3-*b*]պիրիդինները ներկայացնում են տեսական հետաքրքրություն օրգանական քիմիայի տեսանկյունից, քանի որ իրենց կառուցվածքում միաժամանակ պարունակում են π-պակասորդային պիրիդինային և π-ավելցուկային թիոֆենային օղակներ: Մյուս կողմից թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների ածանցյալները և նրանց կոնդենսված նմանակները կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ են:

Ներկա աշխատանքում ընդհանրացված և համակարգված են թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների և նրանց կոնդենսված նմանակների սինթեզի մեթոդների վերաբերյալ գրականության տվյալները:

METHODS FOR THE SYNTHESIS OF THIENO[2,3-b]PYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR CONDENSED ANALOGS

E. G. PARONIKYAN, A. S. HARUTYUNYAN and Sh. Sh. DASHYAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ervand.paronikyan@mail.ru

Thienopyridines are of great theoretical interest from the point of view of organic chemistry, because they contain in their structure both π -deficiency pyridine and π -excessive thiophene rings. On the other hand, derivatives of thienopyridines and their condensed analogs are biologically active compounds.

In the present work the literature data on methods for the synthesis of thieno[2,3-b]pyridines and their condensed analogs are generalized and systematized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Фетцер Д.В., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Сидоренко Б.А., Пата-
рая С.А. // Кардиология, 2009, т. 49, №4, с. 72.
- [2] New J.S., Christopher W.L., Yevich J.P., Butler J.P., Schlemme R.F., Vander Maelen C.P.,
Cipolina J.A. // J. Med. Chem., 1989, v. 32, № 6, p 1147.
- [3] Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А., Беснили Ф., Ниязова-Кар-
бен З.А., Фетцер Д.В. // Кардиология, 2010, т. 50, №5, с. 73.
- [4] Sastriy T. U., Rao K. N., Reddy T. A., Gandhi P. // Asian J. Chem., 2013, v. 25, №14,
p. 7783.
- [5] Elansary A.K., Moneer A.A., Kadry H.H., Gedawy E.M. // Arch Pharm Res., 2012,
v. 35, №11, p. 1909.
- [6] Abdel-Hafez N.A., Mohamed A.M., Amr A.El-G.E., Abdalla M.M. // Sci Pharm., 2009,
v. 77, p. 539.
- [7] Zeng X.X., Zheng R.L., Zhou T., He H.Y., Liu J.Y., Zheng Y., Tong A.P., Xiang M.L., Song
X.R., Yang S.Y., Yu L.T., Wei Y.Q., Zhao Y.L., Yang L. // Bioor. Med. Chem. Lett.,
2010, v. 20, № 21, p. 6282.
- [8] Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А. // Хим.-фарм. ж., 1987, т. 21, №5,
с. 536. [Pharm. Chem. J., 1987, v. 21, №5, p. 309].
- [9] Машковский М. Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 484.
- [10] Negwar M. Organisch — chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Berlin,
1978, Bd. 2, S. 1215
- [11] Yamazaki T., Metsubara Y., Morishima K., Suenaga I. // Takeda Keukyushoho, 1983,
v. 42, p. 297. C. A., 1984, v. 100, 203171n.
- [12] Barker J. M. // Adv. Heterocycl. Chem., 1977, v. 21, p. 65.
- [13] Дабаяева В.В., Норавян А.С., Енокян Б.Д., Мадакян В.Н. // Хим. ж. Армении,
1997, т. 50, №3-4, с. 83.
- [14] Ким Д.Г., Гаврилова Л.В. // ХГС, 1997, №12, с. 1603. [Chem. Heterocycl.
Compd., 1997, № 12, p. 1382].
- [15] Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem., 2007,
v. 93, p. 117.
- [16] Pailer M., Jires W. // Monatsh., 1969, Bd. 100, S. 121.

- [17] Steinkopf W., Lutzkendorf G. // *Chem. Z.*, 1913, Bd. 36, S. 379.
- [18] Pevet I., Brulé C., Tizot A., Gohier A., Cruzalegui F., Boutin J.A., Goldstein S. // *Bioorg. & Med. Chem.*, 2011, v. 19, № 8, p. 2517.
- [19] Mermerian A. H., Case A., Stein R. L., Cuny G. D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, v. 17, p. 3729.
- [20] Pat. Eur. 0126970 A3 (1985). // *Chem. Abstrs.*, 1985, v. 102, 220869.
- [21] El-Abadelah M.M., Nazer M.Z., Okasha S.F., Calas M., Bompard J., Mion P. // *Europ. J. Med. Chem.*, 1998, v. 33, №1, p. 33.
- [22] El-Abadelah M.M., Sabri S.S., Al-Ashqar H.A., Mion P., Bompard J., Calas M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 1998, v. 134/135, №1, p. 21.
- [23] Pinheiro L.C.S., Abreu P.A., Afonso I.F., Leal B., Corre'a L.C.D., Borges J.C., Marques I.P., Lourenço A.L., Sathler P., Dos Santos A.L., Medeiros C.A., Cabral L.M., Ju'nior M.L.O., Romeiro G.A., Ferreira V.F., Rodrigues C.R., Castro H.C., Bernardino A.M.R. // *Curr Microbiol.*, 2008, v. 57, p. 463.
- [24] Mohareb R.M., Abdallah A.E.M., Abdelaziz M.A. // *Med Chem Res.*, 2014, v. 23, p. 564.
- [25] Hung J.M., Arabshahi H.J., Leung E., Reynisson J. // *Europ. J. Med. Chem.*, 2014, v. 86, p. 420.
- [26] Aadil M., Kirsch G. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 1993, v. 82, №1-4, p. 91.
- [27] Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Арзанунц Э.М., Сукасян Р.С., Саркисян И.С., Назарян И.М., Джагацпнян И.А. // *Хим.-фарм. ж.*, 1997, т. 31, № 10, с. 34. [*Pharm. Chem. J.*, 1997, v. 31, №10, p. 540].
- [28] Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т. 44, №4, с. 19. [*Pharm. Chem. J.*, 2010, v. 44, №4, p. 183].
- [29] Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Мамян С.С., Пароникян Р.Г., Джагацпнян И.А. // *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, №2, с. 24. [*Pharm. Chem. J.*, 2013, v. 47, № 2, p. 92].
- [30] Emerson W.S., Holly F.W., Klemm L.H. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, v. 63, p. 2569.
- [31] Пинкин Л.Д., Жиряков В.Г. // *ХГС*, 1983, № 8, с. 1042. [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1983, № 8, p. 833].
- [32] Klemm L.H., Klopfenstein C.E., Zell K., McCoy D.K., Klemm R.A. // *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, p. 347.
- [33] Абраменко П.И. // *ХГС*, 1971, № 4, с. 468. [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1971, № 4, p. 428].
- [34] Volochnyuk D.M., Pushechnikov A.O., Krotko D.G., Sibgatulin D.A., Kovalyova S.A., Tolmachev A.A. // *Synthesis*, 2003, № 10, p. 1531.
- [35] Bernardino A.M.R., Pinheiro L.C.S., Rodrigues C.R., Loureiro N.I., Castro H.C., Lanfredi-Rangel A., Sabatini-Lopes J., Borges J.C., Carvalho J.M., Romeiro G.A., Ferreira V.F., Frugulhetti I.C.P.P., Vannier-Santos M.A. // *Bioorg. & Med. Chem.*, 2006, v. 14, p. 5765.
- [36] Pinheiro L.C.S., Borges J.C., Oliveira C.D., Ferreira V.F., Romeiro G.A., Marques I.P., Abreu P.A., Frugulheti I.C.P.P., Rodrigues C.R., Albuquerque M.G., Castro H.C., Bernardino A.M.R. // *ARKIVOC*, 2008, (xiv), p. 77.
- [37] Halgaš J., Kolenová V., Števíková Z., Perašínová L., Kožíšek J. // *Chemical Papers*, 2009, v. 63, № 3, p. 323.
- [38] Klemm L.H., Wang J., Sur S.K. // *J. Heter. Chem.*, 1990, v. 27, №6, p. 1537.
- [39] Wróbel Z. // *Europ. J. Org. Chem.*, 2000, v. 2000, №3, p. 521.
- [40] Геваза Ю.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. ж.*, 2002, т. 68, №2, с. 67.

- [41] *Février B., Dupas G., Bourguignon J., Quéguiner G.* // J. Heter. Chem., 1993, v. 30, №4, p. 1085.
- [42] PCT Int. WO 9740846 A1 (1997). // *Chem. Abstrs.*, 1998, v. 128, 16433.
- [43] Pat. US 5977132 A (1999). // *РЖХим.*, 2000, 19 О 216 П.
- [44] Pat. Japan 1121286 (1996). // *Chem. Abstrs.*, 1999, v. 130, 168357.
- [45] *Bacon E.R., Daum S.J.* // J. Heter. Chem., 1991, v. 28, №8, p. 1953.
- [46] *Tumey L.N., Boschelli D.H., Lee J., Chaudhary D.B.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, p. 4420.
- [47] *Tumey L.N., Bhagirath N., Wu B., Boschelli D.H.* // Tetrahedron Lett., 2008, v. 49, p. 6850.
- [48] *Ren Q., Cui Z., He H., Gu Y.* // J Fluor. Chem., 2007, v. 128, p. 1369.
- [49] *Charvát T., Potáček M., Marek J.* // Monatsh. Chem., 1995, v. 126, № 3, p. 333.
- [50] *Василин В.К., Лукина Д.Ю., Строганова Т.А., Крапивин Г.Д.* // ХГС, 2014, №10, с. 1614. [Chem. Heterocycl. Compd., 2014, №10, p. 1487].
- [51] *Huang Y., Dömling A.* // Mol Divers, 2011, v. 15, p. 3.
- [52] Pat. US 6046189 A (2000). // *РЖХим.*, 2001, 7 О 130 П.
- [53] Pat. US 6214838 B1 (2001). // *РЖХим.*, 2002, 19 О 106 П.
- [54] Pat. US 6403606 B1 (2002). // *РЖХим.*, 2003, 19 О 84 П.
- [55] *Baba A., Mori A., Yasuma T., Unno S., Makino H., Sohda T.* // Chem. Pharm. Bull., 1999, v. 47, № 7, p. 993.
- [56] *Su W., Shaozheng G., Hong Z., Chen R.* // Tetrahedron Lett., 2010, v. 51, № 43, p. 5718.
- [57] *Maruoka H., Yamagata K., Yamazaki M.* // Liebigs Ann. Chem., 1993, Bd. 12, S. 1269.
- [58] *Raslan M.A., Sayed S.M., Khalil M.A., Farag A.M.* // Heteroatom Chem., 2000, v. 11, №2, p. 94.
- [59] *Mohareb R.M., Shams H.Z., Elkholy Y.M., Azam R.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 1999, v. 155, №1, p. 215.
- [60] *El-Saghier A.M.M.* // Molecules, 2002, v. 7, №10, p. 756.
- [61] *Kandeel Z.E.S.* // Heteroatom Chem., 1996, v. 7, №1, p. 29.
- [62] Pat. Eur. 0717044 (1996). // *Chem. Abstrs.*, 1996, v. 125, 114585.
- [63] *Buchstaller H.-P., Siebert C.D., Lyssy R.H., Ecker G., Krug M., Berger M.L., Gottschlich R., Noe C.R.* // Sci. Pharm., 2000, v. 68, p. 3.
- [64] *Willemann C., Grünert R., Bednarski P.J., Troschütz R.* // Bioorg. & Med. Chem., 2009, v. 17, p. 4406.
- [65] *Mohareb R.M.* // Gazz. Chim. Ital., 1992, v. 122, №4, p. 147.
- [66] *Mohareb R.M.* // Monatsh. Chem., 1992, v. 123, №4, p. 341.
- [67] *Mohareb R.M., Aziz S.I., El-Saka I.* // Sulfur Lett., 1991, v. 13, №5, p. 229.
- [68] *El-Taweel F.M.A., Elagamey A.A., El-Kenawy A.A., Waly M.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 2001, v. 176, №1, p. 215.
- [69] *Sherif S.M., Wardakhan W.W., Mohareb R.M.* // J. Chem. Res. (S), 1996, №8, p. 356.
- [70] *Gewald K., Schauer H., Sattler K.* // Monatch. Chem., 1979, Bd. 110, S. 1189.
- [71] *Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* / Материалы второй межд. конф. "Новые направления в химии гетероциклических соединений", Железноводск, 2011, с. 103.
- [72] *Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* / В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., МБФНП, 2014, т. 1, с. 365.

- [73] Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Нораян А.С. / В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., МБФНП, 2014, т. 2, с. 384.
- [74] Lalezari I. // J. Heter. Chem., 1979, v. 16, № 3, p. 603.
- [75] Арутюнян А.С. Автореф. дисс. «Синтез и превращения новых биологически активных производных конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 2015.
- [76] Pat. Eur. 327223 (1990). // Chem. Abstrs., 1990, v. 112, 55831h.
- [77] Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. // J. Heter. Chem., 1999, v. 36, №2, p. 333.
- [78] Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М. / В кн. "Органическая химия. Итоги науки и техники". М., ВИНТИ АН СССР, 1989, т. 17, с. 72.
- [79] Shestopalov A.M., Kislyi V.P., Kruglova E.Ya., Nikishin K.G., Semenov V.V., Buchanan A.C., Gakh A.A. // J. Comb. Chem., 2000, v. 2, №1, p. 24.
- [80] Abdelhamid A.O. // J. Heter. Chem., 2009, v. 46, №4, p. 680.
- [81] Abdel-Rahman A.E., Bakhite E.A., Al-Taifi E.A. // J. Chin. Chem. Soc., 2002, v. 49, № 2, p. 223.
- [82] Attaby F.A., Ibrahim L.I., Eldin S.M., El-Louh A.K.K. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem., 1992, v. 73, №1-4, p. 127.
- [83] Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostanin K., Hoff R., Bhoite L., Austin H., Baichwal V., Willardsen J.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, v. 20, p. 2283.
- [84] Alinaghizadeh F., Zahedifar M., Seifia M., Sheibani H. // J. Braz. Chem. Soc., 2016, v. 27, №4, p. 663.
- [85] Elkholy Y.M. // ХГС, 2002, №11, с. 1525. [Chem. Heterocycl. Compd., 2002, № 11, p. 1342].
- [86] Naguib B.H., El-Nassan H.B. // J. Enzyme Inhibition and Med. Chem., 2016, v. 31, № 6, p. 1718.
- [87] Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Громова А.В. // Изв. РАН, Сер. хим., 2003, №10, с. 2069.
- [88] Pat. DE 19601264 A1 (1997). // Chem. Abstrs., 1997, v. 127, 149139.
- [89] Abdelriheem N.A., Abdel-Kadar S., Abdelhamid A.O. // Molecules, 2015, v. 20, p. 822.
- [90] El-Gaby M.S.A., Hussein A.H.M., El-Sharief A.M.Sh., Ammar Y.A., Khames A.A. // Heter. Lett., 2016, v. 6, №1, p. 15.
- [91] Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // ХГС, 2003, №1, с. 117. [Chem. Heterocycl. Compd., 2003, №1, p. 110].
- [92] Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // ХГС, 2001, №6, с. 831. [Chem. Heterocycl. Compd., 2001, №6, p. 766].
- [93] Elneairy M.A.A., Abdel-Fattah A.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 2001, v. 175, №1, p. 15.
- [94] Abdel-Fattah A.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 2000, v. 156, №1, p. 53.
- [95] Артемов В.А., Иванов В.Л., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П. // ХГС, 1996, №4, с. 553. [Chem. Heterocycl. Compd., 1996, №4, p. 483].
- [96] Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. / International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2003)". Kharkov, 2003, p. 48.
- [97] Медведева М.И., Тугушева Н.З., Алексеева Л.М., Чернышева В.В., Авраменко Г.В., Граник В. Г. // Изв. РАН, Сер. хим., 2010, №10, с. 1896.

- [98] Даббаева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н., Енокян Б.Д. // ХГС, 1997, №6, с. 847. [Chem. Heterocycl. Compd., 1997, №6, p. 741].
- [99] Mekheimer R.A., Ahmed E.K., El-Fahham H.A., Kamel L.H. // Synthesis, 2001, №1, p. 97.
- [100] Mekheimer R.A., Ahmed E.Kh., El-Fahham H.A., Kamel L.H. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 2001, v. 175, №1, p. 49.
- [101] Reinador C., Veiga M.C., Vilar J., Quintela J.M. // Heterocycles, 1994, v. 38, №6, p. 1299.
- [102] Яковлев М.Ю., Кадушкин А.В., Граник В.Г. // Хим.-фарм. ж., 1996, т. 30, №2, с. 36. [Pharm. Chem. J., 1996, v. 30, №2, p. 107].
- [103] Яковлев М.Ю., Кадушкин А.В., Граник В.Г. // Хим.-фарм. ж., 1997, т. 31, №7, с. 18. [Pharm. Chem. J., 1997, v. 31, №7, p. 350].
- [104] Dave C.G., Shah P.R., Shah A.B. // Ind. J. Chem. B., 1992, v. 31, №8, p. 492.
- [105] Yakovlev M.Yu., Kadushkin A.V., Solov'eva N.P., Anisimova O.S., Granik V.G. // Tetrahedron, 1998, v. 54, № 21, p. 5775.
- [106] Сиракян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. В кн.: Азотистые гетероциклы и алкалоиды / под ред. В.Г. Карцева, М., Иридиум-пресс, 2001, т. 1, с. 527.
- [107] Yassin A. // ХГС, 2009, № 1, с. 43. [Chem. Heterocycl. Compd., 2009, №1, p. 35].
- [108] Походило Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. // ХГС, 2009, №7, с. 1100. [Chem. Heterocycl. Compd., 2009, № 7, p. 881].
- [109] Редькин В.М., Строганова Т.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д. // ХГС, 2012, №11, с. 1817. [Chem. Heterocycl. Compd., 2012, №11, p. 1701].
- [110] Krauze A., Andzans Z., Krasnova L., Germane S., Domracheva I., Adlere I., Grinberga S., Duburs G. // ХГС, 2013, №4, с. 607. [Chem. Heterocycl. Compd., 2013, №4, p. 566].
- [111] El-Sayed H.A. // J. Iran. Chem. Soc., 2014, v. 11, p. 131.
- [112] Eldin S.M., Elneairy M.A.A., Attaby F.A., El-Louh A.K.K. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 2001, v. 176, №1, p. 49.
- [113] Attaby F.A., Eldin S.M., Razik M.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem., 1995, v. 106, №1-4, p. 21.
- [114] PCT Int. WO 9313664 A2 (1993). // Chem. Abstrs., 1994, v. 120, 106972.
- [115] Wright S.W., Corbett R.L. // Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, №18, p. 2875.
- [116] Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П. // ХГС, 1996, №2, с. 231. [Chem. Heterocycl. Compd., 1996, №2, p. 206].
- [117] Kumar C. N. S. S. P., Srihari E., Ravinder M., Kumar K. P., Murthy U. S. N., Rao V. J. // J. Heter. Chem., 2013, v. 50, №S1, p. E131.
- [118] Duan Z., Ranjit S., Liu X. // Org. Lett., 2010, v. 12, № 10, p. 2430.
- [119] Bremner D.H., Dunn A.D., Wilson K.A., Sturrock K.R., Wishart G. // Synthesis, 1998, p. 1095.
- [120] Sasaki K., Rouf A.S.S., Kashino S., Hirota T. // Heterocycles, 1995, v. 41, №6, p. 1307.
- [121] Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // ХГС, 1997, № 10, с. 1384. [Chem. Heterocycl. Compd., 1997, №10, p. 1203].
- [122] Иванов В.Л., Артемов В.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П. // ХГС, 1998, №2, с. 263. [Chem. Heterocycl. Compd., 1998, №2, p. 237].
- [123] Шелякин В.В., Лозинский М.О. // ХГС, 2000, №4, с. 567. [Chem. Heterocycl. Compd., 2000, № 4, p. 496].
- [124] Abdel-Wadood F.K., Abdel-Monem M.I., Geies A.A. // Z.Naturforsch., 2008, v. 63b, p. 303.

- [125] Пат. 1640984, РФ // Б.И. 1995, 321.
- [126] Пат. 1184244, РФ // Б.И. 1995, 320.
- [127] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* // Хим.ж.Армении, 2002, т. 55, № 4, с. 69.
- [128] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Арзанунц Э.М.* / В кн.: Кислород- и серосодержащие гетероциклы / под ред. В.Г. Карцева, М., IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 382.
- [129] *Сиракян С.Н., Карцев В.Г., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* / В кн.: Азотсодержащие гетероциклы / под ред. В.Г. Карцева, М., ICSPF PRESS, 2006, т. 1, с. 453.
- [130] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А.С.* // ХГС, 2008, №8, с. 1245. [Chem. Heterocycl. Compd., 2008, №8, p. 1003].
- [131] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А.С.* // Хим.ж.Армении, 2009, т. 62, №1-2, с. 140.
- [132] *Пароникян Е.Г., Арутюнян А. С., Норавян А.С.* // Хим.ж.Армении, 2011, т. 64, №2, с. 265.
- [133] *Арутюнян А. С.* // Хим.ж.Армении, 2012, т. 65, №2, с. 224.
- [134] *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Дашян Ш.Ш., Минасян Н.С.* // Хим.ж.Армении, 2012, т. 65, № 3, с. 326.
- [135] *Дашян Ш. Ш.* // Хим.ж.Армении, 2013, т. 66, №3, с. 470.
- [136] *Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С., Минасян Н.С.* // ЖОрХ, 2014, т. 50, № 12, с. 1847. [Russ. J. Org. Chem., 2014, V 50, №12, p. 1829].
- [137] *Сиракян С.Н., Овакимян А. А., Норавян А.С.* // Хим.ж.Армении, 2011 т. 64, №3, с. 401.

**СРАВНЕНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ С МЕТОДИКОЙ
МВ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ СИНТЕЗЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНА**

А. П. ЕНГОЯН^{*1,2}, Т. А. ГОМКЦЯН¹, А. В. КАРАПЕТЯН¹ и Р. С. ШАИНОВА^{1,2}

¹Национальный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул. Теряна, 74

²ГОО ВПО Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. О.Эмина, 123

*E-mail: ayengoyan@mail

Поступило 25 I 2017

Традиционными методами, а также под действием микроволнового (МВ) облучения осуществлен синтез новых биологически активных производных неконденсированных и конденсированных би- и трициклических гетеросистем на основе гидразидов и ацетогидразидов пиридазина и пиразолилпиридазина. Проведен сравнительный анализ этих двух методик и оценена эффективность метода МВ облучения в зависимости от условий протекания реакций.

Табл. 1, библиограф. ссылок 60.

Соединения, синтезированные на основе пиридазинового и пиразольного гетероциклов, обладают широким спектром биологической активности и применяются не только в медицинской практике, но и в сельском хозяйстве в качестве химических средств защиты растений [1]. Пиридазиновый цикл входит в состав сульфаниламидных препаратов (салазодин, сульфапиридазин), антигипертензивных средств (гидралазин, дигидралазин). Среди них выявлены соединения для профилактики вирусного гепатита С [2], ингибиторы различных киназ [3-5], краун-эфиры пиридазина, проявляющие антимуtagenную активность [6]. К ряду пиразолов относятся антипирин, пирамидон, анальгин, бутадион, пропифеназон.

В ряду производных пиразола известны эффективные инсектициды (ацетопрол, хлорантранилипрол, циантранилипрол, диметилан, этипрол, фипронил, изолан, пираклофос, пирафлупрол, пирипрол, пиролан, риза-

зол, тебуфенпирад, толфенпирад, ванилипрол) и фунгициды (биксафен, фенпиразамин, флуксапироксад, фураметпир, изопиразам, пенфлуфен, пентиопирад, пираклостробин, пираметостробин, пираоксистробин, рабензазол, седаксан). Арсенал пестицидов на основе пиридазина включает в себя, в основном, гербициды (кредазин, пиридафол, пиридат, бромпиразон, хлоридазон, димидазон, флуфенпир, метфлуразон, норфлуразон, оксапиразон, пиданон). Производные 3,6-диоксипиридазина применяются для предотвращения прорастания овощей в овощехранилищах. В связи с большим интересом к производным этих гетероциклов в последние два десятилетия продолжают исследования в ряду соединений пиразола и пиридазина, среди которых выявлены новые соединения с фунгицидной [7-14], гербицидной [15-22] и инсектицидной [10,20] активностью.

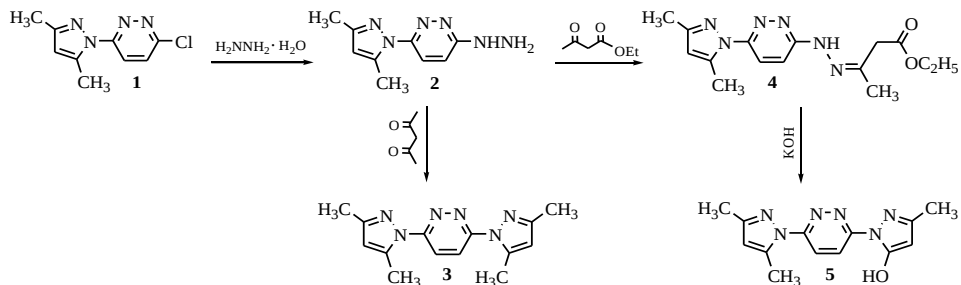
Пиразолилпиридазины, синтезируемые гетероциклизацией 3-гидразинопиримидинов, проявляют гипотензивную, противовоспалительную, антибактериальную и антиоксидантную активность [23-26]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют данные о пестицидной и росто-регулирующей активности производных этих неконденсированных би-гетероциклических систем.

Традиционные методы синтеза вышеуказанных гетероциклов во многих случаях осуществляются в условиях продолжительного нагревания, что связано с потерей времени и энергии. В последние годы в качестве эффективного метода синтеза биологически активных гетероциклических соединений применяется экологически безвредный метод микроволнового (МВ) облучения [27-31]. Синтез под действием МВ облучения имеет ряд преимуществ, таких, как простота эксперимента, незначительные затраты электроэнергии, малая продолжительность реакции, высокая чистота получаемых продуктов, селективность. В то же самое время возникает необходимость оценки эффективности этой методики при различных синтезах.

Одним из направлений исследований проблемной лаборатории синтеза пестицидов Национального аграрного университета Армении является разработка экологически безвредных методов синтеза органических соединений в соответствии с требованиями "зеленой химии". В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе традиционных и МВ синтезов новых биологически активных производных би- и тригетероциклических систем на основе пиридазина и пиразолилпиридазина.

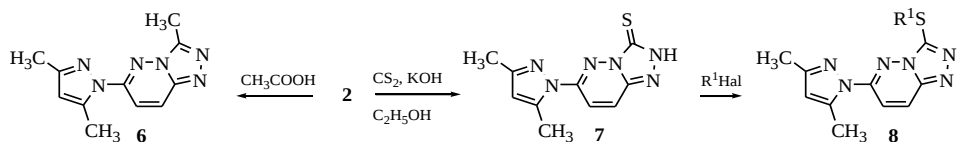
В качестве исходного соединения нами использован 3-хлор-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиридазин (**1**), который с гидразингидратом образует 6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-пиридазин-3-ил)гидразин (**2**). Реакцией последнего с пентан-2,4-дионом при комнатной температуре в среде уксусной кислоты и в присутствии 1-2 капель ДМФА происходит гетеро-

циклизация, приводящая к 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазину (3). В отличие от этого, при взаимодействии гидразида 2 с этиловым эфиром 3-оксобутановой кислоты в этаноле образуется ациклический продукт (4), который при дальнейшем кипячении в щелочной среде циклизуется в 3-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-6-(5-метил-3-гидрокси-2*H*-пиразол-2-ил)пиридазин (5).



В последние годы возрос интерес исследователей к конденсированным [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинам [32-42], среди которых обнаружены производные с противогрибковой [36], антигипертензивной [37], противосудорожной [38] и анксиолитической [39] активностью, а также ингибиторы PDE4 [40], селективные агонисты для $\alpha 2$ - и $\alpha 3$ -содержащих рецепторов ГАМК_A [41,42].

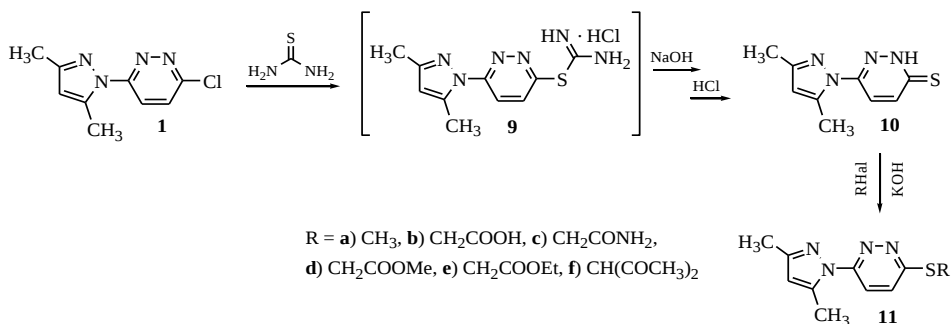
С целью синтеза указанных конденсированных гетеросистем нами была осуществлена реакция гидразида 2 с уксусной кислотой, приводящая к целевому 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазину (6). Взаимодействием того же гидразида с четыреххлористым углеродом и гидроксидом калия в абсолютном этаноле получен 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3(2*H*)-тион (7), калиевая соль которого легко алкилируется в ДМФА с образованием соответствующих алкилтиопродуктов (8).



$R^1 = \text{a) CH}_3, \text{b) CH}_2\text{CONH}_2, \text{c) CH}_2\text{COOMe}, \text{d) CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5, \text{e) CH}(\text{COCH}_3)_2$

В наших ранних исследованиях среди тиопиридазинов были выявлены производные с высокой ростостимулирующей активностью [43-45]. С этой точки зрения представлял интерес поиск биологически активных соединений в ряду неконденсированных пиразолилтиопиридазинов. С этой целью по разработанному нами методу [46] реакцией соединения 1 с тиомочевинной синтезирована промежуточная тиоурониевая соль (9), которая переведена в соответствующий 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-тион (10). Установлено, что калиевая соль последнего легко взаимодействует с алкилгалогенидами с образованием

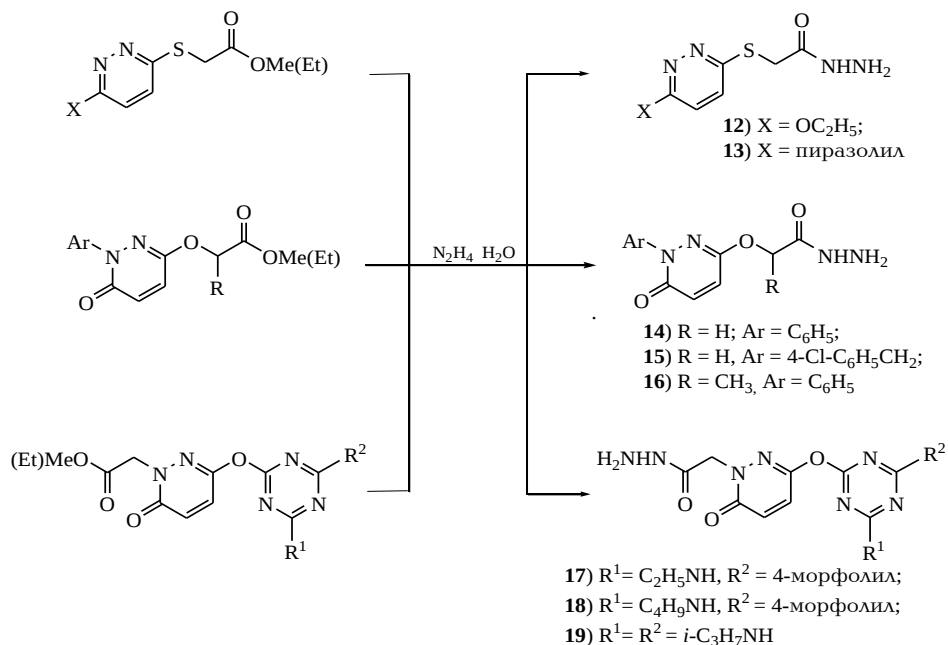
соответствующих 3-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-6-(алкилтио)пиридазинов (**11**).



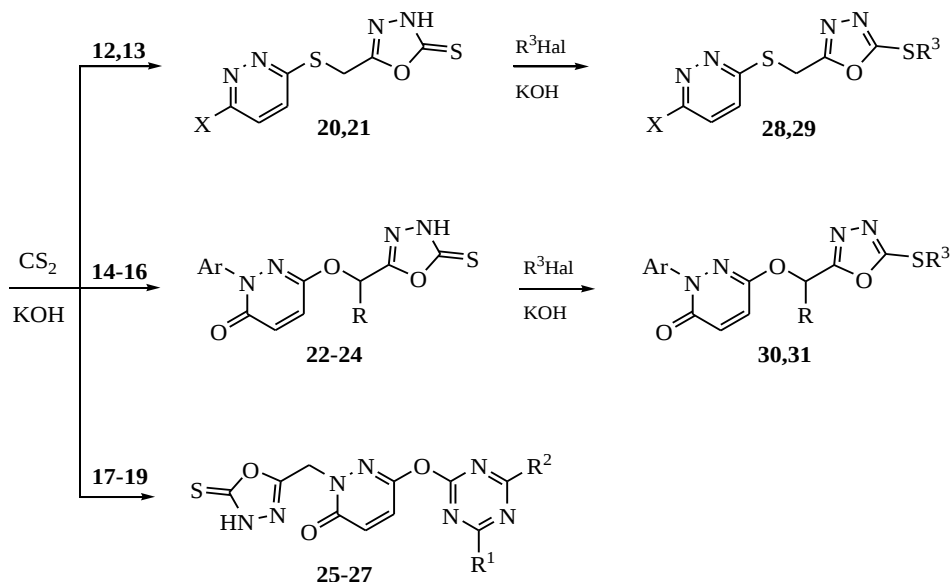
Соединения **7** и **10** могут находиться в двух таутомерных формах — тиольной и тионной. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атома углерода двойной связи $\text{C}=\text{S}$ при 161.81 (**7**) и 177.78 м.д. (**10**), соответственно. В спектрах ЯМР ^1H поглощения подвижного протона проявляются при 14.6 и 14.41 м.д., что соответствует атому водорода NH группы. Эти данные согласуются с тионной таутомерной структурой. При последующем алкилировании соединений **7** и **10** указанные сигналы в спектрах исчезают и появляются новые поглощения, относящиеся к S-алкильным группам. Эти данные свидетельствуют о том, что получены продукты S-алкилирования (**11**).

Синтез соединений **3-8** осуществлялся нами на базе соединений, в которых гидразиновая группировка непосредственно связана с пиридазиновым циклом. С целью расширения круга исследований в качестве исходных соединений были использованы производные с ацетогидразиновой группой, связанной с этим циклом через тио- или оксиалкильную группировку, или с атомом азота пиридазина.

Реакцией эфиров с гидразингидратом в среде этанола или изопропанола были получены ацетогидразиды (**12-19**). Дальнейшие синтезы были осуществлены с целью введения в структуру молекул 1,3,4-оксадиазольного цикла, т. к. в последние годы среди производных этого гетероцикла были обнаружены новые биологически активные соединения не только с противовоспалительными [47-49], антимикробными [49-52], противогрибковыми [53] и противосудорожными [54] свойствами, но и с гербицидной [55,56] и фунгицидной [57] активностью.



Гетероциклизацией ацетогидразидов **12-19** под действием четыреххлористого углерода и гидроксида калия получены соответствующие оксадиазолильные производные (**20-27**). Алкилированием соединений **20-24** синтезированы соответствующие алкилзамещенные продукты (**28-31**).



$R_3 = \text{a) } CH_3, \text{ b) } CH_2COOC_2H_5, \text{ c) } CH_2COOCH_3, \text{ d) } CH_2CONH_2, \text{ e) } C_6H_5O(CH_2)_2$

Тионное строение 1,3,4-оксадиазольного цикла и замещение по атому серы также были доказаны наличием при 177 м.д. сигнала двойной

связи C=S в спектрах ЯМР ^{13}C таутомера и его исчезновением в соответствующих спектрах алкилпроизводных. Аналогичные данные о таутомерном строении 1,3,4-оксадиазол-2-тионов и их тиоаналогов были получены нами в наших ранних исследованиях [58-60].

Синтез ряда описанных соединений был осуществлен также с применением МВ облучения для сравнительного анализа эффективности этого метода по сравнению с традиционными способами.

Таблица

Сравнение традиционных способов синтеза с методикой МВ облучения

№	Традиционные методы		МВ облучение	
	температура, время	выход, %, раст-воритель	выход, (%), раст-воритель	время, мин
1	78-80 $^{\circ}\text{C}$, (5 ч)	84, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	92, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	10
2	110-115 $^{\circ}\text{C}$, (10 ч)	82, (диоксан)	88, (диоксан)	30
3	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 день)	85, (CH_3COOH)	85, (CH_3COOH)	10
4	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 день)	96, (CH_3COOH)	*	*
5	90-95 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	60, (H_2O)	60, (CH_3COOH)	30
6	115-118 $^{\circ}\text{C}$, (8 ч)	59, (CH_3COOH)	90, (CH_3COOH)	30
7	75-80 $^{\circ}\text{C}$, (10 ч)	81, (CS_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	*	*
8a	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (4-5 ч)	77, (ДМФА)	84, (ДМФА)	15
8b	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (6-8 ч)	63, (ДМФА)	67, (ДМФА)	10
8c	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (6-8 ч)	50, (ДМФА)	67, (ДМФА)	15
8d	40-45 $^{\circ}\text{C}$, (3-5 ч)	58, (ДМФА)	81, (ДМФА)	15
8e	40-45 $^{\circ}\text{C}$, (3-5 ч)	62, (ДМФА)	*	*
9	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (3-5 ч)	92, (ацетон)	*	*
10	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 ч)	80, (H_2O)	76, (H_2O)	10
11a	25 $^{\circ}\text{C}$, (1 день)	87, (H_2O)	95, (H_2O)	15
11b	78-80 $^{\circ}\text{C}$, (2 ч)	77, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	77, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	30
11c	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	70, (ДМФА)	88, (ДМФА)	10
11d	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	70, (ДМФА)	74, (ДМФА)	10
11e	50-55 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	86, (ДМФА)	35, (ДМФА)	10
11f	25 $^{\circ}\text{C}$, (2 дня)	80, (ДМФА)	*	*
14	25 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч + 10 ч)	73, (<i>i</i> -PrOH)	84, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	6
16	25 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч + 10 ч)	83, (<i>i</i> -PrOH)	77, ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	12
30a	0 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	79, (H_2O)	*	*
30c	0 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	44, (ДМФА)	*	*
30d	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (4-6 ч)	43, (ДМФА)	75, (ДМФА)	17
31c	0 $^{\circ}\text{C}$, (3 ч)	95, (ДМФА)	*	*
31d	55-60 $^{\circ}\text{C}$, (4-6 ч)	54, (ДМФА)	60, (ДМФА)	10

* Осмоление продукта реакции

В таблице приведены условия и продолжительность реакций. Из данных таблицы следует, что практически во всех случаях при приме-

нии МВ облучения время протекания реакций, как правило, резко сокращается (6-30 мин), а выходы конечных продуктов повышаются. В ряде случаев реакция сопровождалась смолообразованием (**3,8e,9,11f, 30a,30c** и **31c**), что, по-видимому, связано с высокой скоростью реакций. Наивысшая эффективность при применении МВ методики достигается в тех случаях, когда соответствующие традиционные способы синтеза осуществляются при высоких температурах в течение достаточно длительного промежутка времени.

Необходимо отметить, что в двух случаях удалось осуществить синтез продуктов в наиболее экологически безвредной водной среде. Задача дальнейших исследований заключается в проведении МВ синтезов в твердой фазе без применения какого-либо растворителя.

Предварительные лабораторно-вегетационные испытания показали, что синтезированные соединения не проявляют заметных гербицидных или фунгицидных свойств, однако многие производные обладают выраженной ростостимулирующей активностью. Из их числа препараты (**3, 8b, 8c, 8d, 8e, 11b, 11f, 12, 14, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29b, 29e, 31d**), проявляющие наивысшую активность (выше 70% по сравнению с гетероауксином), отобраны для более глубоких исследований и дальнейших полевых испытаний.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{13}C (75 МГц) зарегистрированы при 300°C на спектрометре "Mercury-300" (Varian) в смеси растворителей ДМСО- d_6 и CCl_4 (1:3). Стандартом служит тетраметилсилан. Для МВ экспериментов использовалась микроволновая печь "Gorenje Model No. MO 17 L" (2450 МГц, выходная мощность 800 W). Применялась методика облучения мощностью 160 W с прерыванием через каждые 30 с. Ход реакций и чистота продуктов проверялась методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254", в качестве элюента использовалась смесь ацетон/гексан (2:1).

Синтезы на основе традиционных методов

3-Хлор-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин (1) синтезирован по методу, приведенному в [18]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.25 (с, 3H, 3- CH_3); 2.72 (с, 3H, 5- CH_3); 5.92 (с, 1H, СН-пираз.); 7.78 и 8.17 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.06, 14.44, 109.88, 122.13, 129.99, 141.43, 150.31, 152.75, 155.51. Найдено, %: Cl 16.72; N 26.63. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4$. Вычислено, %: Cl 16.99; N 26.85.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-гидразинилпиридазин (2). К смеси соединения **1** (0.01 моля) в 3 мл диоксана приливают 4 мл 70% гидразин-гидрата. Смесь перемешивают на масляной бане 10 ч при температуре

110-115 °С. После охлаждения приливают 20 мл холодной воды, осадок фильтруют и высушивают. Выход 1.67 г (82%), т.пл. 142-145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.21 (с, 3H, 3-CH₃), 2.56 (с, 3H, 5-CH₃), 4.10 (уш.с, 2H, NH₂), 5.92 (с, 1H, СН-пираз.), 7.15 и 7.67 (дд, J=9.4, 2H, СН=СН), 7.80 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.07, 13.49, 107.71, 115.83, 122.00, 139.73, 148.03, 150.07, 159.74. Найдено, %: N 41.38. C₉H₁₂N₆. Вычислено, %: N 41.15.

Синтез соединений 3,4

К смеси соединения 2 (0.01 моля) и 10 мл уксусной кислоты добавляют 3 капли ДМФА, затем 0.01 моля пентан-2,4-диона (или этилового эфира 3-оксобутановой кислоты) и смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Приливают 20-30 мл холодной воды, осадок отфильтровывают и сушат.

3,6-Бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин (3). Выход 2.3 г (85%), т.пл. 170-172°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 (с, 6H, 2×3-CH₃), 2.77 (с, 6H, 2×5-CH₃), 6.05 (с, 2H, СН-пираз.), 8.22 (с, 2H, СН=СН). Найдено, %: N 31.55. C₁₄H₁₆N₆. Вычислено, %: N 31.32.

Этил 3-(2-(6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)гидразоно)бутанат (4). Выход 2.3 г (96%), т.пл. 118-120°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (т, J=7.1, 3H, OCH₂CH₃), 2.06 (с, 3H, N=CCH₃), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.60 (с, 3H, 5-CH₃), 3.30 (с, 2H, N=CCH₂), 4.14 (к, J=7.1, 2H, OCH₂CH₃), 5.95 (с, 1H, СН-пираз.), 7.55 и 7.83 (дд, J=9.6, 2H, СН=СН), 10.06 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 26.38. C₁₅H₂₀N₆O₂. Вычислено, %: N 26.56.

1-(6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-5-ол (5). К раствору соединения 4 (0.01 моля) в 20 мл воды прибавляют 0.01 моля гидроксида калия. Смесь при перемешивании кипятят 3 ч. После охлаждения приливают 10 мл холодной воды и раствор подкисляют соляной кислотой до pH~4. Осадок фильтруют и очищают перекристаллизацией из ДМФА. Выход 1.6 г (60%), т.пл. 248-250°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 6H, 3-CH₃ и 3'-CH₃), 2.68 (с, 3H, 5-CH₃), 5.00 (с, 1H, СН-пираз.), 6.02 (с, 1H, СН-пираз.), 8.12 и 8.92 (дд, J=9.4, 2H, СН=СН), 12.36 (уш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 31.48. C₁₃H₁₄N₆O. Вычислено, %: N 31.09.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (6). Смесь соединения 2 (0.01 моля) и 15 мл уксусной кислоты кипятят 8 ч при постоянном перемешивании. После охлаждения прибавляют 15-20 мл холодной воды и раствор подщелачивают раствором аммиака. Осадок отфильтровывают, сушат и очищают перекристаллизацией из гексана. Выход 1.3 г (59%), т.пл. 165-167°С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.27 (с, 3H, 3-CH₃), 2.71 и 2.72 (сс, 6H, 5-CH₃ и 3-CH₃), 6.10 (с, 1H, СН-пираз.), 7.96 и 8.25 (дд, J=9.9, 2H, СН=СН). Найдено, %: N 36.69. C₁₁H₁₂N₆. Вычислено, %: N 36.82.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3(2H)-тион (7). К соединению **2** (0.01 моля) прибавляют 10 мл этанола и 0.015 моля сероуглерода. Смесь нагревают до 50°C и прикапывают этанольный раствор гидроксида калия (0.02 моля). Реакционную смесь перемешивают 10 ч при 75-80°C, растворитель выпаривают, остаток растворяют в 25-30 мл воды и подкисляют соляной кислотой до pH 4. Выход 2.0 г (81%), т.пл. 265-267°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.80 (с, 3H, 5-CH₃), 6.10 (с, 1H, CH-пираз.), 8.03 и 8.08 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH), 14.60 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.08, 14.61, 110.31, 118.91, 126.00, 140.14, 142.14, 149.54, 150.35, 161.81. Найдено, %: N 33.84; S 13.24. C₁₀H₁₀N₆S. Вычислено, %: N 34.12; S 13.02.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(метилтио)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин (8a). Смесь калиевой соли соединения **7** (0.01 моля), 15 мл ДМФА и 0.11 моля ДМС перемешивают 6 ч при комнатной температуре, затем оставляют на ночь. Реакционную смесь нагревают 4-5 ч при 50-55°C до pH 7, растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат. Выход 2.0 г (77%), т.пл. 173-175 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.72 (д, J=0.9, 3H, 5-CH₃), 2.81 (с, 3H, S-CH₃), 6.11 (с, 1H, CH-пираз.), 7.98 и 8.27 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.03, 13.18, 14.22, 110.45, 115.59, 118.87, 125.82, 141.45, 145.76, 149.59, 150.46. Найдено, %: N 32.41; S 12.51. C₁₁H₁₂N₆S. Вычислено, %: N 32.28; S 12.32.

Синтез соединений **8b,c**

К калиевой соли соединения **7** (0.01 моля) в 15 мл ДМФА добавляют 0.01 моля NaI, 0.011 моля 2-хлорацетамида или 0.011 моля метилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь при постоянном перемешивании нагревают 6-8 ч при 55-60°C. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают разбавленным раствором КОН и Na₂S₂O₃, отфильтровывают, промывают водой и сушат.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)тио)ацетамид (8b). Выход 1.9 г (63%), т.пл. 212-214 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.75 (с, 3H, 5-CH₃), 4.00 (с, 2H, S-CH₃), 6.12 (с, 1H, CH-пираз.), 7.00 и 7.52 (уш.с, 2H, NH₂), 7.98 и 8.28 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 32.41; S 10.38. C₁₂H₁₃N₇OS. Вычислено, %: N 32.22; S 10.57.

Метил 2-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)тио)ацетат (8c). Выход 1.6 г (50%), т.пл. 192-195°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.73 (с, 3H, 5-CH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 4.18 (с, 2H, S-CH₃), 6.13 (с, 1H, CH-пираз.), 8.01 и 8.32 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Масс-спектр: (M+H) 319. Найдено, %: N 26.25; S 10.24. C₁₃H₁₄N₆O₂S. Вычислено, %: N 26.40; S 10.07.

Синтез соединений 8d,e

К смеси 0.01 моля едкого кали в 15 мл ДМФА при 0°C прибавляют 0.01 моля соединения 7. Смесь перемешивают при комнатной температуре около 1 ч до полного образования соли, затем прибавляют 0.011 моля 2-бромэтоксibenзола или 3-хлорпентан-2,4-диона, оставляют на ночь при комнатной температуре, затем нагревают 3-5 ч при 40-45°C. Растворитель частично упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-((2-феноксипропил)тио)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (8d). Выход 2.1 г (58%), т.пл. 124-126°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.73 (с, 3H, 5-CH₃), 3.52 (т, J=6.5, 2H, SCH₂), 4.37 (т, J=6.5, 2H, OCH₂), 6.12 (с, 1H, CH-пираз.), 6.83-7.24 (м, 5H, C₆H₅), 8.00 и 8.31 (дд, J=9.9, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 23.14; S 8.89. C₁₈H₁₈N₆OS. Вычислено, %: N 22.93; S 8.75.

3-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил)тио)-пентан-2,4-дион (8e). Выход 2.1 г (62%), т.пл. 156-158°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, 3-CH₃), 2.45 (с, 6H, 2xCH₃), 2.75 (с, 3H, 5-CH₃), 6.14 (с, 1H, CH-пираз.), 8.01 и 8.34 (дд, 2H, J=9.9, CH=CH). Найдено, %: N 24.61; S 9.14. C₁₅H₁₆N₆O₂S. Вычислено, %: N 24.40; S 9.31.

6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3(2H)-тион (10). К смеси тиомочевины (0.01 моля), 10 мл сухого ацетона и 1 мл соляной кислоты добавляют 0.01 моля соединения 1 и при перемешивании нагревают 5-6 ч при 60-65°C. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, высушивают, полученное соединение 9 растворяют в 30 мл воды, добавляют 0.02 моля гидроксида калия и раствор осторожно подкисляют соляной кислотой до pH 4. Через час осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1.6 г (80%), т.пл. 208-210°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.21 (с, 3H, 3-CH₃), 2.54 (с, 3H, 5-CH₃), 5.98 (с, 1H, CH-пираз.), 7.61 и 7.78 (дд, J=9.5, 2H, CH=CH), 14.41 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.02, 13.70, 109.31, 120.59, 140.47, 142.34, 147.43, 149.49, 177.78. Найдено, %: N 27.03; S 15.67. C₉H₁₀N₄S. Вычислено, %: N 27.16; S 15.55

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(метилтио)пиридазин (11a). К смеси гидроксида калия (0.01 моля) и соединения 10 (0.01 моля) в 25-30 мл воды при комнатной температуре при постоянном перемешивании прикапывают 0.011 моля ДМС. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем приливают холодную воду (10-15 мл), образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 1.9 г (87%), т.пл. 96-98°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.70 и 2.71 (сс, 6H, S-CH₃ и 5-CH₃), 6.00 (с, 1H, CH-пираз.), 7.52 и 7.93 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 25.27; S 14.38. C₁₀H₁₂N₄S. Вычислено, %: N 25.43; S 14.55.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)уксусная кислота (11b). К калиевой соли соединения 10 (0.01 моля) в 10-15 мл этанола

прибавляют 0.01 моля хлоруксусной кислоты. Смесь кипятят на водяной бане при постоянном перемешивании 2 ч. Этанол выпаривают, осадок промывают водой (15-20 мл), отфильтровывают и высушивают. Выход 2.03 г (77%), т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.69 (с, 3H, 5-CH₃), 4.06 (с, 2H, SCH₂), 6.01 (с, 1H, CH-пираз.), 7.63 и 7.96 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH), 12.10 (уш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 21.34; S 12.21. C₁₁H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 21.20; S 12.13.

Синтез соединений 11с-е

К смеси соединения **10** (0.01 моля), гидроксида калия (0.01 моля) в 30 мл ДМФА прибавляют 0.01 моля NaI и 0.011 моля алкилгалогенида. Смесь кипятят 3 ч при постоянном перемешивании при 50-55°C. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат. Для удаления остаточных NaI добавляют Na₂S₂O₃ и обрабатывают разбавленным раствором KOH.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетамид (11с). Выход 1.8 г (70%), т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.68 (с, 3H, 5-CH₃), 3.96 (с, 2H, SCH₂), 6.01 (с, 1H, CH-пираз.), 6.94 и 7.37 (уш.с, 2H, NH₂), 7.66 и 7.96 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.07, 14.25, 109.19, 119.47, 127.57, 140.73, 149.53, 154.10, 158.40, 168.44. Найдено, %: N 26.78; S 12.01. C₁₁H₁₃N₅OS. Вычислено, %: N 26.60; S 12.18.

Метил 2-((6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетат (11d). Выход 1.9 г (70%), т.пл. 139-140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.22 (с, 3H, 3-CH₃), 2.70 (с, 3H, 5-CH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (с, 2H, SCH₂), 6.01 (с, 1H, CH-пираз.), 7.63 и 7.98 (дд, J=9.3, 2H, CH=CH). Найдено, %: N 20.36; S 11.31. C₁₂H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: N 20.13; S 11.52.

Этил 2-((6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетат (11е). Выход 2.5 г (86%), т.пл. 115-117°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.28 (т, J=7.1, 3H, OCH₂CH₃), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.69 (д, J=0.8, 3H, 5-CH₃), 4.11 (с, 2H, SCH₂), 4.17 (к, J=7.1, 2H, OCH₂CH₃), 6.01 (к, J=0.8, 1H, CH-пираз.), 7.64 и 7.98 (дд, J=9.2, 2H, CH=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.07, 13.70, 14.29, 60.57, 109.26, 119.44, 127.37, 140.84, 149.58, 154.20, 156.87, 167.38. Найдено, %: N 19.28; S 11.12. C₁₃H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: N 19.16; S 10.97.

3-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)пентан-2,4-дион (11f). К калиевой соли соединения **10** (0.01 моля) в 10-15 мл ДМФА при 0°C прибавляют 0.11 моля 3-хлорпентан-2,4-диола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение дня, растворитель выпаривают, остаток обрабатывают водой, отфильтровывают и сушат. Выход 2.4 г (80%), т.пл. 119-120°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.33 (с, 6H, 2×CH₃), 2.72 (с, 3H, 5-CH₃), 6.02 (к, J=0.8, 1H, CH-пираз.), 7.58 и 7.98 (дд, J=9.2, 2H, CH=CH), 17.4 (с, 0.8H, OH-енон). Найдено, %: N 18.34; S 10.47. C₁₄H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: N 18.41; S 10.53.

Синтез соединений 12-19

К смеси метиловых или этиловых эфиров (см. схему) и 5 мл изопропанола или этанола при 0°C при постоянном перемешивании медленно прибавляют 0.01 моля гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Смесь обрабатывают 10-15 мл воды, осадок отфильтровывают и сушат.

2-((6-Этоксипиридазин-3-ил)тио)ацетогидразид (12). Выход 1.7 г (75%), т.пл. 114-115°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.3, OCH_2CH_3), 3.84 (с, 2H, SCH_2), 4.20 (уш.с, 2H, NH_2), 4.56 (к, 2H, J=7.3, OCH_2CH_3), 6.85 и 7.43 (дд, 4H, C_6H_4), 9.1 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 24.28; S 14.44. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SO}_2$. Вычислено, %: N 24.54; S 14.04.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)ацетогидразид (13). Выход 2.54 г (91%), т.пл. 175-176°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.68 (д, 3H, J=0.8, 5- CH_3), 3.96 (с, 2H, SCH_2), 3.95 (уш.с, 2H, NH_2), 6.01 (с, 1H, CH), 7.68 и 7.96 (дд, 2H, J=9.3, $\text{CH}=\text{CH}$), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 30.02; S 11.68. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{SO}$. Вычислено, %: N 30.19; S 11.52.

2-((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)ацетогидразид (14). Выход 1.9 г (73%), т.пл. 232-233°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.97 (уш.с, 2H, NH_2), 4.50 (с, 2H, OCH_2), 4.60 (с, 2H, OCH_2), 7.0 и 7.30 (дд, 2H, J=9.4, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.30-7.65 (м, 5H, C_6H_5), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 21.75. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: N 21.53.

2-((1-(4-Хлорбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)ацетогидразид (15). Выход 1.73 г (56%), т.пл. 160-162°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.02 (уш.с, 2H, NH_2), 4.53 (с, 2H, SCH_2), 5.02 (с, 2H, NCH_2), 6.86 и 7.14 (дд, 2H, J=9.8, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.27-7.38 (м, 4H, C_6H_4), 9.23 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 18.25; Cl 11.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$. Вычислено, %: N 18.15; Cl 11.48.

2-((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)пропангидразид (16). Выход 2.27 г (83%), т.пл. 165-167°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.48 (д, 3H, J=6.8, CH_3), 4.03 (уш.с, 2H, NH_2), 5.03 (к, 1H, J=6.8, CH), 6.97 и 7.23 (дд, 2H, J=9.4, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.28-7.65 (м, 5H, C_6H_5), 9.23 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 20.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: N 20.43.

2-(3-((4-(Этиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)ацетогидразид (17). Выход 2.44 г (62.5%), т.пл. 240-241°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.14 (т, 3H, J=7.0, NCH_2CH_3), 3.27 (к, 2H, J=7.0, NCH_2CH_3), 3.56-3.80 (м, 8H, морфол.), 4.18 (уш.с, 2H, NH_2), 4.55 (с, 2H, NCH_2), 6.96 и 7.30 (дд, 2H, J=9.5, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.12 и 7.50 (т, 1H, J=5.3, NHCH_2), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 32.44. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_4$. Вычислено, %: N 32.21.

2-(3-((4-(Бутиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)ацетогидразид (18). Выход 3.3 г (78%), т.пл. 201-202°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J=7.0, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 и 1.48 (мм, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.22 и 3.15 (м, 2H, NHCH_2), 3.58-3.80 (м,

8H, морфол.), 4.55 (с, 2H, NCH₂), 6.95 и 7.27 (дд, 2H, J=9.5, CH=CH), 7.10 и 7.51 (т, 1H, J=5.3, NHCH₂), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 29.81. C₁₇H₂₅N₉O₄. Вычислено, %: N 30.05.

2-(3-((4,6-Бис(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-6-оксопиридазин-1(6H)-yl)ацетогидразид (19). Выход 2.8 г (70%), т.пл. 245-246⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.12 (д, 12H, J=6.9, 4×CH₃-изопр.), 4.08 и 4.20 (м, 2H, 2×CH- изопр.), 4.55 (с, 2H, NCH₂), 6.95 и 7.30 (дд, 2H, J=9.4, CH=CH), 6.70 и 7.10 (дд, 2H, J=5.0, 2×NHCH), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 33.52. C₁₅H₂₃N₉O₃. Вычислено, %: N 33.40.

Синтез соединений 20-27

Смесь соединений **12-19** (0.01 моля), гидроксида калия (0.01 моля), абсолютного этанола (10 мл) и сероуглерода (0.02 моля) перемешивают 8-10 ч при 75-80⁰С. Раствор выпаривают, остаток обрабатывают водой (20-30 мл), подкисляют соляной кислотой и отфильтровывают.

5-(((6-Этоксипиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (20). Выход 1.62 г (60%), т.пл. 160-162 ⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.44 (т, 3H, J=7.2, OCH₂CH₃), 4.50 (к, 2H, J=7.2, OCH₂CH₃), 4.59 (с, 2H, SCH₂), 6.95 и 7.46 (дд, 2H, J=9.3, CH=CH), 14.15 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ м.д.: 14.05, 23.15, 62.32, 117.59, 128.77, 152.30, 159.95, 162.21, 177.84 (C=S). Найдено, %: N 20.85; S 23.51. C₉H₁₀N₄S₂O₂. Вычислено, %: N 20.74; S 23.70.

5-(((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (21). Выход 2.4 г (75%), т.пл. 208-209⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 2.70 (д, 3H, J=0.8, 5-CH₃), 4.69 (с, 2H, SCH₂), 6.02 (с, 1H, CH), 7.71 и 8.03 (дд, 2H, J=9.3, CH=CH), 14.18 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 26.02; S 20.81. C₁₂H₁₂N₆ S₂O. Вычислено, %: N 26.25; S 20.71.

2-Фенил-6-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридазин-3(2H)-он (22). Выход 2.47 г (82%), т.пл. 210-212⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 5.25 (с, 2H, OCH₂), 7.01 и 7.25 (дд, 2H, J=9.3, CH=CH), 7.30-7.68 (м, 5H, C₆H₅), 14.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 18.64; S 10.82. C₁₃H₁₀N₄SO₃. Вычислено, %: N 18.53; S 10.61.

2-Фенил-6-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этокси)пиридазин-3(2H)-он (23). Выход 2.2 г (70%), т.пл. 208-210⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.75 (д, 3H, J=6.8, CH₃), 5.92 (к, 1H, J=6.8, CH), 7.00 и 7.21 (дд, 2H, J=9.4, CH=CH), 7.28-7.65 (м, 5H, C₆H₅), 14.17 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ м.д.: 17.19, 64.75, 124.17, 126.11, 126.68, 127.85, 134.43, 140.86, 149.95, 157.19, 160.94, 177.77 (C=S). Найдено, %: N 17.52. S 10.24. C₁₄H₁₂N₄SO₃. Вычислено, %: N 17.71; S 10.13.

2-(4-Хлорбензил)-6-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридазин-3(2H)-он (24). Выход 2.8 г (80%), т.пл. 202-204⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 5.02 (с, 2H, NCH₂), 5.23 (с, 2H, OCH₂), 6.83 и 7.18 (дд, 2H,

$J=9.8$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.27-7.38 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: N 20.11; S 9.27; Cl 10.00. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{SO}_3\text{Cl}$. Вычислено, %: N 19.57; S 9.13; Cl 10.11.

6-((4-(Этиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-2-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (25). Выход 3.77 г (87%), т.пл. 239-240°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.12 (т, 3H, $J=7.0$, NCH_2CH_3), 3.25 и 3.30 (м, 2H, NCH_2CH_3), 3.55-3.80 (м, 8H, морфол.), 5.22 (с, 2H, NCH_2), 6.98 и 7.40 (дд, 2H, $J=9.4$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.16 и 7.43 (т, 1H, $J=5.3$, NHCH_2), 14.25 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 29.16; S 7.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 29.08; S 7.40.

6-((4-(Бутиламино)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-2-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (26). Выход 3.13 г (68%), т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, $J=7.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 и 1.46 (мм, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.22 (м, 2H, NHCH_2), 3.52-3.78 (м, 8H, морфол.), 5.23 (с, 2H, NCH_2), 7.0 и 7.37 (дд, 2H, $J=9.5$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.52 (уш.с, 1H, NHCH_2), 9.20 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 27.42; S 6.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 27.32; S 6.95.

6-((4,6-Бис(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)-2-((5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридазин-3(2H)-он (27). Выход 2.1 г (50%), т.пл. 211-212°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.11 (д, 12H, $J=6.9$, $4\times\text{CH}_3$ -изопроп.), 3.95-4.20 (м, 2H, $2\times\text{CH}$ -изопроп.), 5.23 (с, 2H, NCH_2), 7.02 и 7.40 (дд, 2H, $J=9.8$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.32 и 7.63 (дд, 2H, $J=5.0$, $2\times\text{NHCH}$), 14.38 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 30.22; S 7.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 30.05; S 7.64.

Синтез соединений 29d, 29e, 30d, 31d

К раствору KOH (0.01 моля) в 10 мл воды прибавляют соединения 21-23 (0.01 моля), 10 мл ДМФА и соответствующий алкилгалогенид (0.011 моля). Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем 4-6 ч при 55-60°C. Раствор выпаривают, осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат.

2-((5-(((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-yl)пиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетамид (29d). Выход 2.94 г (78%), т.пл. 176-177°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.70 (д, 3H, $J=0.9$, 5- CH_3), 3.96 (с, 2H, SCH_2CO), 4.81 (с, 2H, SCH_2), 6.03 (к, 1H, $J=0.9$, CH), 7.06 и 7.54 (уш.с, 2H, NH_2), 7.72 и 8.03 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Найдено, %: N 26.02; S 17.17. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{S}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: N 25.98; S 16.99.

2-((6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-yl)пиридазин-3-ил)тио)метил)-5-((2-феноксиэтил)тио)-1,3,4-оксадиазол (29e). Выход 3.0 г (70%), т.пл. 102-104°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.70 (д, 3H, $J=0.8$, 5- CH_3), 3.59 (т, 2H, $J=6.1$, SCH_2), 4.30 (т, 2H, $J=6.1$, OCH_2), 4.81 (с, 2H, SCH_2), 6.02 (к, 1H, $J=0.9$, CH), 6.82-7.25 (м, 5H, C_6H_5), 7.70 и 8.02 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Найдено, %: N 19.26; S 14.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: N 19.08; S 14.55.

2-((5-(((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетамид (30d). Выход 1.5 г (43%), т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.00 (с, 2H, SCH_2), 5.42 (с, 2H, OCH_2), 7.03 и 7.25 (дд, 2H, $J=9.7$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.29-7.66 (м, 5H, C_6H_5), 7.12 и 7.58 (уш.с, 2H, NH_2). Найдено, %: N 19.33; S 9.02. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 19.49; S 8.92.

2-((5-(1-((6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетамид (31d). Выход 2.0 г (54%), т.пл. 133-135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.77 (д, 3H, $J=6.7$, CH_3), 3.99 (с, 2H, SCH_2), 6.06 (к, 1H, $J=6.7$, CH), 7.02 и 7.19 (дд, 2H, $J=9.8$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.28-7.60 (м, 5H, C_6H_5), 7.10 и 7.56 (уш.с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 17.81, 35.84, 64.87, 124.18, 126.17, 126.72, 127.87, 134.36, 140.88, 150.04, 157.22, 164.14, 165.34, 167.09. Найдено, %: N 18.55; S 8.66. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{SO}_4$. Вычислено, %: N 18.76; S 8.59.

Синтез соединений 28b,29b,30a,30c,31c. К раствору KOH (0.01 моля) в 10 мл воды при постоянном перемешивании прибавляют соединения **20-23** (0.01 моля) до полного образования соли, затем прибавляют 10 мл ДМФА и при постоянном перемешивании при 0°C медленно добавляют 0.011 моля алкилгалогенида. Перемешивание продолжают еще 30 мин при 0°C, затем 3 ч при комнатной температуре. Раствор упаривают, осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат.

Этил 2-((5-(((6-этоксипиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (28b). Выход 2.5 г (70%), т.пл. 92-93°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.27 (т, 3H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3), 4.05 (с, 2H, SCH_2CO), 4.18 (к, 2H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.48 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3), 4.71 (с, 2H, SCH_2), 6.94 и 7.45 (дд, 2H, $J=9.2$, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 13.62, 14.01, 22.82, 33.45, 61.08, 62.25, 117.49, 128.67, 152.40, 162.68, 162.92, 164.32, 166.42. Найдено, %: N 15.89; S 18.16. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: N 15.72; S 17.96.

Этил 2-((5-(((6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил)тио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (29b). Выход 2.9 г (71%), т.пл. 95-96°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.26 (т, 3H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 2.71 (д, 3H, $J=0.9$, 5- CH_3), 4.06 (с, 2H, SCH_2CO), 4.16 (к, 2H, $J=7.1$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.82 (с, 2H, SCH_2), 6.03 (к, 1H, $J=0.9$, CH), 7.72 и 8.03 (дд, 2H, $J=9.3$, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 13.07, 13.61, 14.32, 22.61, 33.45, 61.07, 109.39, 119.74, 127.73, 140.95, 149.75, 154.50, 155.86, 164.12, 166.39. Найдено, %: N 20.86; S 15.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: N 20.68; S 15.77.

6-((5-(Метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-2-фенилпиридазин-3(2H)-он (30a). Выход 2.5 г (79%), т.пл. 93-95°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.75 (с, 3H, SCH_3), 5.42 (с, 2H, OCH_2), 7.02 и 7.23 (дд, 2H, $J=9.7$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.28-7.68 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: N 17.52; S 10.29. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SO}_3$. Вычислено, %: N 17.71; S 10.13.

Метил 2-((5-(((6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (30с). Выход 1.6 г (44%), т.пл. 75-76⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.75 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (с, 2H, SCH₂), 5.42 (с, 2H, OCH₂), 7.04 и 7.24 (ΔΔ, 2H, J=9.7, CH=CH), 7.29-7.65 (м, 5H, C₆H₅), 7.12 и 7.58 (уш.с, 2H, NH₂). Найдено, %: N 20.07; S 8.78. C₁₆H₁₄N₄SO₅. Вычислено, %: N 19.97; S 8.56.

Метил 2-((5-(((6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)ацетат (31с). Выход 3.7 г (95%), т.пл. 119-120⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.78 (Δ, 3H, J=6.7, CH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (с, 2H, SCH₂), 6.05 (к, 1H, J=6.7, CH), 7.03 и 7.24 (ΔΔ, 2H, J=9.7, CH=CH), 7.29-7.65 (м, 5H, C₆H₅). Найдено, %: N 14.52; S 8.42. C₁₇H₁₆N₄SO₅. Вычислено, %: N 14.43; S 8.25.

ՊԻՐԻԴԱԶԻՆԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԱՎԱՆԴԱԿԱՆ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ ՆԱԽԵՄԱՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻԿՐՈԱԼԻԲԱՅԻՆ ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ ՄԵԹՈԴԻ ՆԵՏ

Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ, Տ. Ա. ԳՈՄԿՅԱՆ, Ա. Վ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ և Ռ. Ս. ՇԱԻՆՈՎԱ

Պիրիդազինի և պիրազոլիլպիրիդազինի հիդրազիդների և ացետոհիդրազիդների հիման վրա իրականացվել է չկոնդենսված և կոնդենսված բի- և տրիցիկլիկ հետերոհամակարգերի նոր կենսաբանորեն ակտիվ ածանցյալների սինթեզը ավանդական եղանակներով և միկրոալիքային (ՄԱ) ճառագայթման ազդեցությամբ տակ: Կատարվել է այդ երկու եղանակների համեմատական վերլուծությունը և գնահատվել է ՄԱ ճառագայթման մեթոդի արդյունավետությունը կախված ռեացիաների պայմաններից:

COMPARISON OF THE CONVENTIONAL METHODS WITH THE PROCEDURE OF MW-IRRADIATION IN THE SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE PYRIDAZINE DERIVATIVES

A. P. YENGOYAN^{1,2}, T. A. GOMKTSYAN¹,
A. V. KARAPETYAN¹ and R. S. SHAINOVA^{1,2}

¹National Agrarian University of Armenia
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

²Armenian-Russian Slavonic University
123, H.Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

E-mail: ayengoyan@mail.ru

The conventional synthesis of novel biologically active derivatives of fused and unfused bicyclic and tricyclic heterosystems based on pyridazine and pyrazolyl-pyridazine hydrazides and acetohydrazides were carried out. The heterocyclization of obtained hydrazides and acetohydrazides afforded a series of nonfused bi- and triheterocyclic systems derivatives and their alkylated products, containing simultaneously pyrazole, pyridazine, 1,3,4-oxadiazole and triazine rings in the same molecule. The synthesis of the same compounds were also realized using eco-friendly MW-assisted procedure to determine the usefulness and the range of application of MW method. A comparative analysis of these two methods and the evaluation of the

effectiveness of MW irradiation method, depending on the reaction conditions were carried out. The synthesized compounds have shown the pronounced plant growth stimulating properties and can be of interest for the search of new plant growth stimulators. From these, eighteen compounds, which activity was higher than 70% compared to indoleacetic acid (IAA), were selected for deeper study and further field trials.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html
- [2] Bondy S.S., Dahl T.C., Oare D.A., Oliyai R.O., Tse W.C, Zia V. / US Patent, 8569487 B2, 2013.
- [3] Стори Р.Э., Филдинг М.Р., Янг Х.В., Блейк Дж., Марлоу Э.Л., Питтам Д.Д., Сео Дж., Лисскатос Дж.П., Уоллес Э., Леонард Дж., Бут Р.Дж. / Патент RU 2500673 C2, 2013.
- [4] Лианг К., Лу Ж. / Патент RU 2526618 C2, 2014.
- [5] Бесвик А., Ваишковиц Б. / Патент RU 2516466, 2014.
- [6] Пароникян Г.М., Акопян Н.Е., Вартамян С.А. / Патент RU 784267, 1996.
- [7] Vicentini Ch., Romagnoli C., Andreotti E., Mares D. // J. Agric. Food Chem., 2007, v. 55, p. 10331.
- [8] Li Y., Zhang H.-Q., Liu J., Yang X.-P., Liu Z.-J. // J. Agric. Food Chem., 2006, v. 54, p. 3636.
- [9] Chen H., Li Z., Han Y. // J. Agric. Food Chem., 2000, v. 48, p. 5312.
- [10] Dai H., Li Y-Q., Du D., Qin X., Zhang X., Yu H-B., Fang J-X. // J. Agric. Food Chem., 2008, v. 56, p. 10805.
- [11] Zou X-J., Jin G-Y., Zhang Z-X. // J. Agric. Food Chem., 2002, v. 50, p. 1451.
- [12] Wu J., Song B., Chen H., Bhadury P., Hu D. // Molecules, 2009, v. 14, p. 3676.
- [13] Hackler R., Arnold W., Dow W., Johnson G., Kaster S. // J. Agric. Food Chem., 1990, v. 38, p. 508.
- [14] Foks H., Wisterowicz K., Miszke A., Broiewicz K., Wisniewska K., Dabrowska-Szponar M. // Heterocycles, 2009, v. 78, p. 961.
- [15] Vicentini Ch., Gucione S., Giurato L., Ciaccio R., Mares D., Forlani G. // J. Agric. Food Chem., 2005, v. 53, p. 3848.
- [16] Waldrep Th., Beck J., Lynch M., Wright F. // J. Agric. Food Chem., 1990, v. 38, p. 541.
- [17] McFadden H., Huppatz J., Couzens M., Kennard C., Lynch E. // Pestic. Sci., 1992, v. 36, p. 247.
- [18] Ohno R., Watanabe A., Nagaoka M., Ueda T., Sakurai H., Hori M., Hirai K. // J. Pestic. Sci., 2004, v. 29, p. 96.
- [19] Siddall Th., Ouse D., Benko Z., Garvin G., Jackson J., McQuiston J., Ricks M., Thibault Th., Turner J., VanHeertum J., Weimer M. // Pest Manag. Sci., 2002, v. 58, p. 1175.
- [20] Finkelstein B., Strock Ch. // Pestic. Sci., 1997, v. 50, p. 324.
- [21] Xu H., Zou X., Zhu Y., Liu B., Tao H., Hu X., Song H., Hu F., Wang Y., Yang H. // Pest Manag. Sci., 2006, v. 62, p. 522.
- [22] Xu H., Hu X-H., Zou X-M., Liu B., Zhu Y-Q., Wang Y., F-Zh Hu., Yang H-Zh. // J. Agric. Food Chem., 2008, v. 56, p. 6567.
- [23] Szilagyi G., Kasztreiner E., Tardos L., Kosa E., Jaszlits L., Cseh G., Kovacs I., Szabo N., Tolnay P., Elek S., Elekes I., Polgari I. / US patent 4224325 A, 1980.
- [24] Szilagyi G., Kasztreiner E., Tardos L., Kosa E., Jaszlits L., Cseh A., Divald, Tolnay P., Elek S., Elekes I., Polgari I. / US patent 4251658 A, 1981.
- [25] Yassin F. // J. Microbiol. Antimicrob., 2010, v. 2, p. 93.

- [26] Ather A., Chaudhry F., Khan M., Ashraf M., Ejaz S. // Asian J. Chem., 2013, v. 25, p. 7743.
- [27] Wang X.C., Quan Z.J., Wang M.G., Li Z. // Chinese Chem. Lett., 2005, v. 16, p. 1027.
- [28] Jain K.S., Bariwal J.B., Kathiravan M.K., Raskar V.K., Wankhede G.S., Londhe N.A., Dighe S.N. // Green Sustain. Chem., 2011, v. 1, p. 36.
- [29] Patel V.M., Desai K.R. // ARKIVOC, 2004, (i), p. 123.
- [30] Phucho I.T., Tumtin S., Nongpiur A., Nongrum R., Nongkhlaw R.L. // J. Chem. Pharm. Res., 2010, v. 2, p. 214.
- [31] Deligeorgiev T., Kaloyanova S., Lesev N., Alajarin R., Vaquero J., Alvarez-Builla J. // Green Sustain. Chem., 2011, v. 1, p. 170.
- [32] Szi1agyi G., Kasztreiner E., Matyus P., Czako K. // Synth Commun., 1981, v. 11, p. 835.
- [33] Bourgeois P., Cantegril R., Chene A., Gelin J., Mortier J., Moyroud // J. Synth Commun., 1993, v. 23, p. 3195.
- [34] Ruso J.S., Nagappan R., Kumaran R. // S.J.Korean Chem. Soc., 2013, v. 57, p. 606.
- [35] Čuček K., Verček B. // ARKIVOC, 2001, (v), p. 79.
- [36] Islam M., Aljaiyash A. // Der Pharm. Lett., 2013, v. 5, p. 27.
- [37] Kozary J., Kasztreiner E., Lazar A., Soti M. // Die Pharmazie, 1983, v. 38, p. 369.
- [38] Guan L-P., Sui X., Deng X-Q., Quan Y-C., Quan Z-S. // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 1746.
- [39] Albright J.D., Moran D.B. Wright W.B., Collins J.B., Beer B., Lippa A.S., Greenblatt E.N. // J. Med. Chem., 1981, v. 24, p. 592.
- [40] Skoumbourdis A.P., ALeclair Ch., Stefan E., Turjanski A.G., Maguire W., Titus S.A., Huang R., Auld D.S., Inglese J., Austin Ch.P., Michnick S.W., Xia M., Thomas C. // J. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, v. 19, p. 3686.
- [41] Carling W.R., Moore K.W., Reeve A.J. / US patent, 6313125 B1, 2001.
- [42] Atack J.R., Wafford K.A., Tye S.J., Cook S.M., Sohal B., Pike A., Sur C., Melillo D., Bristow L., Bromidge F., Ragan I., Kerby J., Street L., Carling R., Castro J.L., Whiting P., Dawson G.R., McKernan R.M. // J. Pharmacol. Exper. Therap., 2006, v. 316, p. 410.
- [43] Ենգոյան Ա., Գոմկյան Տ., Կարապետյան Ա., Հարությունյան Ս. / Մ արվոնագիր №2588A, 2012.
- [44] Ենգոյան Ա., Գոմկյան Տ., Կարապետյան Ա., Հարությունյան Ս. / Մ արվոնագիր №2681A, 2012.
- [45] Ենգոյան Ա., Գոմկյան Տ., Կարապետյան Ա., Հարությունյան Ս. / Մ արվոնագիր №2703A, 2013.
- [46] Dovlatyan V.V., Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Hamazaspian G.S. // Chem. J. Armenia, 2006, v. 59, p. 144.
- [47] Dos Santos Filho J., De Lima J., Leite L. // J. Heterocycl. Chem., 2009, v. 46, p. 722.
- [48] Husain A., Ajmal M. // Acta Pharm., 2009, v. 59, p. 223.
- [49] Kadi A., El-Brollosy N., Al-Deeb O., Habib E., Ibrahim T., El-Emam A. // Eur. J. Med. Chem., 2007, v. 42, p. 235.
- [50] Padmavathi V., Reddy S., Reddy G., Venkatesh B., Padmaja A., // J. Heterocycl. Chem., 2011, v. 48, p. 1197.
- [51] Macae F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S., Boldescu V., Rusu Gh., Shvets N., Dimoglo A., Geronikaki A., Reynolds R. // Bioor. Med. Chem., 2011, v. 19, p. 6792.
- [52] Navarrete-Vázquez G., Molina-Salinas G., Duarte-Fajardo Z., Vargas-Villarreal J., Estrada-Soto S., González-Salazar F., Hernández-Núñez, E., Said-Fernández S. // Bioorg. Med. Chem., 2007, v. 15, p. 5502.
- [53] Liu F., Luo X-Q., Song B-A., Bhadury P., Yang S., Jin L-H., Xue W., Hu D-Y. // Bioorg. Med. Chem., 2008, v. 16, p. 3632.
- [54] Kamble R., Sudha B. // J. Heterocycl. Chem., 2006, v. 43, p. 345.

- [55] Jiang L-L., Tan Y., Zhu X-L., Wang Zh-F., Zuo Y., Chen Q., Xi Z., Yang G-F. // J. Agric. Food Chem., 2010, v. 58, p. 2643.
- [56] Tajik H., Dadras A. // J. Pestic. Sci., 2011, v. 36, p. 27.
- [57] Zou X-J., Lai L-H., Jin G-Y., Zhang Z-X. // J. Agric. Food Chem., 2002, v. 50, p. 3757.
- [58] Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. // Heterocycl. Commun., 2013, v. 19, p. 121.
- [59] Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P. // Heterocycl. Commun., 2013, v. 19, p. 275.
- [60] Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. // Heterocycl. Commun., 2009, v. 20, p. 405.

**ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ
АЗОТ- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

**А. А. АГЕКЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, А. С. АВАКЯН, С. О. ВАРТАНЯН,
Г. Г. МКРЯН, А. Б. САРГСЯН И Р. Э. МАРКАРЯН**

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

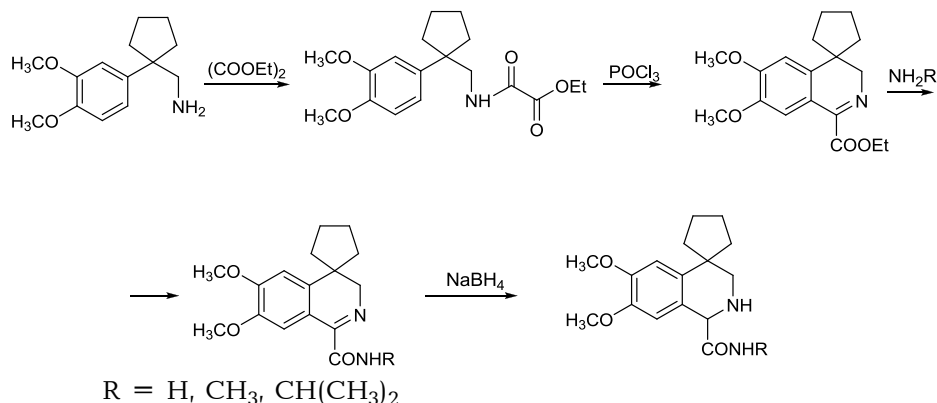
Поступило 31 X 2016

В лаборатории №1 ИТОХ НАН РА на протяжении многих лет ведутся систематические исследования в области функционально замещенных производных азот- и кислородсодержащих гетероциклов, таких, как тетрагидроизохинолин, 1,4-бензодиоксан, изохроман и арилтетрагидропиран. Дизайн и синтез новых соединений, сочетающих в себе наряду с указанными гетероциклическими системами различные фармакофорные фрагменты, основывался на всестороннем и глубоком анализе выявленных при этом определенных закономерностей связи "структура-активность".

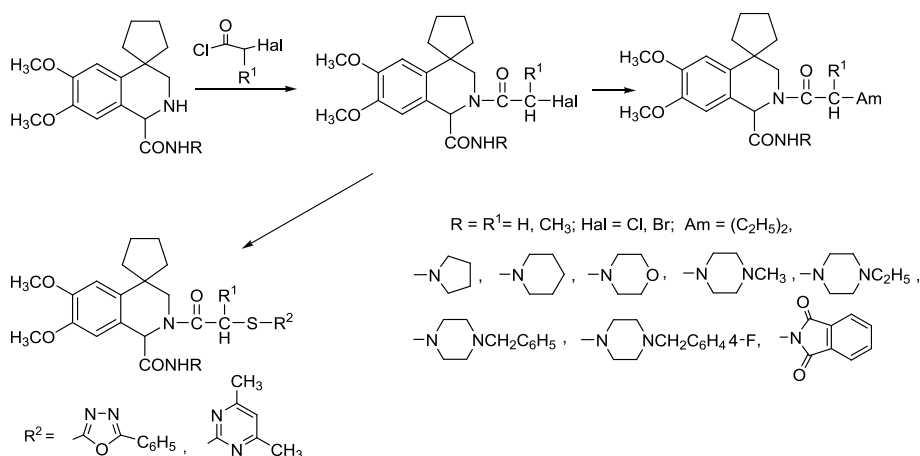
Интерес к вышеуказанным соединениям обусловлен их высокой и разнообразной фармакологической активностью. Среди них обнаружены вещества сердечно-сосудистого действия, спазмолитики (папаверин, но-шпа), аналептики, антикоагулянты, а также антиаритмические, антигликемические, антигипоксические, противосудорожные и противовоспалительные средства [1-8]. С целью выявления новых более эффективных биологически активных веществ в этом ряду нами осуществлены исследования по синтезу разнообразных соединений, содержащих аминокамидные, диамидные, сульфаниламидные и другие функциональные группы.

Синтез замещенных аминокамидных производных тетрагидроизохинолина осуществлен на основе 1-карбоксамидо-6,7-диметокси-4-спиро-

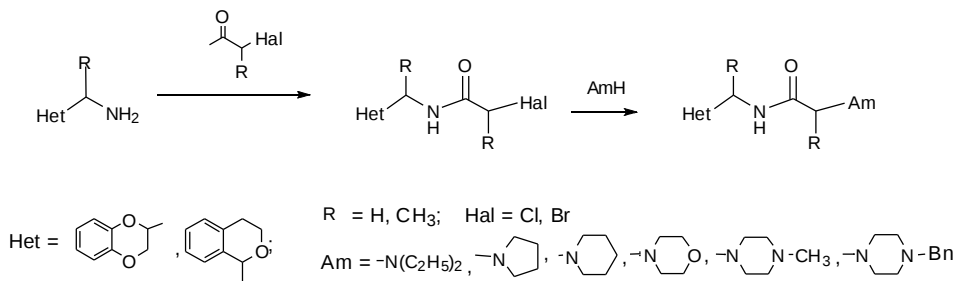
циклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов [9], которые получены взаимодействием 3,4-диметоксифенилциклопентилметиламина с диэтил-оксалатом, последующей циклизацией по Бишлеру-Напиральскому, амидированием сложноэфирной группы и избирательным восстановлением дигидроизохинолиновых соединений до соответствующих тетрагидропроизводных по следующей схеме:



Взаимодействием последних с хлорангидридами хлоруксусной и альфа-бромпропионовой кислот получены галогенамиды, которые действием разнообразных вторичных аминов переведены в целевые аминоксиды. Реакцией тех же галогенамидов с некоторыми гетерилтиолами выделены гетерилсульфанилазамещенные производные тетрагидроизохинолина [10,11].

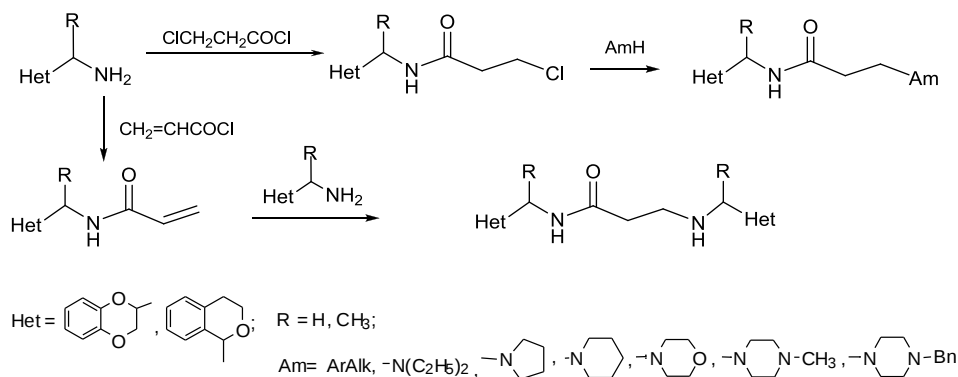


Аналогично на основе кислородсодержащих гетерилалкиламинов — 1,4-бензодиоксан-2-метил-, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил- и изохроман-1-илметиламинов, синтезированы галогенамиды, переведенные в соответствующие целевые аминоксиды [12-15].

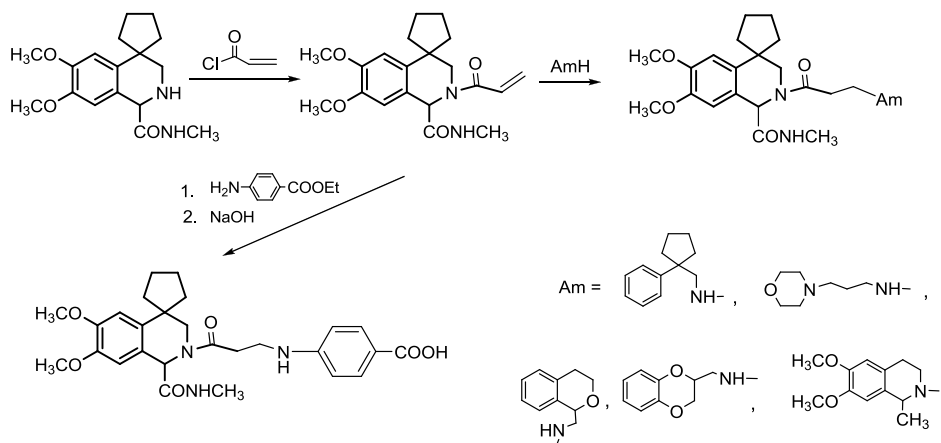


Полученные аминоксидные соединения обладали умеренной антиаритмической активностью, при этом некоторые кислородсодержащие производные проявляли выраженные симпатолитические, антигипоксические и адреномиметические (с замещенным пиперазинильным фрагментом) свойства.

С целью сравнения биологических свойств осуществлен синтез аминоксидных производных, в которых атомы азота несколько удалены друг от друга. Соединения были получены двумя путями: конденсацией гетерилалкиламинов с хлорангидридом хлорпропионовой кислоты с дальнейшим взаимодействием полученных хлорамидов с первичными и вторичными аминами, а также реакцией тех же аминов с хлорангидридом акриловой кислоты с последующим присоединением гетерилалкиламинов по двойной связи синтезированных акриламидов [16].

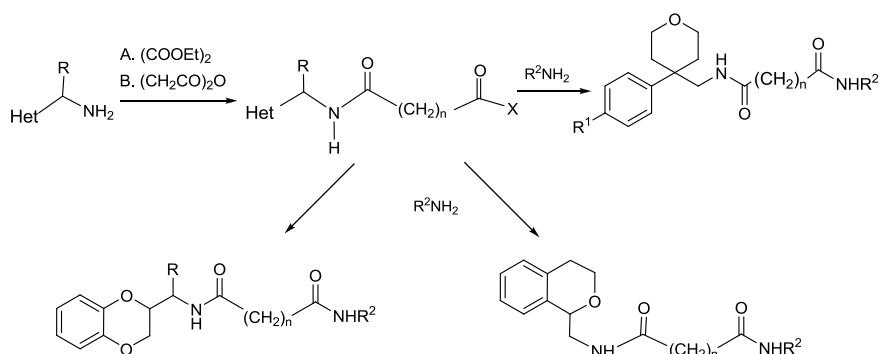


Из 1-N-метилкарбоксамидо-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина также получен акриламид, взаимодействием которого с арил-, арилалки-, гетерилалки- и гетериламинами синтезирован ряд аминоксидов. Соединение этого ряда с карбэтоксильной группой, выделенное в результате реакции акриламида с анестезином, далее гидролизовано до соответствующей аминоксидной кислоты.



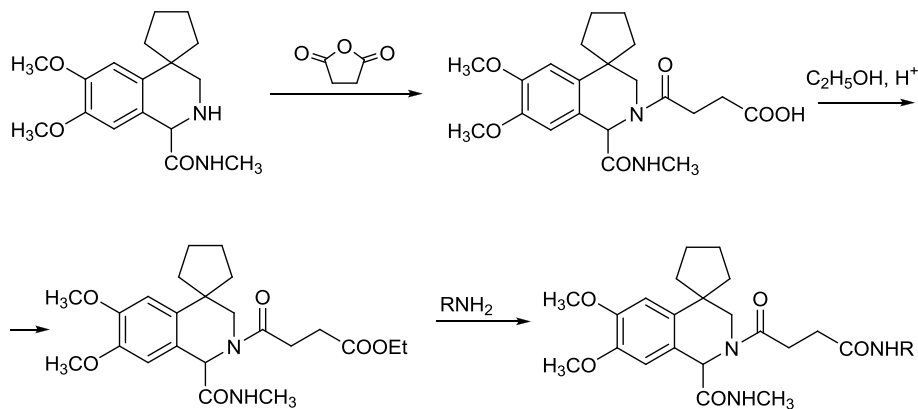
В результате фармакологических исследований установлено, что замещенные аминопропионамиды также проявили умеренную активность в отношении к симпато-адреналовой системы.

Продолжая исследования, мы обратились к другому, близкому по строению, классу органических соединений, а именно, к симметричным и несимметричным диамидам дикарбоновых кислот, которые, как известно, также обладают широким спектром фармакологического действия [17]. В частности, нами синтезированы диамиды щавелевой и янтарной кислот. В первом случае (А) взаимодействием гетерилалкиламинов с диэтилоксалатом получены амидоэферы, которые реакцией с разнообразными аминами переведены в целевые диамиды щавелевой кислоты. При синтезе (В) диамидов янтарной кислоты те же гетерилалкиламины вводились в реакцию с янтарным ангидридом. Сплавлением полученных в результате амидокислот с аминами были выделены целевые диамиды янтарной кислоты [18-21].



$n = 0.2$; $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{OCH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, 1,4\text{-бензодиоксан-2-метил}, 1\text{-(1,4-бензодиоксан-2-ил)} \text{ этил}, \text{изохроман-1-метил}, \text{замещенные арилы}, \text{арилциклоалканметил}, \text{морфолил}, \text{пиперидил}, \text{пирролинил}.$

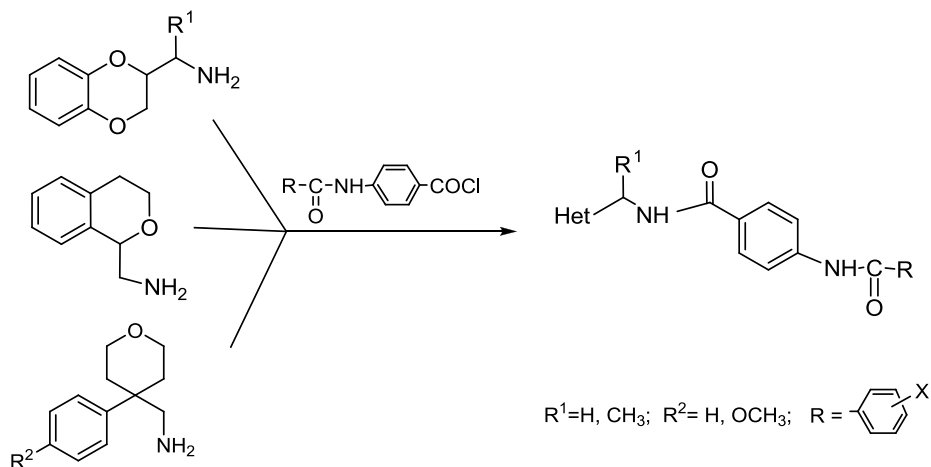
Диамидные производные синтезированы также в ряду тетрагидро-изохинолина. Взаимодействием карбоксамидотетрагидроизохинолина с янтарным ангидридом получена замещенная амидоянтарная кислота, но поскольку реакция сплавления последней с различными аминами сопровождалась разложением, целевые диамиды янтарной кислоты получены через ее этиловый эфир.



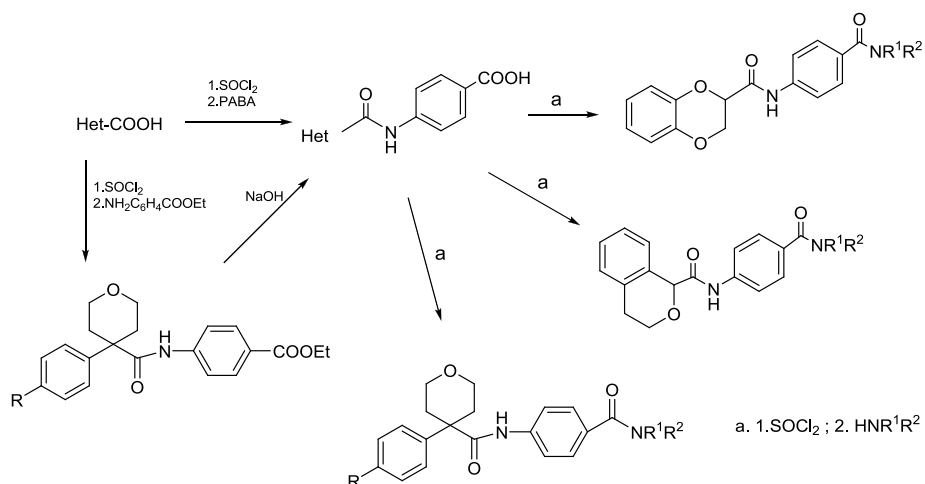
R = алкил

Изучение фармакологических свойств показало, что почти все диамиды обладали антигипоксическими свойствами, не уступая по активности известным лекарственным средствам (ноотропил, кавинтон, ди-азепам). Соединения, сочетающие бензодиоксанный остаток с изохроманильным и толуильным радикалами, проявили выраженную антиаритмическую активность.

Круг целенаправленно синтезируемых диамидных производных 1,4-бензодиоксана, изохромана и арилтетрагидропирана был нами несколько расширен. В частности, между двумя атомами азота вместо алкильного фрагмента был введен арильный, при этом наличие в молекуле по сути фармакофорного остатка n -аминобензойной кислоты (РАВА) не могло не повлиять на биологические свойства соединений. Конденсацией вышеприведенных гетерилалкиламинов с хлорангидами 4-ациламинобензойных кислот, которые в свою очередь были получены взаимодействием n -аминобензойной кислоты с различными хлорангидами замещенных бензойных кислот, синтезированы соответствующие диамиды [22, 23].



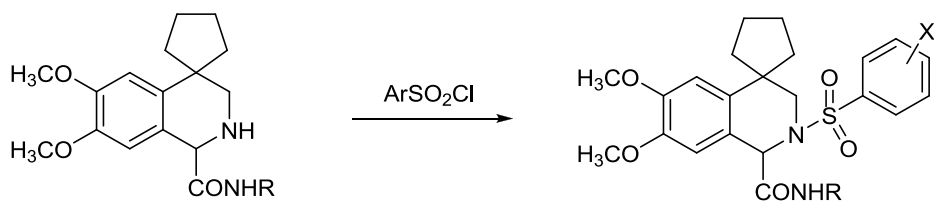
Диамины аналогичного строения получены также на основе 1,4-бензодиоксан-2-, изохроман-1- и 4-арилтетрагидропиран-4-карбоновых кислот по следующей схеме: сначала были получены их хлорангидриды, затем в присутствии пиридина проведена конденсация с *n*-аминобензойной кислотой, в результате которой выделены амидокислоты. В случае 4-арилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты эта реакция сопровождается смолообразованием, поэтому был разработан другой путь перехода к амидокислоте через ее этиловый эфир. Взаимодействием хлорангидридов полученных амидокислот с различными аминами синтезированы целевые несимметричные диамины [23, 24].



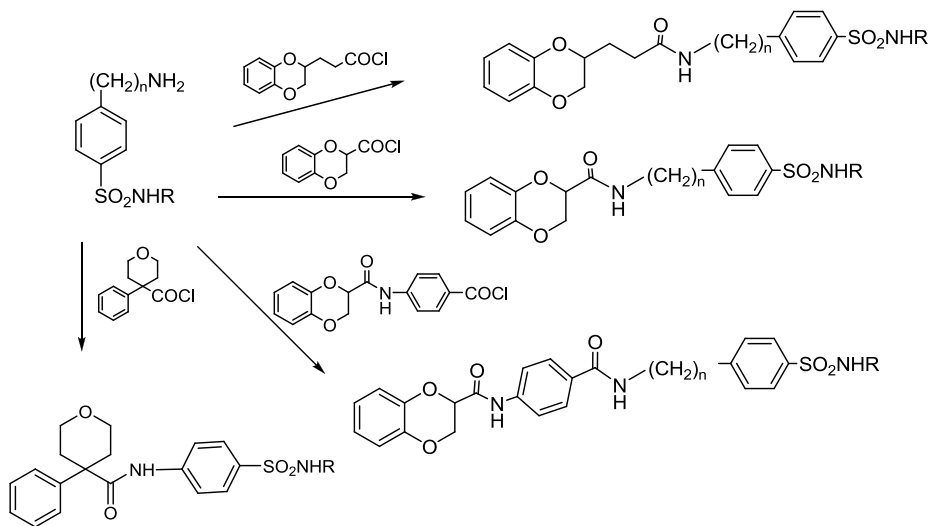
$R_1R_2 =$ алкил-, арил-, арилкал-, гетерил-, гетерилалкил-

Для сравнения фармакологических свойств был осуществлен переход к соединениям, содержащим сульфогруппы у арильного радикала, в частности, синтезирован ряд сульфаниламидных производных тетрагидроизохинолина по реакции 1-карбоксамидо-6,7-диметокси-4-спироцик-

лопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с замещенными арилсульфохлоридами.



Нами был предпринят также синтез различных рядов диамидов, включающих в свою структуру, наряду с 1,4-бензодиоксановым и арилтетрагидропирановым ядром, фармакофорные фрагменты известных противовоспалительных средств – стрептоцида, норсульфазола, сульфадимезина, сульфацила. Взаимодействием хлорангидридов 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой, 1,4-бензодиоксан-2- и 4-фенилтетрагидропиран-карбоновых кислот, а также N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоамида с N-замещенными 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидами получены новые сульфаниламидные производные [25, 26].

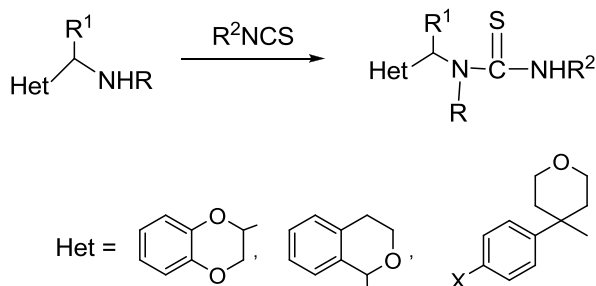


$n = 0,2$; $R = \text{H}$, 4,6-диметилпиримидин-2-ил, тиазол-2-ил, пиридин-2-ил, ацетил, бензоил.

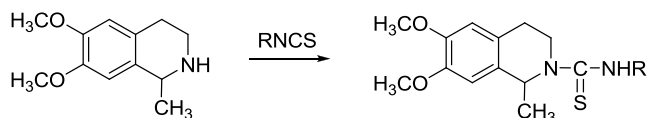
Изучение антибактериальной активности синтезированных сульфаниламидных производных показало, что все соединения проявляют умеренную антибактериальную активность, избирательно подавляя рост только грамотрицательных микробов.

Поскольку известно, что производные тиомочевины с разнообразными заместителями у атомов азота обладают антивирусными, противоопухолевыми, гипогликемическими, антитуберкулезными и др. свойствами [27, 28], нами осуществлен целенаправленный синтез большого ря-

да новых дизащенных производных тиомочевины, включающих 1,4-бензодиоксанный, изохроманный и арилтетрагидропирановые фрагменты [29]. Для этого фенил-, бензил- и бензоилизотиоцианаты введены во взаимодействие с 1,4-бензодиоксан-2-алкил-, 1-изохроманил- и арилтетрагидропиранилметиламинами.



В поисках биологически активных веществ синтезированы также соединения, в которых один из атомов азота тиомочевинного фрагмента является гетероатомом тетрагидроизохинолинового кольца, что обеспечивает определенную жесткость конфигурации молекулы [29]. Указанные соединения получены на основе 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина действием замещенных изотиоцианатов.



Фармакологические исследования показали, что лишь некоторые производные несимметричных дизащенных тиомочевин проявили слабую избирательную активность в отношении грамположительных стафилококков.

Обобщая, следует отметить, что в ходе исследований нами были разработаны оптимальные методы синтеза целого ряда новых, разнообразных производных в ряду тетрагидроизохинолина и кислородсодержащих гетероциклов — 1,4-бензодиоксана, изохромана и арилтетрагидропирана. Изучение связи "структура-активность" показало, что полученные соединения могут представить интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

**ՈՐՈՇ ԱՁՈՏ- ԵՎ ԹԹՎԱԾԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ
ԴԻԶԱՅՆԸ ԵՎ ՄԻՆԹԶԸ**

**Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ,
Գ. Գ. ՄԿՐՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

Ներկայացված աշխատանքում ամփոփված են վերջին տարիների ՆՕԲԻ թիվ 1 լաբորատորիայում իրականացված ուսումնասիրությունների արդյունքները: Հետազոտվել են 1-կարբոքսամիդո-6,7-դիմեթօքսի-4-սպիրոցիկլոպենտան-1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլինի, 1,4-բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլ-, 1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)էթիլ-, իզոքրոման-1-իլ-և արիլտետրահիդրոպիրանմեթիլամինների հիման վրա համապատասխան ամինապիկիլ-ամիդների, թրթնջկաթթվի և սաթաթթվի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամիդների, ինչպես նաև թրիտիզանյութի երկտեղակալված ածանցյալների սինթեզի ուղիները: Վերոհիշյալ ամինների և համապատասխան թթուների հիման վրա ստացվել են նշված շարքի պ-ամինոբենզոական թթվի ֆրագմենտ պարունակող դիամիդներ: Սուլֆանիլամիդային խմբեր պարունակող ամինների և 1,4-բենզոդիօքսան-2-պրոպիոնաթթվի, 1,4-բենզոդիօքսան-2-և արիլտետրահիդրոպիրանկարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են բազմազան սուլֆանիլամիդային ածանցյալներ: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունները:

**DESIGN AND SYNTHESIS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED
DERIVATIVES OF SOME NITROGEN- AND OXYGEN-CONTAINING
HETEROCYCLES**

**A. A. AGHEKYAN, Zh. S. ARUSTAMYAN, A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN,
G. G. MKRYAN, A. B. SARGSYAN and R. E. MARKARYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutian Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: aaghekyan@mail.ru

The present work reports on investigations in the field of functionally substituted derivatives of some of N- and O-containing heterocycles such as tetrahydroisoquinoline, 1,4-benzodioxane, isochromane and aryltetrahydropyrane carried out for many years in the №1 laboratory of the Institute of Fine Organic Chemistry.

It is known that the compounds with the above-mentioned heterocycles possess a broad range of biological actions, depending on the nature of substituents. In this work we describe various roads for the synthesis of a series of different substituted derivatives of N- and O-containing heterocycles.

By interaction of 1-carboxamido-6,7-dimethoxy-4-spirocyclopentane-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, 1,4-benzodioxan-2-methyl-, 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethyl-, isochromane-1-methyl- and 4-aryltetrahydropyran-4-methylamines with the chloroacetic- and 2-bromopropionic chlorides the chloramides have been synthesized. The latters on action of different amines (diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, N-alkyl- and N-benzylpiperazines) were converted into various aminoamides. Analogously, from titles heterylalkylamines and 3-chloropropionic chloride the 3-

chloropropionamides were obtained. Then these compounds were subjected to condensation with secondary amines and a new series of aminopropionamides were separated. By interaction of N- and O-containing heterocyclic aminoderivatives with acrylchloride the corresponding acrylamides were synthesized. The latter by addition reaction with heteryl-, arylalkyl- and heterylalkylamines afforded the aminopropionamides. Reaction of halogenamides with heterocyclic thiols afforded the appropriate heterylsulfanylacetyl derivatives.

On the basis of the above-mentioned amines and diethyloxalate and succinic anhydride amido ethers and amido acids were synthesized. From them a series of new symmetric and asymmetric oxaly- and succin diamides were isolated.

From some O-containing heterylalkylamines (1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethyl-, 1,4-benzodioxan-2-, isochromane-1- and 4-aryltetrahydropyran-4-methylamines) and 4-acylaminobenzoic chloride the amido acids with p-aminobenzoic acid fragment were synthesized. Interaction of their chlorides with various amines gave corresponding bisamides. Analogous bisamides were also obtained from some O-containing heterylcarboxylic acids.

By interaction of substituted 4-amino- and 4-aminoethylbenzolsulfamides with chlorides of N-(4-carboxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamide, 1,4-benzodioxan-2-propionic, 1,4-benzodioxan-2- and 4-aryltetrahydropyran-4-carboxylic acids appropriate new sulfanylamide derivatives were obtained. The reaction of some of the indicated heterylalkylamines with substituted isothiocyanates were investigated. As a result new disubstituted derivatives of thiourea were isolated.

The structures of all synthesized compounds have been established by IR and ^1H NMR methods.

The antiarhythmic, sympato- and adrenolytic, antihypoxic, antibacterial properties of the obtained compounds have been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ivanov I., Nikolova S., Alajov D., Stefanova I., Zagorchev P.* // *Molecules*, 2011, v. 16, p. 7019.
- [2] *Сырнятов Б.Я., Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Исмаилов Н.Г., Арапов К.А., Минова О.Н.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2006, №7, с.18.
- [3] *Kubota H., Watanabe T., Kakefuda A., Masuda N., Wada K., Ishii K., Sakamoto S., Tsukamoto S.* // *Bioorg.Med.Chem.*, 2004, v.12, p.1265.
- [4] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Маркарян Э.А.* // *Хим.-фарм. ж.*, 1988, №8, с. 925
- [5] *Маркарян Э. А., Самодурова А. Г.* // *Успехи химии*, 1989, т. 58, вып. 5, с. 812.
- [6] The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2011, WHO.
- [7] *de Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J. M., Lorenzo J.G.F., de Athayde-Filho P.F.* // *Molekules*, 2012, v. 17, p.10192.
- [8] *Дьяченко В. И., Семенов В. В.* // *Известия РАН, Сер. хим.*, 2010, №4, с.851.
- [9] *Агемян А.А., Аракелян Е.А., Паносян Г.А., Хачатрян А.Г., Маркарян Э.А.* // *ХГС*, 2009, №9, с. 1338.
- [10] *Агемян А.А., Мкрян Г.Г., Маркарян Э.А.* // *ЖОрХ*, 2013, т. 49(11), с.1651.
- [11] *Агемян А.А., Паносян Г.А.* // *ЖОрХ*, 2016, т. 52(5), с. 702.
- [12] *Авакян А.С., Саркисян А.Б., Вартамян С.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г.* // *Глобус науки*, 2009, №8, с. 47.

- [13] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 297.
- [14] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Норавян О.С., Ширинян Э.А., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 372.
- [15] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Цатинян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 479.
- [16] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Ширинян Э.А.* // Вестник медицинского института им. Меграбяна, 2006, т. 2, с.16.
- [17] *Козьминых В.О.* // Хим.-фарм. ж., 2006, №1, с. 9.
- [18] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саркисян А.Б., Маркарян Э.А., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А., Хачатрян А. Г.* // Вестник МАНЭБ, 2005, т.10, №6, с. 198.
- [19] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №1, с.111.
- [20] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минасян Н.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №3, с.332.
- [21] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р. Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №2, с.215.
- [22] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Цатинян А.С., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2011, т.64, №3, с.381.
- [23] *Агемян А.А., Мкрян Г.Г.* // ЖОХ, 2015, т.85, №5, с.760.
- [24] *Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О.* // ЖОрХ, 2012, т.48, №7, с. 976.
- [25] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Минасян Н.С.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с.92.
- [26] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В.* // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №2-3, с. 270.
- [27] *Кулаков И.В., Никитина О.С., Фисюк А.С., Гончаров Д.С., Шульган З.Т., Гуляев А.Е.* // ХГС, 2014, т.50, №5, с.729.
- [28] *Semwal A., Nigam A., Singh D.C.P.* // International Journal of Drug Design and Discovery, 2011, v.2, №4, p.654.
- [29] *Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Агемян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В.* // Хим. ж. Армении, 2015, т.68, №2, с.251.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА
НОВЫХ АМИДОВ НА ОСНОВЕ
4-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРОПИРАН-4-МЕТИЛАМИНА**

**Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, А. А. АГЕКЯН¹, Р. Е. МУРАДЯН¹,
Т. О. АСАТРЯН¹ и Н. С. МИНАСЯН²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

²Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

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

Поступило 1 X 2016

Конденсацией 4-арил-6-бром-хроман-2-онов с 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламином синтезированы замещённые диарил-*N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамиды, а реакцией амина с хлорангидридами бензофуранкарбоновой и замещённых бензойных кислот получены соответствующие *N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]замещённые карбоксамиды.

Взаимодействием 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламина с янтарным ангидридом синтезирован моноамид янтарной кислоты, конденсация которого с замещёнными арилциклоалкилметиламинами, а также с 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламином привела к соответствующим симметричным и несимметричным диамидам янтарной кислоты.

Изучена антиаритмическая активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14.

Среди биологически активных веществ немалое место принадлежит гетероциклическим и ароматическим соединениям, содержащим в своей структуре амидный фрагмент в сочетании с другими функциональными группами [1-5]. Известно также, что амиды и диамиды карбоновых кислот проявляют высокую фармакологическую активность [6].

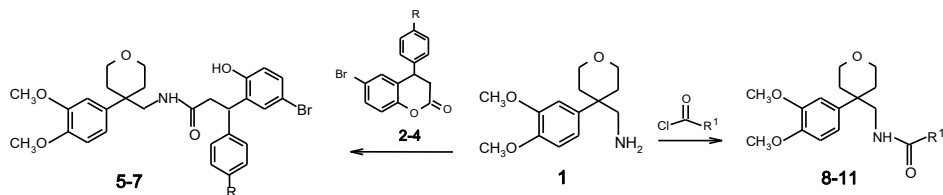
Ранее нами были синтезированы амиды, диамиды и аминоксиды, аминная часть которых представлена такими аминами, как 1-(3,4-диме-

токсифенил)циклоалкан-1-метиламины [7,8] и 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламин [9].

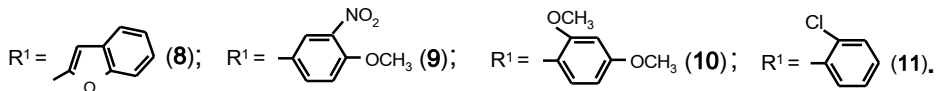
В продолжение предыдущих исследований настоящая работа посвящена синтезу различных амидов на основе 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламина (**1**) [10]. При этом амиды получены как реакцией амина **1** с хлорангидридами кислот, так и раскрытием циклов хроманонов и янтарного ангидрида.

Так, реакцией амина **1** с замещенными 4-арил-6-бром-хроман-2-онами (**2-4**) [11-13] синтезированы диарил-*N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамиды (**5-7**), в которых, наряду с атомом брома и гидроксильной группой в одном из ароматических колец, заместителями являются также атомы брома, фтора или метоксильная группа во втором кольце.

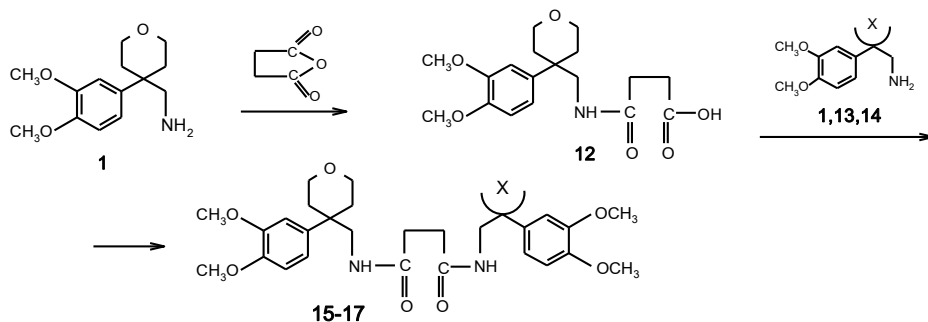
Конденсацией амина **1** с хлорангидридами бензофуранкарбоновой и замещенных бензойных кислот получены *N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]замещенные карбоксамиды (**8-11**) с выходами порядка 70-90%.



$R = \text{Br}$ (**2,5**); $R = \text{F}$ (**3,6**); $R = \text{OCH}_3$ (**4,7**).



Для перехода к диамидам янтарной кислоты осуществлено взаимодействие янтарного ангидрида с амином **1**, приведшее к 4-*N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метиламидо]янтарной кислоте (**12**), которая может быть использована для получения как симметричных, так и смешанных диамидов дикарбоновых кислот. Разработаны оптимальные условия получения целевых диамидов **15-17** сплавлением кислоты **12** с аминами **1,13,14** при температуре 140-160°C.



$X = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**1,15**); $X = (\text{CH}_2)_4$ (**13,16**); $X = (\text{CH}_2)_5$ (**14,17**).

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

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

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на "Varian Mercury-300" в DMSO- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол — ацетон, 3:1. Проявитель — пары йода.

4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламин (1) получен по [10].

4-Арил-6-бром-хроман-2-оны (2-4) получены по [11-13].

1-(3,4-Диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламины (13,14) получены по [7,8].

Общая методика получения замещенных диарилпропанамидов 5-7. Смесь 1.00 г (0.004 моля) амина **1** и 0.004 моля соответствующего хромона **2-4** в 80 мл абс. бензола кипятят 12 ч. Остаток после отгонки бензо-

ла кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (1:1).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)-N-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамид (5). Выход 73%, т.пл. 171-172°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 54.83; Н 4.78; Br 25.03; N 2.07. $C_{29}H_{31}Br_2NO_5$. Вычислено, %: С 54.98; Н 4.90; Br 25.28; N 2.21. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.47-1.63 (м, 2H, CH₂) и 1.67-1.80 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.70 (дд, 1H, $J_1 = 14.3$, $J_2 = 7.6$) и 2.75 (дд, 1H, $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.5$, CH₂CH); 3.17 (дд, 1H, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 6.2$) и 3.22 (дд, 1H, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 6.5$, NCH₂); 3.30-3.42 (м, 2H, OCH₂) и 3.53-3.67 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 4.68 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 7.6$, CH₂CH); 6.60 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.3$, =CH); 6.71 (д, 1H, $J = 8.6$, =CH); 6.75 (д, 1H, $J = 2.3$, =CH); 6.82 (д, 1H, $J = 8.5$, =CH); 6.92 (дд, 1H, $J_1 = 6.5$, $J_2 = 6.2$, NH); 7.05 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.5$, =CH); 7.12 (д, 1H, $J = 2.5$, =CH); 7.18-7.22 (м, 2H, =CH); 7.30-7.38 (м, 2H, =CH); 9.55 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамид (6). Выход 75%, т.пл. 166-167°C, R_f 0.43. Найдено, %: С 60.67; Н 5.28; Br 13.71; N 2.35. $C_{29}H_{31}BrFNO_5$. Вычислено, %: С 60.84; Н 5.46; Br 13.96; N 2.45. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3342 (NH); 1630 (C=O); 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.49-1.62 (м, 2H, CH₂) и 1.66-1.79 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.2$, $J_2 = 7.6$) и 2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.2$, $J_2 = 8.4$, CH₂CH); 3.18 (дд, 1H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 6.1$) и 3.23 (дд, 1H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 6.3$, NCH₂); 3.31-3.41 (м, 2H, OCH₂) и 3.54-3.64 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 4.73 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 7.6$, CH₂CH); 6.62 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.2$, =CH); 6.70 (д, 1H, $J = 8.5$, =CH); 6.73 (д, 1H, $J = 2.2$, =CH); 6.81 (д, 1H, $J = 8.4$, =CH); 6.88-6.98 (м, 3H, =CH и NH); 7.04 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, =CH); 7.16 (д, 1H, $J = 2.5$, =CH); 7.19-7.26 (м, 2H, =CH); 9.52 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-N-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамид (7). Выход 71%, т.пл. 192-193°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 61.37; Н 5.68; Br 13.57; N 2.31. $C_{30}H_{34}BrNO_6$. Вычислено, %: С 61.54; Н 5.82; Br 13.71; N 2.40. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.48-1.60 (м, 2H, CH₂) и 1.64-1.77 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.69 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 7.7$) и 2.74 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.4$, CH₂CH); 3.16 (дд, 1H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 6.3$) и 3.24 (дд, 1H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 6.4$, NCH₂); 3.30-3.40 (м, 2H, OCH₂) и 3.53-3.63 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.74 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 4.69 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 7.7$, CH₂CH); 6.59-6.83 (м, 6H, =CH); 6.89 (дд, 1H, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 6.3$, NH); 7.03 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.5$, =CH); 7.09-7.15 (м, 3H, =CH); 9.32 (ш.с, 1H, OH).

Общая методика получения амидов 8-11. К раствору 1.0 г (0.004 моля) амина **1** и 0.32 г (0.004 моля) безводного пиридина в 80 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании раствор 0.004 моля хлорангидрида

соответствующей кислоты в 60 мл абс. бензола. Кипятят при перемешивании 6 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 5% раствор соляной кислоты до pH 2. Отделяют слои, бензольный слой промывают 50 мл воды, затем 5 % раствором NaOH и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из эфира.

N-[(4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]бензофуран-2-карбоксамид (8). Выход 73%, т.пл. 138-139⁰C, R_f 0.50. Найдено, %: C 69.71; H 6.09; N 3.22. C₂₃H₂₅NO₅. Вычислено, %: C 69.87; H 6.33; N 3.54. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.85-1.95 (м, 2H, CH₂) и 2.00-2.09 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.43-3.52 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.49 (д, 2H, J = 6.6, NCH₂); 3.70-3.79 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.85-6.89 (м, 3H, C₆H₃); 7.22-7.28 (м, 1H, =CH); 7.34-7.40 (м, 2H, =CH); 7.41 (ш.с, 1H, NH); 7.47-7.51 (м, 1H, =CH); 7.64-7.68 (м, 1H, =CH).

N-[(4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]-4-метокси-3-нитробензамид (9). Выход 84%, т.пл. 131-132⁰C, R_f 0.48. Найдено, %: C 61.26; H 5.93; N 6.27. C₂₂H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: C 61.40; H 6.05; N 6.51. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.83-1.94 (м, 2H, CH₂) и 1.97-2.07 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.42-3.49 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.43 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); 3.69-3.78 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.01 (с, 3H, OCH₃); 6.81-6.86 (м, 3H, C₆H₃); 7.28 (д, 1H, J = 8.9, H(3)), 8.03 (дд, 1H, J₁ = 8.9, J₂ = 2.3, H(2)) и 8.27 (д, 1H, J = 2.3, H(6), C₆H₃CO); 7.92 (уш.т, 1H, J = 6.4, NH).

N-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-2,4-диметоксибензамид (10). Выход 88%, т.пл. 118-120⁰C, R_f 0.42. Найдено, %: C 66.43; H 6.77; N 3.09. C₂₃H₂₉NO₆. Вычислено, %: C 66.55; H 6.98; N 3.37. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3330 (NH); 1645 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.87-1.98 (м, 2H, CH₂) и 2.03-2.12 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.41-3.48 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.43 (д, 2H, J = 6.6, NCH₂); 3.65-3.76 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 4.00 (с, 3H, OCH₃); 4.03 (с, 3H, OCH₃); 6.85-6.92 (м, 3H, C₆H₃); 7.32-7.40 (м, 2H) и 7.73 (д, 1H, J = 8.6, C₆H₃CO); 7.94 (уш.т, 1H, J = 6.6, NH).

N-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-2-хлорбензамид (11). Выход 76%, т.пл. 129-130⁰C, R_f 0.53. Найдено, %: C 64.45; H 5.92; Cl 9.01; N 3.43. C₂₁H₂₄ClNO₄. Вычислено, %: C 64.70; H 6.11; Cl 9.11; N 3.59. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.85-1.95 (м, 2H, CH₂) и 1.98-2.08 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.42-3.49 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.47 (д, 2H, J = 6.5, NCH₂); 3.65-3.77 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.87-6.93 (м, 3H, C₆H₃); 7.25-7.32 (м, 1H, =CH); 7.37-7.43 (м, 1H, =CH); 7.47 (уш.т, 1H, J = 6.5, NH); 7.51-7.55 (м, 1H, =CH); 7.65-7.68 (м, 1H, =CH).

4-N-[(4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метиламидо]янтарная кислота (12). К раствору 7.5 г (0.03 моля) амина **1** в 10 мл этилацетата

прибавляют при встряхивании 3.0 г (0.03 моля) янтарного ангидрида. Реакционная смесь разогревается и масса становится гомогенной. После нагревания в течение 30 мин при 40-60⁰С к реакционной массе приливают 100 мл гексана, растирают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из эфира. Выход 68%, т.пл. 143-145⁰С, R_f 0.43. Найдено, %: С 61.29; Н 3.72; N 6.93. C₁₈H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 61.54; Н 3.99; N 7.12. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3351 (NH); 2710-2730 (COOH); 1729 (C=O); 1623 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.74-1.85 (м, 2H, CH₂) и 1.83-1.98 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.22-2.29 (м, 2H, COCH₂); 2.38-2.44 (м, 2H, COCH₂); 3.26 (д, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.40-3.49 (м, 2H, OCH₂) и 3.65-3.73 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.73-6.82 (м, 4H, C₆H₃ и NH); 11.70 (ш, 1H, COOH).

Общая методика получения 1,4-диамидов янтарной кислоты 15-17. Смесь 0.7 г (0.002 моля) амидокислоты **12** и 0.002 моля соответствующего амина нагревают 1 ч при 140-160⁰С до образования гомогенной массы. Затем приливают 50 мл бензола и бензольный раствор промывают 10% раствором NaOH (30 мл), затем водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из этанола.

N¹,N⁴-Бис[(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]сукцинамид (15). Выход 65%, т.пл. 134-135⁰С, R_f 0.45. Найдено, %: С 65.69; Н 7.48; N 4.58. C₃₂H₄₄N₂O₈. Вычислено, %: С 65.73; Н 7.59; N 4.79. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.70-1.78 (м, 4H, 2CH₂) и 1.89-2.05 (м, 4H, 2CH₂, C₅H₈O); 2.24 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.21 (д, 2H, J = 6.2, NCH₂); 3.25 (д, 2H, J = 6.2, NCH₂); 3.43-3.49 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.68-3.73 (м, 4H, 2OCH₂, C₅H₈O); 3.77 (с, 6H, 2OCH₃); 3.81 (с, 6H, 2OCH₃); 6.71-6.76 (м, 4H) и 6.80-6.91 (м, 2H, 2C₆H₃); 6.98 (уш.т, 1H, J = 6.2, NH); 7.12 (уш.т, 1H, J = 6.2, NH).

N¹-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-N⁴-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]сукцинамид (16). Выход 64%, т.пл. 118-120⁰С, R_f 0.43. Найдено, %: С 67.38; Н 7.61; N 4.75. C₃₂H₄₄N₂O₇. Вычислено, %: С 67.61; Н 7.75; N 4.93. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-2.02 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 2.20 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.21 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); 3.28 (д, 2H, J = 6.8, NCH₂); 3.40 (ддд, 2H, J₁ = 11.4, J₂ = 9.1, J₃ = 2.6, OCH₂) и 3.68 (ддд, 2H, J₁ = 11.4, J₂ = 5.2, J₃ = 3.7, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 6H, 2OCH₃); 3.81 (с, 6H, 2OCH₃); 6.69-6.80 (м, 4H) и 6.82-6.90 (м, 2H, 2C₆H₃); 6.98 (уш.т, 1H, J = 6.4, NH); 7.06 (уш.т, 1H, J = 6.8, NH).

N¹-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-N⁴-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]сукцинамид (17). Выход 78%, т.пл. 98-100⁰С, R_f 0.44. Найдено, %: С 67.92; Н 7.69; N 4.65. C₃₃H₄₆N₂O₇. Вычислено, %: С 68.04; Н 7.90; N 4.81. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.24-1.38 (м,

3H), 1.46-1.62 (м, 5H), и 2.00-2.11 (м, 2H, C₆H₁₀); 1.82 (ΔΔΔ, 2H, J₁ = 13.6, J₂ = 9.0, J₃ = 3.5, CH₂) и 1.99 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.19 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.12 (Δ, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.23 (Δ, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.40 (м, 2H, OCH₂) и 3.70 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 3.82 (с, 6H, 2OCH₃); 6.73-6.79 (м, 4H) и 6.84-6.98 (м, 2H, 2C₆H₃); 7.04 (γш.т, 1H, J = 6.3, NH); 7.13 (γш.т, 1H, J = 6.3, NH).

4-(3,4-ԴԻՄԵՌՕԶՄԻՖԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱՏԻԴՐՈՊԻՐԱՆ-4-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ՄԻ ՇԱՐՔ ՆՈՐ ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱԱՌՈՒԹՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ,
Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ

4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի փոխազդեցությունը 4-արիլ-6-բրոմ-քրոման-2-ոնների հետ սինթեզված են տեղակալված դիարիլ-N-[(4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ)մեթիլ]պրոպանամիդներ, իսկ նույն ամինի ռեակցիայով բենզոֆուրանի արբոնաթթվի և տեղակալված բենզոական թթուների քլորանհիդրիդների հետ ստացված են համապատասխան N-[(4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ)մեթիլ] տեղակալված կարբօքսամիդներ:

Վերահիշյալ ամինի փոխազդեցությամբ սաթաթթվի անհիդրիդի հետ սինթեզված է սաթաթթվի մոնոամիդ, որի կոնդենսացումը տեղակալված արիլցիկլոպրիլմեթիլամինների, ինչպես նաև 4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի հետ բերում է սաթաթթվի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամիդների:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի հակառիթմիկ ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW AMIDES OF THE 4-(3,4-DIMETOXYPHENYL)TETRAHYDROPYRAH-4-METYLAMINE

Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹, A. A. AGHEKYAN¹,
R. E. MURADYAN¹, T. H. ASATRYAN¹ and N. S. MINASYAN²

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

¹A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

² Molecule Structure Research Centre

26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: nanraifoc54@mail.ru

² Molecule Structure Research Center NAS RA

By condensation of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methylamine with 4-aryl-6-bromochroman-2-ones the corresponding diaryl-N-[(4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl)]methylpropanamides are synthesized, and by reaction of the above-mentioned amine with benzofurane carboxylic and substituted benzoic acid chlorides in benzene in the presence of anhydrous pyridine the N-[(4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl)]methylsubstituted carboxamides are synthesized.

By interaction of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methylamine with succinic acid anhydride the monoamide of succinic acid has been obtained. By

condensation of the synthesized monoamide with substituted arylcycloalkylmethylamines and with the 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methylamine the symmetric and asymmetric diamides of succinic acid have been resulted.

The antiarrhythmic activity of the synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бояришинов В.Д., Михалев А.И., Юшкова Т.А., Коньшина Т.А., Ухов С.В. // Фундаментальные исследования, 2015, №2, с.1715.
- [2] Курбатов Е.Р., Чупина Т.А., Коркодинова Л.М., Котегов В.П., Власова Н.А., Визгунова О.Л. // Хим.-фарм. ж., 2014, т. 48, №10, с.37.
- [3] Коньшин М.Е., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И., Нейфельд П.Г., Фешин В.П., Шуров С.Н., Одегова Т.Ф. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №9, с.10.
- [4] Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э. // ХГС, 2009, №5, с. 680.
- [5] Hussein E.M. // Russian journ. of org. chem., 2015, v. 51, №1, p. 54.
- [6] Козьминых В.О. // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №1, с.9.
- [7] Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Марашиян Э.С. // ХГС, 1971, №5, с. 638.
- [8] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. // Арм. хим. ж., 1974, т. 27, №9, с. 779.
- [9] Eisleb O. // Ber., 1941, Bd. 74 B, s.1433.
- [10] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [11] Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с.125.
- [12] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [13] Балаян Р.С., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [14] Миронов А.Н. / В сб. "Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств." Часть первая. М., Гриф и К, 2012, с. 387.

**СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ
БИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

А. С. ГАЛСТЯН, В. Р. ФРАНГЯН и Т. В. КОЧИКЯН

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

Поступило 15 II 2017

Разработаны способы получения гетероциклозамещенных-1,2,4-триазолов на основе метиловых эфиров β -(1,2,4-триазолил)пропионовых кислот. Установлено, что гидразиды вышеуказанных кислот при взаимодействии с сероуглеродом и ацетилацетоном образуют новые, ранее не описанные в литературе бигетероциклические соединения – 1,3,4-оксадиазоло- и пиразоло-1,2,4-триазолы, соответственно. На основе тех же гидразидов двухстадийным синтезом получены 1,2,4-триазолотриазолы.

Установлено также, что синтезированные бигетероциклические соединения обладают умеренным антибактериальным и слабым антимикробным свойствами.

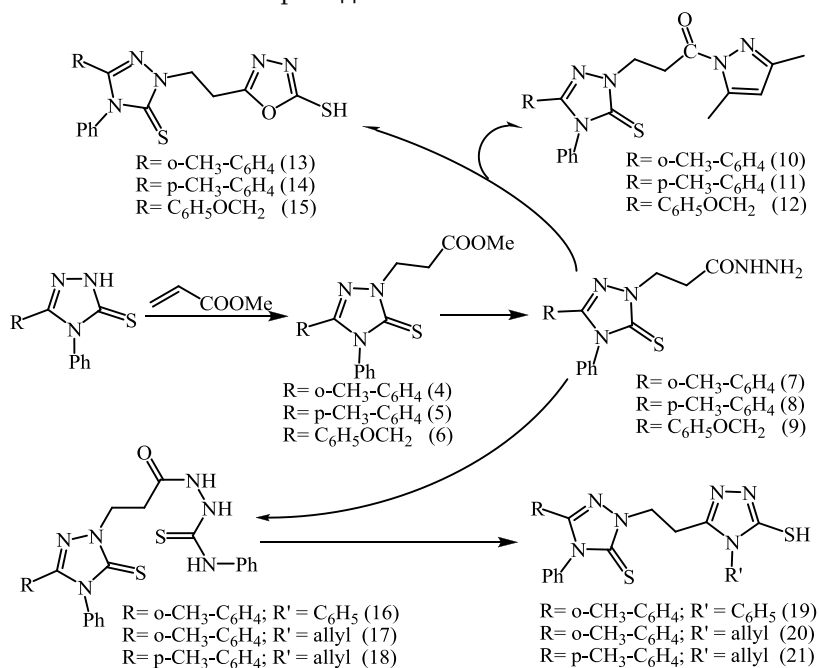
Библ. ссылок 15.

В химии гетероциклических соединений определенное место занимают триазолы, различные производные которых проявляют высокую физиологическую активность. Известны многочисленные препараты, активными агликонами которых являются монозамещенные 1,2,4-триазолы, такие, как фунгициды Difenolonazole и Eproxiconazole, противогрибковые препараты Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole и т.д., применяющиеся в медицинской практике. Широким спектром биологических свойств производных 1,2,4-триазолов продиктована необходимость дальнейших исследований как по поиску новых путей синтеза производных 1,2,4-триазолов, совмещенных с различными гетероциклическими системами, так и по выявлению новых полезных свойств в их ряду.

В последние годы разработаны новые методы синтеза конденсированных с 1,2,4-триазолом различных гетероциклических систем[1-3], выявлены новые полезные свойства в ряду совмещенных с гетероциклами 1,2,4-триазолов. В частности, известно, что индолил-, тиадиазоло- и

фталазинотриазолы проявляют противогрибковую [4-6], триазолотриазолы — антибактериальную и антимикробную активность [7,8], тиадиазоло-1,2,4-триазолы являются хорошими антиоксидантами [9], оксадиазоло-1,2,4-триазолы — ингибиторами [10], тетразолотриазолы — инсектицидами [11] и т.д. Наряду со сказанным известно, что 4,5-дизамещенные-4*H*-1,2,4-триазолил-3-тиолы успешно используются в тонком органическом синтезе [13,14]. Из сказанного следует, что исследования в области триазолов целесообразны и актуальны.

Ранее было установлено, что 4,5-дизамещенные-4*H*-1,2,4-триазолил-3-тиолы вступают в реакции конденсации с эфирами (нитрилами) α,β-ненасыщенных кислот с образованием исключительно *N*-замещенных производных [14], являющихся удобными синтонами для получения новых гетерилзамещенных 1,2,4-триазолов [15]. С целью расширения ассортимента производных триазолов, создания новых гетероциклических систем, а также выявления их новых полезных свойств нами осуществлены синтезы по нижеприведенной схеме.



Как видно из схемы, основными синтонами новых гетероциклических систем являются метиловые эфиры β-триазолозамещенных аланинов (4-6), а, как известно, β-аланин и *N*-ацетилаланин отличаются малой токсичностью и высокой биологической активностью, чем обусловлено их широкое применение в качестве БАД. В связи с этим нами было исследовано поведение соединений 7-9 в некоторых реакциях. В частности, установлено, что взаимодействием 7-9 с ацетилацетоном в этаноле в присутствии HCl с хорошими выходами образуются 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3,4-дизамещенные-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-

ил)пропан-1-оны (**10-12**). Реакцию целесообразно проводить при температуре 80-85°C в течение 6 ч. Установлено также, что при взаимодействии вышеуказанных гидразидов с сероуглеродом в среде этанола в результате присоединения и дальнейшей гетероциклизации с высокими выходами образуются 1-(2-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-3,4-дизамещенные-1*H*-1,2,4-триазол-5-(4*H*)тионы (**13-15**). Соединения **10-15** являются представителями новой гетероциклической системы, ранее не описанной в литературе.

С целью выявления новых биологически активных соединений в ряду триазолотриазолов по известной методике на основе гидразидов **7-9** нами синтезированы новые представители последних — 1-(2-(4-замещенные-5-меркапто-4-*H*-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-3,4-дизамещенные-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)тионы(**19-21**).

Скринингом соединений **10-21** установлено, что все исследованные соединения по активности уступают контрольным, однако у них наблюдается слабая антимикробная (**10-12**) и умеренная антибактериальная (**13-15, 19-21**) активность. Из сказанного следует, что поиск более эффективных соединений в ряду аналогов синтезированных веществ представляется актуальным.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов веществ в $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$ 1/3 получены при 30°C на спектрометре "Varian Merkurs-300" (300(^1H) 75 (^{13}C) *МГц* или "Bruker AVANCE 400 MHz" (400(^1H), 101(^{13}C) *МГц*), внутренний стандарт — ГМДС. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление — парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Методика синтеза соединений **4-9** описана в работе [15].

Метилловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-*o*-толил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(4). Выход 79%, т.пл. 104-105°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ — 1:4), R_f 0.51 ($\text{EtOH}:\text{PhH}$ — 1:2). Спектр ЯМР ^1H (400 *МГц*, CDCl_3), δ , м.д., *Гц*: δ 2.18 с (3*H*, CH_3); 3.03 т (2*H*, $J = 7.3$, NCH_2CH_2); 3.72 с (3*H*, OCH_3); 4.66 т (2*H*, $J = 7.3$, NCH_2CH_2); 7.06-7.11 м (2*H*_{аром}); 7.17 д (1*H*_{аром} $J = 7.6$); 7.19-7.24 м (2*H*_{аром}); 7.27 тт (1*H*_{аром}, $J = 8.4, 4.0$), 7.31 — 7.40 м (3*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 *МГц*, CDCl_3), δ , м.д.: 19.5; 32.0; 44.7; 51.6; 124.6; 125.4; 127.3; 128.7; 128.9; 130.0; 130.2; 130.3; 133.9; 137.6; 149.4; 167.0; 170.6. Найдено, %: С 64.52; Н 5.45; N 11.95; S 9.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.57; Н 5.42; N 11.89; S 9.07.

Метилловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-*n*-толил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(5). Выход 88%, т.пл. 137-139°C (EtOH), R_f 0.49 ($\text{EtOH}:\text{PhH}$ — 1:2). Спектр ЯМР ^1H (400 *МГц*, CDCl_3), δ , м.д., *Гц*: 2.31 с (3*H*, CH_3); 3.03 т (2*H*, $J = 7.4$, NCH_2CH_2); 3.74 с (3*H*, OCH_3); 4.64 т (2*H*, $J = 7.4$, NCH_2CH_2); 7.07 д (2*H*_{аром}, $J = 8.1$); 7.17 д (2*H*_{аром}, $J = 8.1$); 7.25-7.34 м (2*H*_{аром}); 7.42-7.55 м (3*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 *МГц*,

CDCl_3) δ , м.д.: 21.0; 32.0; 44.7; 51.6; 122.0; 127.7; 127.9; 128.9; 129.2; 129.3; 134.7; 140.6; 149.3; 167.8; 170.7. Найдено, %: С 64.51; Н 5.47; N 12.00; S 9.00. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.57; Н 5.42; N 11.89; S 9.07.

Метилловый эфир 3-(3-(феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(6). Выход 78%, вязкая жидкость, R_f 0.55 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 1:2$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д., Гц: 2.84 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 3.78 с (3H, OCH_3); 4.41 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.92 с (2H, OCH_2); 6.75-6.81 м (2H_{аром}); 6.94-6.87 м (1H_{аром}); 7.23-7.16 м (2H_{аром}); 7.55-7.42 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д.: 31.8; 44.4; 51.8; 59.6; 121.2; 127.6; 128.6; 128.7; 128.9; 129.0; 133.5; 146.1; 156.9; 167.6; 171.1. Найдено, %: С 61.72; Н 5.22; N 12.01; S 8.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.77; Н 5.18; N 11.37; S 8.68.

Гидразид 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(7). Выход 94%, т.пл. 95-96°C (PhH), R_f 0.52 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 1:1$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д.: 2.21 с (3H, CH_3); 2.62-2.72 м (2H, NCH_2CH_2); 3.98 уш.с. (2H, NH_2); 4.37 – 4.60 м (2H, NCH_2CH_2); 7.10 м (1H_{аром}); 7.15-7.21 м (2H_{аром}); 7.21-7.32 м (3H_{аром}); 7.41-7.32 м (3H_{аром}); 9.06 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.3; 31.7; 45.1; 125.0; 125.1; 127.6; 128.3; 128.4; 129.8; 129.9; 130.2; 134.1; 137.4; 148.6; 166.6; 168.5. Найдено, %: С 61.20; Н 5.45; N 19.90; S 9.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.42; N 19.81; S 9.07.

Гидразид 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-п-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(8). Выход 89%, т.пл. 194-197°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} = 1:1$), R_f 0.50 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 1:1$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д., Гц: 2.25 с (3H, CH_3); 2.68 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.28 уш.с. (2H, NH_2); 4.43 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 7.15 дд (4H_{аром}, $J = 19.0, 8.1$); 7.28-7.38 м (2H_{аром}); 7.42-7.53 м (3H_{аром}); 9.20 уш.с. (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 20.9; 31.9; 45.3; 122.5; 128.3; 128.7; 129.2; 129.4; 129.6; 135.0; 140.5; 149.3; 167.4; 168.6. Найдено, %: С 61.22; Н 5.37; N 19.88; S 9.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.42; N 19.81; S 9.07.

Гидразид 3-(3-(феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(9). Выход 94%, т.пл. 149°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} = 4:1$), R_f 0.54 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 2:5$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д., Гц: 2.64 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.05 уш.с. (2H, NH_2); 4.39 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.92 с (2H, OCH_2); 6.75-6.81 м (2H_{аром}); 6.87-6.94 м (1H_{аром}); 7.16-7.23 м (2H_{аром}); 7.42-7.55 м (5H_{аром}); 9.25 уш.с. (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д.: 31.8; 44.4; 59.6; 121.2; 127.6; 128.6; 128.7; 128.9; 129.0; 133.5; 146.1; 156.9; 167.6; 170.1. Найдено, %: С 58.57; Н 5.25; N 19.00; S 8.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.18; N 18.96; S 8.68.

Общая методика получения 1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-онов. В колбу помещают 0.002 моля соответствующего гидразида 7-9, 2 мл этанола,

0.0022 моля ацетилацетона и одну каплю конц. соляной кислоты Смесь перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре и 6 ч при кипении растворителя. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают малым количеством этанола.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-он(10). Выход 59%, т.пл. 70-72°C (EtOH:H₂O – 1: 2), R_f 0.46 (EtOH:PhH – 2:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.21 с (3H, CH₃); 2.32 с (3H, CH₃); 2.56 с (3H, CH₃); 3.72 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.63 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 6.02 с (1H, CH в пиразоле); 7.12 м (1H_{аром}); 7.14-7.19 м (2H_{аром}); 7.20-7.33 м (3H_{аром}); 7.33-7.40 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 13.8; 20.4; 33.0; 44.1; 110. 9; 126.1; 127.7; 128.6; 128.8; 129.2; 129.3; 131.1; 133.2; 133.6; 136.6; 140.8; 150.8; 154.9; 167.6; 170.0. Найдено, %: С 66.22; Н 5.45; N 16.83; S 7.65. C₂₃H₂₃N₅OS. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.55; N 16.77; S 7.68.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-фенил-5-тиоксо-3-п-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-он(11). Выход 61%, т.пл. 166-168°C (EtOH:H₂O – 1: 2), R_f 0.44 (EtOH:PhH – 2:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.20 с (3H, CH₃); 2.33 с (3H, CH₃); 2.54 д (3H, J = 0.9, CH₃); 3.71 т (2H, J = 7.4, NCH₂CH₂); 4.62 т (2H, J = 7.4, NCH₂CH₂); 6.01 с (1H, CH в пиразоле); 7.09-7.04 м (2H_{аром}); 7.11 – 7.16 м (2H_{аром}); 7.26-7.32 м (2H_{аром}); 7.47-7.52 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 13.2; 13.7; 20.7; 33.1; 44.0; 110. 5; 122.2; 127.6; 128.0; 128.5; 128.7; 134.7; 139.7; 142.9; 148.5; 150.8; 167.6; 170.0. Найдено, %: С 66.21; Н 5.47; N 16.82; S 7.73. C₂₃H₂₃N₅OS. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.55; N 16.77; S 7.68.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(3-феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-он(12). Выход 62%, т.пл. 114-115°C (EtOH:H₂O – 1: 2), R_f 0.49 (EtOH:PhH – 5:2).). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.64 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.39 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.92 с (2H, OCH₂); 6.75-6.81 м (2H_{аром}); 6.87-6.94 м (1H_{аром}); 7.16 – 7.23 м (2H_{аром}); 7.42 – 7.55 м (5H_{аром}): 9.25уш.с. (1H_{аром}). Найдено, %: С 63.68; Н 5.45; N 16.28; S 7.45. C₂₃H₂₃N₅OS. Вычислено, %: С 63.72; Н 5.35; N 16.15; S 7.40.

Общая методика получения 1-(2-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазолил-2-ил)-3,4-дизамещенных-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тионов. В колбу помещают 0.01 моля соответствующего гидразида 7-9, 20 мл этанола, 6 мл сероуглерода, 1.36 г (0.012 моля) едкого кали, перемешивают 30 мин при комнатной температуре и 8 ч при кипении реакционной смеси. Под пониженным давлением удаляют растворитель, охлаждают, добавляют 200 мл воды и порциями добавляют 10% раствор соляной кислоты до pH 1-2. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

1-(2-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-4-фенил-3-о-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (13). Выход 71 %, т.пл. 204-207°C (EtOH:H₂O – 2 : 1), R_f 0.53 (EtOH:PhH – 3:2). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.21 с (3H, CH₃); 3.36 т (2H, J = 6.6, NCH₂CH₂); 4.66 т (2H, J = 6.6, NCH₂CH₂); 7.06-7.15 м (1H_{аром}); 7.15-7.22 м (2H_{аром}); 7.23-7.32 м (3H_{аром}); 7.33-7.41 м (3H_{аром}); 14.14 уш.с. (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 19.3; 23.9; 44.9; 124.7; 125.0; 127.6; 128.3; 128.5; 129.9; 130.2; 133.9; 137.4; 149.0; 160.1; 167.3; 177.8. Найдено, %: С 57.72; Н 4.37; N 17.82; S 16.18. C₁₉H₁₇N₅OS₂. Вычислено, %: С 57.70; Н 4.33; N 17.71; S 16.21.

1-(2-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-4-фенил-3-п-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (14). Выход 80%, т.пл. 185-187°C (EtOH:H₂O – 2 : 1), R_f 0.50 (EtOH:PhH – 3:2). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.33 с (3H, CH₃); 3.35 т (2H, J = 6.9, NCH₂CH₂); 4.63 т (2H, J = 6.9, NCH₂CH₂); 7.03 – 7.20 м (4H_{аром}); 7.26-7.35 м (2H_{аром}); 7.42 – 7.55 м (3H_{аром}); 14.08 уш.с. (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 20.8; 23.8; 44.8; 122.0; 127.7; 128.1; 128.6; 128.8; 128.9; 134.6; 139.9; 149.0; 160.1; 168.1; 177.8. Найдено, %: С 57.65; Н 4.41; N 17.85; S 16.17. C₁₉H₁₇N₅OS₂. Вычислено, %: С 57.70; Н 4.33; N 17.71; S 16.21.

1-(2-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-3-феноксиметил-4-фенил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (15). Выход 76%, т.пл. 189-202°C (EtOH:H₂O – 2 : 1), R_f 0.51 (EtOH:PhH – 2:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 3.25 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.45 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.95 с (3H, OCH₃); 6.79-6.85 м (2H_{аром}); 6.88-6.96 м (1H_{аром}); 7.17-7.25 м (2H_{аром}); 7.43-7.56 м (5H_{аром}); 14.11 уш.с. (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 20.8; 47.4; 59.3; 115.7; 121.5; 128.6; 129.4; 129.5; 129.7; 135.7; 143.4; 158.9; 159.2; 164.3; 178.6. Найдено, %: С 55.52; Н 4.25; N 17.15; S 15.48. C₁₉H₁₇N₅O₂S₂. Вычислено, %: С 55.46; Н 4.16; N 17.02; S 15.58.

Методика синтеза соединений **16-21** описана в работе [13].

N-Фенил-2-(3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-триазол-1-ил)пропаноил)гидразинокарбодиамид(16). Выход 93%, т.пл. 121-125°C (EtOH:H₂O – 1:1), R_f 0.44 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.18 с (3H, CH₃); 2.89 т (2H, J = 7.2, NCH₂CH₂); 4.58 т (2H, J = 7.2, NCH₂CH₂); 7.03-7.16 м (3H_{аром}); 7.16 – 7.29 м (6H_{аром}); 7.31-7.39 м (3H_{аром}); 7.40-7.59 м (5H_{аром}); 9.16-9.73 м (2H, NH); 9.73-10.20 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 19.3; 31.9; 44.8; 124.9; 125.1; 127.4; 127.6; 128.3; 128.4; 129.8; 129.9; 130.3; 134.0; 137.3; 138.8; 148.8; 166.6; 180.5. Найдено, %: С 61.52; Н 4.85; N 17.25; S 13.20. C₂₅H₂₄N₆OS₂. Вычислено, %: С 61.45; Н 4.95; N 17.20; S 13.12.

N-Аллил-2-(3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноил)гидразинокарбодиамид(17). Выход 91%, т.пл. 163-170°C (EtOH:H₂O – 1:1), R_f 0.49 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц,

DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д., Гц: 2.18 с (3H, CH₃); 2.82 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 3.95 т (2H, J = 5.0, NCH₂CH=CH₂); 4.56 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 5.04 ддд (2H, J = 13.7, 11.7, 1.5, NCH₂CH=CH₂); 5.64 – 5.93 м (1H, NCH₂CH=CH₂); 7.08 – 7.20 м (2H_{аром}); 7.20-7.32 м (4H_{аром}); 7.32 – 7.43 м (3H_{аром}); 7.74 т (1H, J = 5.6, NHall), 9.03-9.18 м (1H, NH); 9.33 – 9.94 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д.: 19.3; 32.0; 44.8; 45.5; 114.7; 124.9; 125.1; 127.6; 128.3; 128.4; 129.9; 130.0; 130.3; 134.0; 134.3; 137.4; 148.9; 166.6; 168.6; 181.8. Найдено, %: С 58.42; Н 5.45; N 18.68; S 14.02. C₂₂H₂₄N₆OS₂. Вычислено, %: С 58.38; Н 5.34; N 18.57; S 14.17.

Н-Аллил-2-(3-(4-фенил-5-тиоксо-3-п-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноил)гидразинокарбодиамид(18). Выход 90%, т.пл. 179-180°C (EtOH), R_f 0.48 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д., Гц: 2.33 с (3H, CH₃); 2.84 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.07 т (2H, J = 5.5, NCH₂CH=CH₂); 4.52 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 5.08 ддд (2H, J = 13.7, 11.8, 1.5, NCH₂CH=CH₂); 5.81 ддт (1H, J = 17.2, 10.4, 5.2, NCH₂CH=CH₂); 7.09 д (2H_{аром}, J = 8.3); 7.17 д (2H_{аром}, J = 8.3); 7.26-7.35 м (3H_{аром}); 7.42-7.54 м (3H_{аром}); 7.83 т (1H, J = 6.0, NHall); 9.02-9.21 м (1H, NH); 9.31-9.89 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д.: 20.1; 32.1; 44.7; 45.5; 114.7; 124.9; 125.1; 127.6; 128.4; 129.9; 130.0; 134.0; 134.3; 137.4; 148.8; 166.7; 168.4; 181.7. Найдено, %: С 58.45; Н 5.45; N 18.65; S 14.15. C₂₂H₂₄N₆OS₂. Вычислено, %: С 58.38; Н 5.34; N 18.57; S 14.17.

1-(2-(5-Меркапто-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-3-о-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (19). Выход 91%, т.пл. 225-230 °С (EtOH), R_f 0.48 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., Гц: 2.25 с (3H, CH₃); 3.17 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 4.63 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 6.90-7.14 м (2H_{аром}); 7.14-7.45 м (4H_{аром}); 7.45-7.62 м (5H_{аром}); 7.64-7.51 м (3H_{аром}); 12.16 с (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.9; 24.2; 45.4; 124.6; 124.9; 127.7; 127.8; 128.1; 128.6; 129.2; 129.3; 129.6; 129.8; 131.1; 132.7; 134.5; 138.3; 149.2; 149.7; 168.3. Найдено, %: С 63.72; Н 4.65; N 17.95; S 13.69. C₂₅H₂₂N₆S₂. Вычислено, %: С 63. 80; Н 4.71; N 17.86; S 13.63.

1-(2-(4-Аллил-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-3-о-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (20). Выход 96%, т.пл. 85-88°C (EtOH), R_f 0.53 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., Гц: δ . 2.19 с (3H, CH₃); 3.30 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 4.70 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 4.77 д (2H, J = 5.0, NCH₂CH=CH₂); 5.25 дд (2H, J = 25.5, 13.7, NCH₂CH=CH₂); 5.92 ддт (1H, J = 15.8, 10.4, 5.3, NCH₂CH=CH₂); 7.11-7.21 м (2H_{аром}); 7.21-7.33 м (4H_{аром}); 7.33-7.44 м (3H_{аром}); 12.25 с (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.0; 23.7; 45.6; 45.7; 118.5; 121.7; 127.7; 127.9; 128.3; 129.0; 129.3; 129.4; 130.0; 130.3; 134.5; 140.8; 149.1; 149.7; 167.0; 168.0. Найдено, %: С 60.72; Н 5.15; N 19.45; S 14.85. C₂₂H₂₂N₆S₂. Вычислено, %: С 60. 80; Н 5.10; N 19.34; S 14.76.

1-(2-(4-Аллил-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-3-п-толил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)тион (21). Выход 86%, т.пл. 184-186°C (EtOH), R_f 0.50 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.30 с (3H, CH_3); 3.34 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.72 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.76 д (2H, $J = 4.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.24 дд (2H, $J = 25.5$, 13.8, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.91 ддт (1H, $J = 15.8$, 10.4, 5.3, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.07 д (2H_{аром}, $J = 8.0$); 7.16 д (2H_{аром}, $J = 8.0$); 7.24-7.34 м (2H_{аром}); 7.42-7.55 м (3H_{аром}); 12.22 с (1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.0; 23.7; 45.6; 45.7; 118.5; 121.7; 127.7; 127.9; 129.0; 129.3; 129.4; 130.0; 134.5; 140.8; 149.1; 149.7; 167.0; 168.0. Найдено, %: С 60.72; Н 5.15; N 19.44; S 14.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 60. 80; Н 5.10; N 19.34; S 14.76.

ՆՈՐ ԲԻՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՆԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄ

Ա. Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ, Վ. Ռ. ՖՐԱՆԳՅԱՆ և Տ. Վ. ԴՈՉԻԿՅԱՆ

β -(1,2,4-Տրիազոլիլ)պրոպանաթթվի մեթիլէսթերների հենքի վրա մշակվել են հետերոցիկլոտերակալված 1,2,4-տրիազոլների ստացման մատչելի եղանակներ: Հաստատվել է, որ վերոհիշյալ թթուների հիդրազիդների և ծծմբածխածնի ու ացետիլացետոնի փոխազդեցության արդյունքում ստացվում են նոր, պրականության մեջ չնկարագրված բիհետերոցիկլիկ միացություններ՝ 1,3,4-օքսադիազոլ- և պիրազոլ-1,2,4-տրիազոլներ, համապատասխանաբար: Նույն հիդրազիդներից երկրորդ սինթեզով ստացվել են 1,2,4-տրիազոլտրիազոլներ:

Հաստատվել է նաև, որ ստացված բիհետերոցիկլիկ միացությունները օժտված են չափավոր հակաբակտերիալ և թույլ արտահայտված հակամիկրոբային հատկություններով:

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW BIHETEROCYCLIC SYSTEMS

A. S. GALSTYAN, V. R. FRANGYAN and T. V. GHOSHIKYAN

Yerevan State University

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

E-mail: a_galstyan@ysu.am

The methods for preparation heterocyclo-substituted-1,2,4-triazoles, based on methyl esters of β -(1,2,4-triazolyl)propionic acid have been developed. It was established that the reaction between hydrazides of the above mentioned acids, carbon disulfide and acetylacetone gave the biheterocyclic compounds – 1,3,4-oxadiazolo- and pyrazolo-1,2,4-triazoles previously notdescribed in the literature. On the basis of the same hydrazides by the two-step synthesis the new 1,2,4-triazolo-triazoles were obtained.

It was also found that the synthesized biheterocyclic compounds had moderate antibacterial and weak antimicrobial properties.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kumar G.S., Kurumurthy C., Sambasiva Rao P., Veeraswamy B., Rao P.S., Narsaiah B. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 1, p. 75.
- [2] Chen F., Liu F-M. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 1, p. 169.
- [3] Saeed A., Qasim M., Hussain M. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 4, p. 1114.
- [4] Parmar K., Suthar B., Prajapati S., Suthar A. // J. of Het. Chem., 2010, v.47, Iss.1, p. 156.
- [5] Hui-Yu Mao, Hong Song. De-Qing Shi // J. of Het. Chem., 2012, v. 49, Is. 3, p. 511.
- [6] Prakash Om., Aneja D.K., Hussain K., Kumar R., Arora S., Sharma Ch., Aneja K.R. // J. of Het. Chem., 2012, v. 49, Iss. 5, p. 1091.
- [7] Arafa W.A.A. // J. of Het. Chem., 2010, v. 47, Iss.5, p. 1109.
- [8] Popiolek Ł., Dobosz M., Chodkowska A., Agiello-Wójtowicz E.J, Kosikowska U., Malm A., Mazur L., Rzączyńska Z. // J. of Het. Chem., 2011, v. 48, Iss. 2, p. 339.
- [9] Himaja M., Jagadeesh Prathap K., Sunil V. Mali // J. of Het. Chem., 2012, v. 49, Iss. 4, p. 823.
- [10] Sanjeeva Reddy Ch., Vani Devi M., Rajesh Kumar G., Sunitha M, Nagaraj A. // J. of Het. Chem., 2013, v. 50, Iss. 3, p. 557.
- [11] Maddila S., Pagadala R., Jonnalagadda S.B. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 2, p. 487.
- [12] Ghochikyan T.V., Samvelyam M.A., Petrosyam A.M., Langer P. // Rus. J. Org.Chemistry, 2015, v. 31(10), p. 1469.
- [13] Ghochikyan T.V., Samvelyam M.A., Galstyan A.S., Grigoryan S.V. // Proceedings of the YSU, 2016, №2, p. 8.
- [14] Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Галстян А.С., Арутюнян В.С., Франгян В.Р., Кочикян А.Т., Никитина Л.Е. // Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 153.
- [15] Кочикян Т.В., Галстян А.С., Самвелян М.А., Франгян В.Р. // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 171.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ
НЕКОТОРЫХ СПИРОПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ**

**К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, М. В. ГАЛСТЯН, И. М. НАЗАРЯН,
И. А. ДЖАГАЦПАНЯН, А. Г. АКОПЯН и Г. А. ПАНОСЯН**

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

Поступило 24 X 2016

Конденсацией 1,5-диметил-, 1,5-диалкил-9-гидроксид-, 1,5-дифенил-9-гидроксид- и 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанов с гетероциклическими кетонами – 2,2-диметил-4-пираноном, 1-метил-, 1-бензил- и 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидонами, синтезированы 2-спиропроизводные диазаадамантана. Согласно данным биологических исследований противосудорожной активности, последние обладают слабым антикоразоловым действием и в изучаемых дозах не приводят к миорелаксации и нарушению координации. Исследования также показали, что синтезированные спиросоединения и ранее изученные 2-замещенные производные 1,3-диазаадамантанов проявляют одинаковую активность.

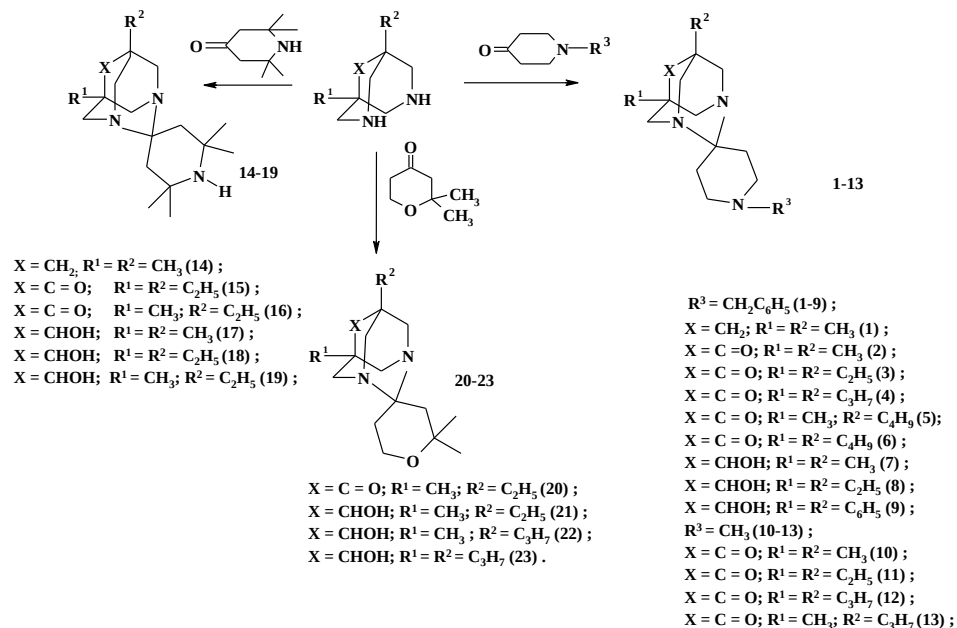
Библ. ссылок 10.

Одной из актуальных задач на сегодняшний день является синтез новых нейропротекторных соединений, которые могут найти применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Некоторые производные адамантана (мемантин, амантадин, ремантадин) нашли широкое применение при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона [1,2]. Описаны также противосудорожная и седативная активность у некоторых производных адамантана [3,4].

Наличие двух атомов азота в каркасе адамантана могло бы привести к усилению вышеуказанных или выявлению новых биологических свойств. Ранее было обнаружено, что синтезированные нами некоторые производные 2-замещенных 1,3-диазаадамантанов, а также 1,3-

диазабицикло/3.3.1/нонан обладают нейротропными свойствами [5]. Целью настоящей работы являются синтез и изучение противосудорожной активности некоторых спиропроизводных 1,3-диазаадамантана.

Для синтеза были использованы 1,5-дизамещенные бициклононаны с алкильными [6] и ароматическими заместителями [7], а в качестве гетероциклических кетонов — 1-метил-, 1-бензил- и 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидоны и 2,2-диметил-4-пиранон [8]. Спиросоединения синтезировали кипячением спиртовых растворов бициклононанов с кетонами. Реакция протекает достаточно легко и конечные продукты получают с высокими выходами.



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР 1H спектров.

Изучение противосудорожной активности производных диазаадамантанов проводилось на 80 белых мышах массой 18-24 г обоего пола (в каждой группе по 5 животных). Исследовали влияние соединений на коразоловые судороги, вызываемые подкожным введением коразола (90 мг/кг) мышам. О противосудорожной активности судили по ослаблению или исчезновению судорог. Центральный миорелаксantный эффект оценивали по проявлению миорелаксации, нарушению координации в тесте вращающегося стержня у мышей [9,10]. Препаратом сравнения служил анксиолитик — диазепам, в дозе 1 мг/кг. Используемые дозы соединений 50 и 25 мг/кг. Изученные соединения и диазепам вводили внутривентриально в виде суспензии с твин-80 за 45 мин до начала тестирования. Определялись эффективная доза ($ЭД_{50}$) по противосудорожному эффекту, средняя арифметическая и доверительные интервалы для

испытуемых препаратов, а также вычислялись уровни вероятности $P = 0.05$ [9,10].

При анализе данных противосудорожной активности установлено, что все изучаемые соединения, кроме **11-13,22** и **23**, в той или иной степени предупреждают коразоловые судороги почти у всех испытуемых мышей. Соединения **2,3,5,9** в дозе 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении вызывают гибель у 80% подопытных животных. Среди изученных соединений наиболее активными оказались соединения **13** (5-метил-7-пропил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан) и **7** (6-гидрокси-5,7-диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан), у которых ЭД_{50} составило 35 и 40 мг/кг , соответственно. В изучаемых дозах соединения **13**, **7** не приводят к миорелаксации и нарушению координации.

Согласно данным исследований противосудорожных свойств синтезированных соединений, 2-спиропроизводные диазаадамантанов по активности не отличаются от ранее изученных 2-замещенных производных 1,3-диазаадамантанов [5].

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ^1H — на приборе "Varian Mercury-300" (300 МГц) в DMSO-d_6 / CCl_4 1/3, внутренний стандарт — ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах пропанол—вода, 7:3 (А), бутанол—насыщ. NH_3 (Б). Температуры плавления определены на приборе "Boetius".

Общая методика получения 5,7-диалкил- и 5,7-дифенил-2-спиро-1,3-диазаадамантанов (1-23). К спиртовому раствору 5 ммоль соответствующих 1,5-диалкил- или 1,5-дифенил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонанов прибавляют 5 ммоль соответствующего гетероциклического кетона. Реакционную смесь кипятят до окончания реакции 6-10 ч. Контроль проводят по ТСХ. После удаления спирта оставшееся масло растирают водой $4 \times 25 \text{ мл}$, образовавшиеся кристаллы фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

5,7-Диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (1). Выход 72.7%, R_f 0.28 (А), т.пл. $101-102^\circ\text{C}$ (гексан). Найдено, %: С 77.80; Н 5.72; N 12.70. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 77.58; Н 5.53; N 12.92. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.60 с (6H, CH_3); 1.36 с (2H, CH_2); 1.91 м (4H, CH_2); 2.37-2.40 м (8H, $\text{NCH}_2 \text{ Ad}$); 3.19 д (4H, $J = 13.2$, $\text{NCH}_2 \text{ Ad}$); 3.44 с (2H, $\text{CH}_2 \text{ H-аром}$); 7.12-7.28 м (5H, H-аром).

5,7-Диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (2). Выход 77.4%, R_f 0.31 (А), т.пл. $103-104^\circ\text{C}$ (гексан). Найдено, %: С 74.55;

H 8.72; N 12.25. $C_{21}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: C 74.34; H 8.55; N 12.38. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1704 (C=O); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.81 с (6H, $2 \times CH_3$); 2.00-2.20 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.36-2.48 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.63 уш.д (4H, $J = 13.2$, $2 \times CH_2$); 3.47 с (2H, CH_2 Н-аром); 3.57 уш.д (4H, $J = 13.2$, $2 \times CH_2$); 7.13-7.31 м (5H, Н-аром).

5,7-Диэтил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (3). Выход 66.7%, R_f 0.66 (А), т.пл. 120-21°C (гексан). Найдено, %: C 75.40; H 9.30; N 11.28. $C_{23}H_{33}N_3O$. Вычислено, %: C 75.20; H 9.20; N 11.44. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1595 (аром); 1704 (C=O); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.85 т (6H, $J = 7.5$, $2 \times CH_3$); 1.33 к (4H, $J = 7.5$, $CH_2 CH_3$); 2.08 м (4H, CH_2); 2.44 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.63 д (4H, $J = 13.3$, NCH_2 Ад); 3.47 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 3.57 д (4H, $J = 13.3$, NCH_2 Ад); 7.14-7.29 м (5H, Н-аром).

5,7-Дипропил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (4). Выход 77.8%, R_f 0.33 (А), т.пл. 103-104°C (гексан). Найдено, %: C 75.72; H 9.60; N 10.82. $C_{25}H_{37}N_3O$. Вычислено, %: C 75.90; H 9.36; N 10.63. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром); 1710 (C=O); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.92 т (6H, $J = 6.3$, $2 \times CH_3$); 1.19-1.29 м (8H, $2 \times CH_2CH_2 CH_3$); 2.07 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.43 м (4H, $2 \times NCH_2$); 2.62 д (4H, $J = 13.1$, $2 \times NCH_2$ Ад); 3.47 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 3.57 д (4H, $J = 13.1$, $2 \times NCH_2$ Ад); 7.14-7.29 м (5H, Н-аром).

5-Метил-7-бутил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (5). Выход 75.7%, R_f 0.34 (А), т.пл. 88-89°C (гексан). Найдено, %: C 75.81; H 9.23; N 11.13. $C_{24}H_{35}N_3O$. Вычислено, %: C 75.62; H 9.02; N 11.01. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1609 (аром); 1704 (C=O); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.79 с (3H, CH_3); 0.92 т (3H, CH_3); 1.16-1.36 м (6H, $CH_2 CH_3$ и $2 \times CH_2$); 2.01-2.16 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.39-2.48 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.58-2.66 д (4H, $2 \times CH_2$); 3.47 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 3.51-3.62 м (4H, $2 \times CH_2$); 7.14-7.29 м (5H, Н-аром).

5,7-Дибутил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (6). Выход 79.2%, R_f 0.34 (А), т.пл. 88-89°C (гексан). Найдено, %: C 76.05; H 10.20; N 10.01. $C_{26}H_{41}N_3O$. Вычислено, %: C 75.91; H 9.98; N 10.21. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1710 (C=O); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.93 т (6H, $J = 6.3$, $2 \times CH_3$); 1.20-1.35 м (12H, $2 \times CH_2CH_2 CH_2CH_3$); 2.08-2.21 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.38-2.41 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.62 д (4H, $J = 13.2$, $2 \times NCH_2$ Ад); 3.47 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 3.57 д (4H, $J = 13.2$, $2 \times NCH_2$ Ад); 7.15-7.32 м (5H, Н-аром).

6-Гидрокси-5,7-диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (7). Выход 75.6%, R_f 0.3 (А), т.пл. 157-158°C (гексан). Найдено, %: C 74.11; H 9.21; N 12.17. $C_{21}H_{31}N_3O$. Вычислено, %: C 73.90; H 9.09; N 12.31. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром); 3100 (ОН); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.61 с (6H, $2 \times CH_3$); 1.91 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.32-2.40 м (6H, $3 \times NCH_2$); 2.83 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.00 д (1H, $J = 4.9$, ОН); 3.18 д (2H, $J = 13.1$, NCH_2); 3.43 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 4.41 д (1H, $J = 4.9$, ОН); 7.12-7.27 м (5H, Н-аром).

6-Гидрокси-5,7-диэтил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантиан (8). Выход 71.5%, R_f 0.63 (А), т.пл. 141-142°C (гексан). Найдено, %: С 74.98; Н 9.65; N 11.22. $C_{23}H_{35}N_3O$. Вычислено, %: С 74.80; Н 9.49; N 11.38. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1598 (аром); 3150 (ОН); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.78 т (6H, $J = 7.5$, $2 \times CH_3$); 1.34 к (4H, $J = 7.5$, $2 \times CH_2CH_3$); 1.98-2.14 м (6H, $3 \times CH_2$); 2.32-2.40 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.81-3.0 м (4H, $2 \times CH_2$); 3.15-3.21 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 3.3 с (1H, ОН); 3.41 уш.д (2H, $J = 13.1$, CH_2); 3.98-4.25 м (1H, ОН); 7.13-7.28 м (5H, Н-аром).

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантиан (9). Выход 80.5%, R_f 0.46 (А), т.пл. 211-212°C (этанол). Найдено, %: С 80.19; Н 7.65; N 9.30. $C_{31}H_{35}N_3O$. Вычислено, %: С 80.00; Н 7.52; N 9.08. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 3150 (ОН); Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.92 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.31-2.42 м (6H, $3 \times NCH_2$); 2.81 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.02 д (1H, $J = 5.2$, ОН); 3.20 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.42 с (2H, $CH_2C_6H_5$); 4.43 д (1H, $J = 4.8$, ОН); 7.15-7.35 м (15H, Н-аром).

5,7-Диметил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (10). Выход 73.5%, R_f 0.42 (Б), т.пл. 128-130°C (гексан). Найдено, %: С 68.63; Н 9.67; N 15.81. $C_{15}H_{25}N_3O$. Вычислено, %: С 68.44; Н 9.50; N 15.96. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1710 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.81 с (6H, $2 \times CH_3$); 2.00-2.18 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.19 с (3H, NCH_3); 2.31-2.41 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.62 уш.д (4H, $J = 13.2$), 3.57 уш.д (4H, $J = 13.2$, $4 \times CH_2$).

5,7-Диэтил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (11). Выход 69.8%, R_f 0.38 (Б), т.пл. 115-116°C (гексан). Найдено, %: С 70.28; Н 10.14; N 14.25. $C_{17}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: С 70.10; Н 9.96; N 14.43. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1715 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.86 т (6H, $J = 7.5$, $2 \times CH_3CH_2$); 1.33 к (4H, $J = 7.5$, $2 \times CH_2CH_3$); 1.97-2.14 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.19 с (3H, NCH_3); 2.32-2.40 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.62 уш.д (4H, $J = 13.2$, $2 \times CH_2$), 3.57 уш.д (4H, $J = 13.2$, $2 \times CH_2$).

5,7-Дипропил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (12). Выход 71.5%, R_f 0.25 (Б), т.пл. 105-106°C (гексан). Найдено, %: С 71.61; Н 10.59; N 13.35. $C_{19}H_{33}N_3O$. Вычислено, %: С 71.47; Н 10.34; N 13.16. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1709 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.92 т (6H, $J = 6.4$, $2 \times CH_3$); 1.19-1.33 м (8H, $2 \times CH_2CH_2CH_3$); 1.96-2.14 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.20 с (3H, NCH_3); 2.30-2.40 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.61 уш.д (4H, $J = 13.3$) и 3.57 уш.д (4H, $J = 13.3$, $2 \times CH_2$).

5-Метил-7-пропил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (13). Выход 72.4%, R_f 0.51 (Б), т.пл. 123-124°C (гексан). Найдено, %: С 70.52; Н 9.78; N 14.29. $C_{17}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: С 70.34; Н 9.65; N 14.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1710 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.80 с (3H, CH_3); 0.92 т (3H, $J = 6.4$, CH_3Pr); 1.20-1.33 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.98-2.15 м (4H, $2 \times CH_2$); 2.19 с (3H, NCH_3); 2.32-2.39 м (4H, $N(CH_2)_2$); 2.57-2.67 м (4H) и 3.52-3.62 м (4H, $4 \times CH_2$).

5,7-Диметил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (14). Выход 60.5%, R_f 0.35 (Б), т.пл. 110-112°C (этилацетат). Найдено, %: С 74.35; Н 11.60; N 14.24. $C_{18}H_{33}N_3$. Вычислено, %: С 74.23; Н 11.38; N 14.40. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.59 ш.с (1H, NH); 0.62 с (6H, $2 \times CH_3$); 1.16 с (12H, $4 \times CH_3$); 1.35 м (2H, CH_2); 1.71 с (4H, $2 \times CH_2$); 2.39 уш.д (4H, $J = 13.2$) и 3.31 уш.д (4H, $J = 13.2$, $4 \times CH_2$).

5,7-Диэтил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (15). Выход 70.5%, R_f 0.40 (Б), т.пл. 121-122°C (этилацетат). Найдено, %: С 72.30; Н 10.72; N 12.42. $C_{20}H_{35}N_3O$. Вычислено, %: С 72.17; Н 10.51; N 12.6. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O); 3400 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.70 ш.с (1H, NH); 0.87 т (6H, $J = 7.5$, $2 \times \underline{CH_3}CH_2$); 1.20 с (12H, $4 \times CH_3$); 1.34 к (4H, $J = 7.5$, $2 \times \underline{CH_2}CH_3$); 1.88 с (4H, $2 \times CH_2$); 2.62-2.70 м (4H) и 3.62-3.70 м (4H, $4 \times CH_2$).

5-Метил-7-этил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (16). Выход 68.5%, R_f 0.40 (Б), т.пл. 143-144°C (этилацетат). Найдено, %: С 71.70; Н 10.55; N 12.96. $C_{19}H_{33}N_3O$. Вычислено, %: С 71.47; Н 10.34; N 13.16. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (C=O); 3400 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.65 ш.с (1H, NH); 0.81 с (3H, CH_3); 0.87 т (3H, $J = 7.5$, $\underline{CH_3}CH_2$); 1.20 с (12H, $4 \times CH_3$); 1.35 к (2H, $J = 7.5$, $\underline{CH_2}CH_3$); 1.88 с (2H, CH_2); 1.89 с (2H, CH_2); 2.60-2.70 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.62-3.70 м (4H, $2 \times NCH_2$).

6-Гидроксидиметил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (17). Выход 62%, R_f 0.46 (Б), т.пл. 150-151°C (этилацетат). Найдено, %: С 70.51; Н 10.52; N 13.52. $C_{18}H_{33}N_3O$. Вычислено, %: С 70.35; Н 10.75; N 13.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3150 (OH); 3410 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.62 с (6H, $2 \times CH_3$); 1.15 с (6H) и 1.16 с (6H, $4 \times CH_3$); 1.73 с (4H, $2 \times CH_2$); 2.34-2.42 м (2H, CH_2); 2.76 ш.с (2H, $\underline{NH}$ и $\underline{OH}$); 2.84-3.02 м (4H, $2 \times CH_2$); 3.31 уш.д (2H, $J = 13.2$, CH_2); 4.14 уш.д (1H, $J = 4.5$, OCH).

6-Гидроксидиэтил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (18). Выход 67.6%, R_f 0.52 (Б), т.пл. 141-142°C (этилацетат). Найдено, %: С 71.82; Н 11.24; N 12.38. $C_{20}H_{37}N_3O$. Вычислено, %: С 71.64; Н 11.04; N 12.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3157 (OH); 3450 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.58 ш.с (1H, NH); 0.78 т (6H, $J = 7.5$, $2 \times \underline{CH_3}CH_2$); 0.93-1.06 м (2H) и 1.16-1.29 м (2H, $\underline{CH_2}CH_3$); 1.15 с (12H, $4 \times CH_3$); 1.68 (2H) и 1.72 д (2H, $J = 13.7$, $2 \times CH_2$); 2.41-2.48 м (2H); 2.77-2.99 м (4H) и 3.25-3.31 м (2H, $4 \times CH_2$); 3.32 д (1H, $J = 5.2$, OH); 4.18 д (1H, $J = 5.2$, OCH).

6-Гидроксидиметил-7-этил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (19). Выход 62.5%, R_f 0.52 (Б), т.пл. 150-151°C (этилацетат). Найдено, %: С 71.20; Н 10.78; N 13.21. $C_{19}H_{35}N_3O$. Вычислено, %: С 71.02; Н 10.90; N 13.08. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3160 (OH); 3455 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.62 с (3H, CH_3); 0.78 т (3H, $J = 7.5$, $CH_2\underline{CH_3}$); 1.10-1.16 м (2H, $\underline{CH_2}CH_3$); 1.2-1.4 м (12H, $4 \times CH_3$); 1.71 д (1H, $J = 5.8$, $\underline{CHOH}$);

2.98-3.00 м (10H, 5×CH₂); 3.18 уш.с (1H, NH); 3.21-3.35 м (2H, CH₂); 4.3 уш.д (1H, $J = 4.5$, CHОН).

5-Метил-7-этил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)-6-оксо-1,3-диазаадамantan (20). Выход 65.5%, R_f 0.71 (А), т.пл. 112-113°C (гексан). Найдено, %: С 70.05; Н 9.72; N 9.38. C₁₇H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 69.86; Н 9.58; N 9.58. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1096 (C-O-C); 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : стереоизомеры 50/50%. 0.79 с (1.5H) и 0.81 с (1.5H, CH₃); 0.86 т (1.5H, $J = 7.5$) и 0.86 т (1.5H, $J = 7.5$, CH₃CH₂); 1.24 с (6H, 2×CH₃); 1.33 к (1H, $J = 7.5$) и 1.35 к (1H, $J = 7.5$, CH₂CH₃); 1.95 уш.с (1H) и 1.98 уш.с (1H, CH₂); 1.99-2.06 м (2H, CH₂CH₂O); 2.61-2.72 м (4H) и 3.55-3.65 м (4H, 2× N(CH₂)₂); 3.55-3.65 м (2H, OCH₂).

6-Гидроксн-5-метил-7-этил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранол)-1,3-диазаадамantan (21). Выход 62.4%, R_f 0.78 (А), т.пл. 122-123°C (гексан). Найдено, %: С 69.55; Н 10.38; N 9.35. C₁₇H₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 69.38; Н 10.20; N 10.52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1095 (C-O-C); 3157 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : стереоизомеры 50/50%. 0.60 с (1.5H) и 0.63 с (1.5H, CH₃); 0.75 т (1.5H, $J = 7.5$) и 0.76 т (1.5H, $J = 7.5$, CH₃CH₂); 0.91-1.03 м (1H) и 1.14-1.28 м (1H, CH₂CH₃); 1.20 с (6H, 2×CH₃); 1.77 уш.с (1H) и 1.79 уш.с (1H, CH₂); 1.82-1.89 м (2H, CH₂CH₂O); 2.34-2.41 м (1H), 2.46-2.54 м (1H), 2.77-2.96 м (4H), 3.14-3.26 м (3H, 4×CH₂ и OCH); 3.55-3.59 м (2H, OCH₂); 4.12 уш.д (1H; $J = 5.0$, ОН).

6-Гидроксн-5-метил-7пропил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранол)-1,3-диазаадамantan (22). Выход 67.2%, R_f 0.57 (А), т.пл. 130-131°C (гексан). Найдено, %: С 70.31; Н 9.25; N 9.27. C₁₈H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 70.12; Н 9.09; N 9.09. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1085 (C-O-C); 3150 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : стереоизомеры 72/28%. 0.60 с (0.85H) и 0.62 с (2.15H, CH₃); 0.87 т (2.15H, $J = 7.0$) и 0.88 т (0.85H, $J = 6.8$, CH₃Pr); 0.84-0.92 м (1H) и 1.10-1.35 м (3H, CH₂CH₂CH₃); 1.19 с (3H) и 1.20 с (3H, 2×CH₃); 1.76 уш.с (0.5H) и 1.78 уш.с (1.55H, CH₂); 1.81-1.87 м (2H, CH₂CH₂O); 2.32-2.39 м (1H), 2.45-2.53 м (1H), 2.77-2.94 м (4H), 3.12-3.27 м (3H, 4×CH₂ и OCH); 3.53-3.58 м (2H, OCH₂); 4.31 д (1H; $J = 5.0$, ОН).

6-Гидроксн-5,7-дипропил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранол)-1,3-диазаадамantan (23). Выход 62.5%, R_f 0.68 (А), т.пл. 107-108°C (гексан). Найдено, %: С 71.58; Н 10.88; N 8.20. C₂₀H₃₆N₂O₂. Вычислено, %: С 71.42; Н 10.71; N 8.33. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1095 (C-O-C); 3560 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.85-0.90 м (6H, 2×CH₃); 0.89-0.93 м (2H); 1.08-1.18 м (4H) и 1.25-1.36 м (2H, 2×CH₂CH₂); 1.19 с (6H, CH₃-Pyr); 1.76 с (2H, CH₂-Pyr); 1.83 уш.т (2H, CH₂-Pyr); 2.41-2.49 м (2H), 2.79-2.91 м (4H), 3.18-3.30 м (3H, (NCH₂, CH); 3.55 уш.т (2H, $J = 5.2$, OCH₂); 4.26 д (1H; $J = 5.2$, ОН).

**1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ՄՊԻՐՈ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՅՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ,
Ի. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Ի. Ա. ԶԱՎԱՅԳԱՆՅԱՆ, Ն. Գ. ՆԱԿՈՐՅԱՆ և Կ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

1,5-Դիմեթիլ-, 1,5-դիալկիլ-9-Հիդրօքսի-, 1,5-դիֆենիլ-9-Հիդրօքսի- և 1,5-դիալկիլ-9-օքսո-3,7-դիազաբիցլո/3.3.1/նոնանների ու Հետերոցիկլիկ կետոնների՝ 2,2-դիմեթիլ-4-պիրանոնի, 1-մեթիլ-, 1-բենզիլ- և 2,2,6,6-տետրամեթիլ-4-պիպերիդոնների կոնդենսմամբ սինթեզվել են մի շարք նոր 2-սպիրո-1,3-դիազադամանտաններ: Ստացված միացությունների Հակացնցումային Հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ փորձարկման ընթացքում նրանք չեն բերում միոտեկոստիկայի ու կորորինաստիկայի խախտման:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTICONVULSIVE ACTIVITY
OF 2-SPIRO-1,3-DIAZAADAMANTANES**

**K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, M. V. GALSTYAN, I. M. NAZARYAN,
I. A. JAGHACPANYAN, H. G. HAKOBYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific and Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

By condensation of 1,5-dimethyl-, 1,5-dialkyl-9-oxo-, 1,5-dialkyl-9-hydroxy-, 1,5-diphenyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with heterocycle ketons: 1-methyl-, 1-benzyl-4-pyridone, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone and 2,2-dimethyl-4-pyranones a series of new 2-spiro substituted 1,3-diazaadamantanes were synthesized. Condensation was carried out in boiling ethanol. Some final compounds with different substituents in the 5th and 7th positions of diazaadamantanes ring are diastereoisomers. Study of anticonvulsive activity of synthesized compounds showed that some of them exhibited a moderate anticorazole activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sonkasare S.K., Kaul C.L., Ramazao P. // Pharmacol Res., 2005, v. 51(1), p. 1.
- [2] Шток В.Н., Федорова Н.В. // Психиатрия и психофармакотерапия, 2000, т. 2, №3.
- [3] Гмиро В.Е., Сердюк С.Е. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2000, №6, с. 3.
- [4] Gerzon K., Tobias D.J., Holmes R.E. // J. Med. Chem., 1967, v. 10, p. 603.
- [5] Арутюнян Г.Л., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Арутюнян А.Д. // ХГС, 2007, т. 43, №10, с. 23.
- [6] Минасян Г.Г., Арутюнян А.Д., Агаджанян Ц.Е., Адамян Г.Г. // ХГС, 1994, т. 30, №3, с. 401.
- [7] Stefano Chiavarelli e Guido Settimi // Gazzetta chimica Italiana, 1958, №88, Fasc XI, p. 1234.
- [8] Сборник гетероциклических соединений, Ереван, 1969, т. 8, с. 30.
- [9] Vogal H.G., Vogal W.H. // Drug Discovery and Evaluation pharmacological Assays, Springer, Berlin and New-York, 1997, p. 246.
- [10] Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С. // Хим.-фарм ж., 1998, т. 32, №9, с. 15.

ХИМИЯ ПОЛИМЕРОВ

CHARGE-CARRYING SUPERCONDUCTING POLYMER-CERAMIC NANOCOMPOSITES

S. P. DAVTYAN¹, A. O. TONoyAN¹, A. R. MICHAELyAN and STEFAN MÜLLER^{2*}

¹ Armenian National Polytechnic University
105, Teryana Str., Yerevan, 0009, Armenia
E-mail: atonoyan@mail.ru

² Institute of Experimental Physics
Magdeburg University, D-39106 Magdeburg, Germany
E-mail: stefan.mueller@ovgu.de

With the use of yttrium and bismuth ceramics' powders ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ and $Bi_2Sr_2Ca_2Cu_2O_8$), on the basis of super-high molecular polyethylene binder, charge-carrying polymer-ceramic nanocomposites are obtained. It is shown that the implementation of the proximity effect between the ceramics' grains leads to produce superconducting polymer-ceramic nanocomposites with a transport current. Additives of silver and aluminum nano-scale powders cause a significant increase of current density, and the application of acoustic fields during the formation of samples allows to further increase this density up to $\sim 4 \cdot 10^3 A \cdot cm^{-2}$. Physical and mechanical properties of these charge-carrying nanocomposites have been investigated and it is shown that nano-sized aluminum additives increase the breaking strength and the elasticity modulus of the samples. Furthermore, the morphological features of the interphase layer of charge-carrying polymer-ceramic nano-composites have been studied on the basis of various binders (polymethylmethacrylate, polystyrene, super-high molecular polyethylene and isotactic polypropylene).

Figs. 8, tables 3, references 26.

Introduction

In order to obtain high-temperature superconductive products with a transport current, various metals have been used as binders [1-10], particularly silver [1-3,10] and metals of transitive row, Mo, Zn, Sr [8], and others.

For polymer-ceramic composites there are descriptions in the literature about using as binders both thermoplastics [11,12] and reacto-plastics [12]. In Ref. [11], polymer additives were chosen to protect high-temperature superconductors from moisture, whereas in [13-21], for obtaining polymer-ceramic samples of different

geometries (rods, tubes, rings, etc.), both the method of hot pressing [13,15,16,18,19] and of polymerization filling [14-15,17,20,21] were applied. In the publications [14,15,17,18,20,21] superconducting, physical-mechanical, thermo-chemical, and thermo-physical properties of polymer-ceramic nanocomposites were studied. It was shown [14-21] that for high temperature superconductive (SC) nanocomposites, the critical temperature of transition to the superconducting state is 2-30 times higher than that of the original ceramics.

It becomes obvious that the burning of organic parts of polymer-ceramic nanocomposites, their sintering and recovering at any particular thermal regime in analogy with [11], give rise, as a rule, to a transport current. However, polymer-ceramic nanocomposites with a superconducting (SC) transport current can be obtained without the stages of burning and sintering. This is achievable via the so-called nearing effect, thus effectively shielding dielectrization of near-to-surface layers of the ceramic's grains.

In summary, this study is based on yttrium and bismuth ceramics, fine dispersed powder of super-high molecular polyethylene as a binder and nano-sized additives of aluminum and silver, to obtain polymer-ceramic nanocomposites with a transport current.

Experimental

In this work synthesized yttrium and bismuth oxide ceramics ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ and $Bi_2Sr_2Ca_2Cu_2O_8$) were used as a high temperature ceramic powder, with a dispersion (via molecular sieves) of less than 50 μm and a critical transition temperature to the superconducting state of 93 K and 109 K, respectively. As polymer binders in the form of fine dispersed powders served super-high molecular (HMPE) (brand U506-000) and branched (BPE) polyethylene with melting temperature $T_m = 128-135^\circ C$ and $105-108^\circ C$, respectively, isotactic polypropylene (IPP) with $T_m = 167-171^\circ C$, polymethylmethacrylate (PMMA) with temperature of vitrification point $T_v = 110-115^\circ C$ and polystyrene (PS) with $T_v = 98-102^\circ C$ [22].

For finding out the influence of nano-sized powders of aluminum and silver on the transport current of received composites, experiments were conducted, where in one case the powders of polymers (HMPE, BPE, IPP, PMMA, polyanilin) and superconducting ceramics ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$, $Bi_2Sr_2Ca_2Cu_2O_8$) were pre-mixed in an agate mill, while in other cases nano-sized powders of aluminum (40 nm) and silver (30 nm) were added to this mix. From the homogeneous mixtures obtained by the method of hot pressing HMPE ($\sim 150^\circ C$ under a pressure of 100 MPa) tablets with a diameter of 10 mm and a thickness of 2 mm were molded. The golden contacts by the thermo compression method were deposited on the tablets. The resistance of the samples was determined by the conventional 4-lead method. In some cases forming the samples was carried out under the influence of acoustic fields, which causes deagglomeration of the agglomerated nano-particles (sonofication at 500W was kept on for the entire process of the samples' formation). The start of the superconducting

transition (T_s) and its width were determined by measuring the magnetic susceptibility at the frequency 1 kHz (kilohertz) with an amplitude of the magnetic field of 10 Oe. Physical-mechanical properties and the heat of sample fusion of SC polymer-ceramic nanocomposites were measured on the following instruments: Differential scanning analyzer (DSA) and differential scanning calorimeter (DSC) [both from Perkin-Elmer].

Results and Discussion

Regulation of the current density in superconducting polymer-ceramics

The characteristic change of resistance of the samples with temperature for polymer-ceramic nanocomposites of $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$: HMPE: Al = 80 : 10: 10 (% mass) is shown in Fig. 1 (curve 1).

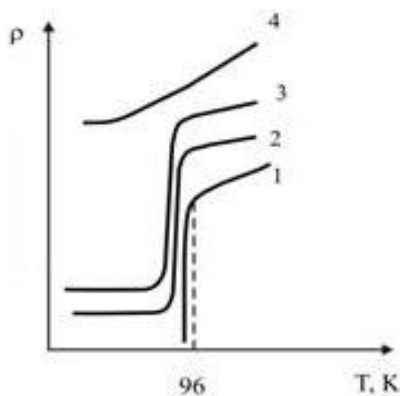


Fig. 1. Change of resistance of the $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ + HMPE nanocomposites with the additives of nano-sized aluminium powder as a function of temperature.

Curve 1 – critical temperature of superconducting transition for the initial sample;

Curves 2, 3 – critical temperature of superconducting transition for the thermo processed sample (obtained during repeated thermal cycling);

Curve 4 – after four thermal cycles.

Up to the critical temperature of superconducting transition, the course of the resistance curve (curve 1) has a semi-conducting character. Further, at the SC transition temperature 96 K, a decrease in resistance is noticed, and at 78 K, the transition ends and the sample resistance turns to zero.

Unexpected results are obtained during repeated thermal cycling of the very samples. The behavior of the samples' resistance up to the critical transition temperature to the superconducting state again remains semi-conductive (Fig. 1, curves 2, 3). However, the level of residual resistance increases with every following cycle, and after the transition to the superconducting state, no zero resistance is achieved. Here, there is a plateau, up to 8-5 K. Moreover, after four thermo-cycles the SC transition disappears altogether (Fig. 1, curve 4).

These results can be explained either by the accumulation of residual strains on the binder-ceramic phase boundary, as a result of micro-crack formation while thermo-cycling, or by the poor contacting which tends to deteriorate as the cycling progresses. The developing current creates its own magnetic field, which eventually destroys the SC temperature transitions.

Similar results were obtained for the composites consisting of bismuth ceramic-polyaniline-HMPE with addition of nano-sized silver powder. Consequently, it is to

be stated that here, in the temperature range 109-115 K, the "SC-step" is observed, as well (Fig. 2) without reaching the resistive zero.

By contrast, in nano-composites with bismuth ceramics, a repeated thermal cycling (5-6 cycles) does not affect the dependence of resistance on temperature. We note that in this case up to the transition temperature for the superconducting state, the course of the resistance depending on temperature is semi-conductive.

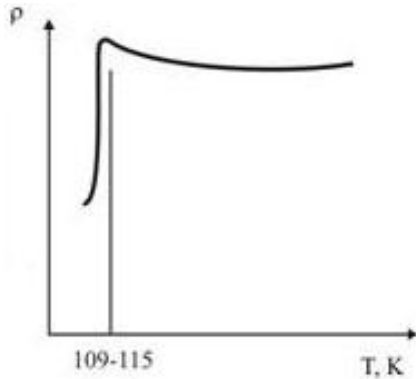


Fig. 2. The change in resistance of nanocomposites with bismuth ceramics with aniline, with HMPE binder and with the addition of nano-sized silver powder.

It is obvious that the increase in current density can be achieved by the implementation of the proximity effect, i. e., decrease of the binder quantity in the composite SC polymer-ceramic nanocomposites. For this purpose, by the hot pressing method a number of polymer-ceramic nanocomposites were formed, in which nanopowders were not added, and the proportion HMPE ranged from 1 to 5 wt. %. The dependence of current density on the amount of binder is shown in Fig. 3 (curve1).

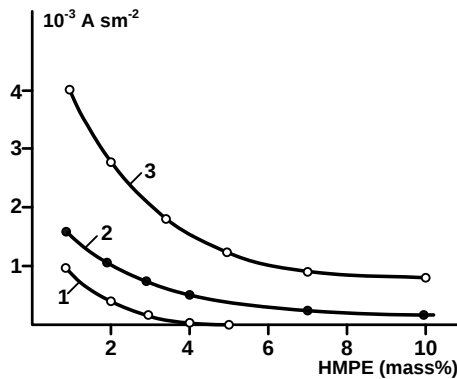


Fig. 3. Dependence of current density on the amount of polymer binder.

Indeed, as seen from the figure, the implementation of the proximity effect leads to a substantial increase in current density. In this case, with the increase of the share of binder the current density decreases monotonically and becomes zero at 5% of the content of HMPE. Additives in the same nanocomposite of nano aluminum powder in the proportions HMPE: nano-additives = 1:1 (wt%) increases the current density else more (Fig. 3, curve 2).

As indicated by curve 2 in Fig. 3, increasing the quantity of HMPE also reduces the current density from $-1.5 \cdot 10^3 \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ to $\sim 150 \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ (1% mass content of binder), and already at 10% content of HMPE it becomes equal to $\sim 150 \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$.

The critical transition temperature into the superconducting state is 96 K and its width is 6°. A probably relatively low current density in the nanocomposites is determined by the agglomerated state of aluminium nanoparticles.

Therefore, the further shaping of superconducting nanocomposites was carried out under the influence of acoustic fields. Indeed, as recognized from curve 3 in Fig. 3 the application of acoustic fields in the pressing process leads to a rather sharp increase in current density, which is associated with deagglomeration of aggregated particles and their uniform distribution over the volume of the samples. Curve 3 in fig. 3 shows that at 1% binder content of HMPE the current density reaches $4 \cdot 10^3 \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$.

Physical-mechanical properties of polymer-ceramic nanocomposites with transport current

Samples with low content of HMPE are quite fragile. In connection with this difficulties arise when applying contacts by thermo-compressing. For example, superconducting polymer-ceramic nanocomposites with 5% HMPE have the following physical and mechanical properties: ultimate tensile strength of -0.7 MPa , modulus of elasticity of -1.4 MPa , and elongation -3% .

Interestingly the addition of nano-sized aluminum powder in superconducting polymer-ceramic nano-composite with nearly constant critical transition temperature into the superconducting state (Meissner effect) and of the current density leads to a significant improvement in the physical-mechanical properties (Table 1).

Table 1

**Impact of the initial composition of polymer-ceramic nanocomposites
on physical - mechanical and superconducting properties.**

Weight ratio HMPE: nanoadditive ceramics, mass. %	σ , MPa	E, MPa	ε , %	Tc, K	Tk, K
1: 1: 98	0.27	0.4	2.0	95	88
2: 2: 96	0.33	0.56	3.5	95	88
3: 3: 94	0.68	1.2	5.0	96	88
4: 4: 92	1.00	2.0	7.0	96	88
5: 5: 95	1.50	5.0	9.0	95	88
10: 10: 80	3.80	9.0	11.0	96	88

The increase of the critical transition temperature into the superconducting state is evidently associated with the processes of intercalation of binder macromolecule fragments into the layered structures of ceramic grains [19-21]. Regarding a noticeable improvement in physical-mechanical properties of SC polymer-ceramic

nanocomposites, it is possible that such a fact is associated with the introduction of nano aluminum particles into the polymer matrix HMPE, as well as their uniform distribution in the volume of binder and the formation of a rigid amorphous fraction of the polymer on the surface of nano-particles [23-26].

Thus, on the basis of these results we can conclude that the simultaneous implementation of the proximity effect, additives of nano-sized powders of aluminum and their uniform distribution over the sample volume under the influence of acoustic fields provide a charge-carrying SC polymer-ceramic nanocomposite with current density up to $\sim 4 \cdot 10^3 \text{ A} \cdot \text{cm}^{-2}$ with simultaneous improvement of physical and mechanical properties.

Morphologic peculiarities of current-carrying SC polymer-ceramic nanocomposites

To study the morphological features of charge-carrying polymer-ceramic nanocomposites the melting temperature (T_m) and the enthalpy (ΔH_m) of nanocomposites containing 5% nano-sized aluminum (mass relative to HMPE) are defined by differential scanning calorimetry. A wide range of the nanocomposites composition (the ratio of HMPE with an oxide ceramic $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6.97}$) was studied. The results are shown in Table 2.

It is seen that with increasing of the filling degree in nano-composites the enthalpy of melting is increasing.

Table 2

**Impact of filling degree on temperature and enthalpy of melting of binder in
nanocomposites HMPE + $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6.97}$**

Weight ratio HMPE: $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6.97}$	T_m start	ΔH_m , per gramm HMPE	Degree of crystallinity, %
100:0	140	115.0	39.1
80:15	151	121.5	41.4
45:50	140	128.5	43.7
10:85	138	130.0	44.2

The observed increase in enthalpy value is associated either with the degree of crystallization (Table 2 and 3) or with a change in morphology of the binder in the surface layers of the phase.

However, on the basis of the obtained results it is impossible to establish unambiguously the decisive role of any of these factors. For clarification of the mentioned factors we studied by DSC methods in the regime of the scanning temperature the influence of oxide ceramic quantities $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6.97}$ on the heat of melting and carried out electron-microscopic investigations of samples of polymer-ceramic nanocomposites with transport current properties.

The dependence of the samples melting heats on temperature for the SC polymer-ceramic nanocomposites, obtained by varying the initial temperature of samples' molding, and its content with a binder of BPE is shown in Fig. 4.

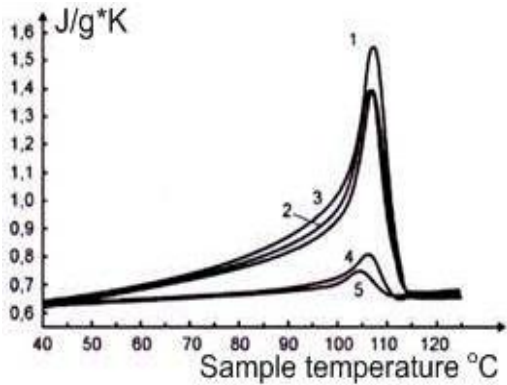


Fig. 4. Impact of temperature on the variation of the melting heats for SC polymer-ceramic nanocomposites obtained at different initial temperatures (T0) and initial ratios of BPE with ceramics: T0, 0C 130 (1), 140 (2), 160 (3) Y₁Ba₂Cu₃O_{6.97}: BPE = 90:10 (1-3), 97:3 (4), 99:1 (5). The quantity of nano-sized aluminium: 5% of the weight of Y₁Ba₂Cu₃O_{6.97}.

According to Fig. 4 the maximum values of the melting heats (curves 1-4, Fig. 4) SC polymer-ceramic products are practically independent of the initial forming temperature (curve 1,2,3, Fig. 4), whereas they depend quite strongly on the amount of ceramics in the composite (curves 4 5, Fig. 4). Temperature of melting and enthalpy determined from the data in Fig. 4 are presented in Table 3.

Table 3

**Impact of filling on the temperature of melting and enthalpy
in the nanocomposites BPE + Y₁Ba₂Cu₃O_{6.97}**

Weight ratio of BPE: Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6.97}	T _m start	ΔH _m , per gramm BPE	The degree of crystalline, %
90:10	107	84	29
97:3	107	97	33
99:1	105	133	45

Thus, in the case of a binder of BPE with the increase of the filler amount the enthalpy and the degree of crystallinity are increasing. Therefore, based on the measured data we can suppose that a fairly strong increase of the value of ΔH_m (calculated per gram HMPE and BPE) could be due to two reasons:

- the increase of the amount of SC ceramics leads to an increase in the degree of crystallinity;
- intercalation of fragments or individual elements of macromolecular binding into the interlayer spaces of the ceramic grains alters the morphology of super-high-molecular or branched polyethylene on the boundary of a phase section of the ceramic binder - which is more likely [18-21].

Indeed, the study of the structural features of the charge-carrying SC polymer-ceramic nanocomposites by scanning electronic microscopy when using both amorphous and crystalline polymers, with complete and uniform enveloping of

ceramic grains by polymer binders (Fig. 5a, b), indicates that there is a quite strong interaction on the boundary of the ceramic-polymer phase.

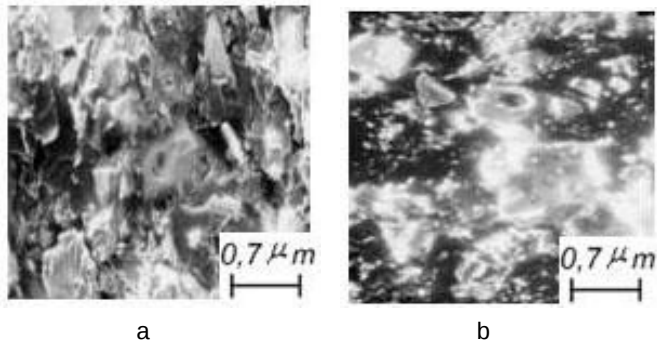


Fig. 5. EM microphotography of nanocomposite SC samples with binders of the PMMA (a) and PS (b). Ratio of binder : ceramics = 15 : 85.

The interaction of macromolecular binder of PMMA and PS with the surface of the ceramic grains $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ may contribute to the formation of a rigid amorphous fraction (RAF) of polymer binder.

In charge-carrying SC nanocomposites with binders HMPE, PP, regardless of the amount of SC-ceramics, by analogy with [23-26], there are formations of fiber structures. For example, in Fig. 6 electron a microphotograph of a sample with the HMPE binder is presented. The figure depicts how the formation of fiber structures, not typical for polyethylene, takes place.

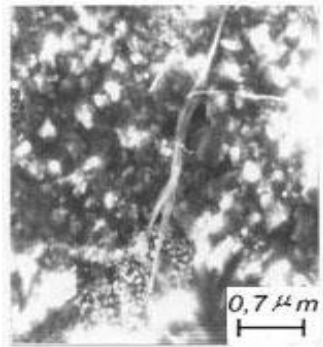


Fig. 6. EM microphotograph of polymer-ceramic nanocomposite with HMPE binder. Ratio of binder : ceramics : nano aluminium – 5 : 90 : 5.

As already noted in [18-21], fiber formations are the result of intercalation of macromolecular fragments of HMPE in the layered structure of ceramic grains. Such a binding of macromolecules affects the mobility of macro-chains of super-high molecular polyethylene and reduces their flexibility. Consequently, the crystallization of macromolecules, associated in this way, takes place via cooperative interaction between them.

It should be specially noted that in case of charge-carrying polymer-ceramic nanocomposites with a binder of IPP, the above mentioned phenomena are more emphasized. Indeed, as it is seen from the change of the dependences of heat

capacity on temperature (Fig. 7), a splitting of peaks into two components is observed.

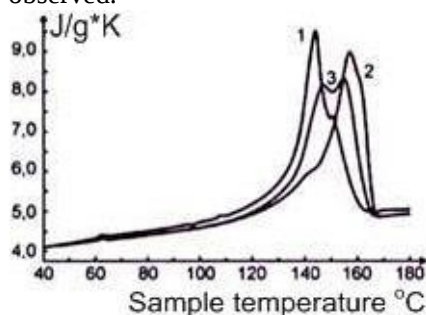


Fig. 7. Temperature impact on the varying character of melting heats for the SC polymer-ceramic nanocomposites obtained at different initial ratios of PP with ceramics. $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$: PP = 85:15 (1) 70:30 (2), 50:50 (3).

Possibly, the splitting is a result of the presence of two various structures in polymer-ceramic nanocomposites with IPP binder.

As a proof of such an assertion can be the electron-microscopic investigations. Indeed, as it is seen from the microphotographs of samples with IPP binder (Fig. 8), here the number of fibers formations is much larger than in HMPE binder.

A large number of formed fibers structures are probably to be the cause of splitting (Fig. 8) peaks of melting temperatures in SC polymer-ceramic nanocomposites with a binder of isotactic propylene.

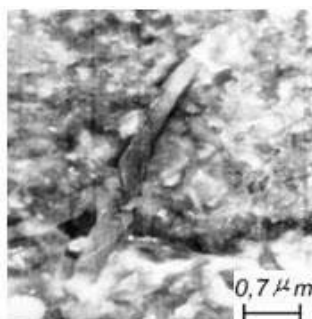


Fig. 8. EM microphotography of polymer-ceramic nanocomposite with IPP binder. Ratio of binder: ceramics: nano aluminium = 15 : 80 : 5.

Concluding remarks

In the presented work we have followed the goal to create polymeric superconducting nanocomposites with transport current properties. For the solution of the given problem superconducting additives of yttrium and bismuth ceramics powders ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ and $Bi_2Sr_2Ca_2Cu_2O_8$), as well as nanopowders of aluminum and silver were used. On the basis of super-high molecular polyethylene binder, charge-carrying polymer-ceramic nanocomposites were obtained.

Thus, our results permit to conclude that the introduction of nano-sized aluminum powders allows to produce SC polymer-ceramic nanocomposites, with a transport current having a current density up to $\sim 4 \cdot 10^3 A \cdot cm^{-2}$. A natural question arises regarding the possibility of increasing the current density. The answer is

positive: the increase is possible by using other binders and nano-fillers of a different nature with varying average size of nano-particles.

Acknowledgements: The authors would like to thank the State Committee of Science of Armenia for their support in this research. This research was supported by scientific grants 2015-2016 on the topic – Macrokinetics of Polymer Processes and Polymer's Nanocomposites.

ՀՈՍԱՆՔԱԿԻՐ ԳԵՐՏԱՂՈՐԴԻՉ ՊՈԼԻՄԵՐ-ԿԵՐԱՄԻԿԱԿԱՆ ՆԱՆՈԿՈՄՊՈԶԻՏՆԵՐ

Ս. Պ. ԴԱՎԹՅԱՆ, Ա. Օ. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ա. Ռ. ՄԻԿԱԵԼՅԱՆ և ՍՏԵՖԱՆ ՄՅՈՒԼԵՐ

Իտրիային և վիսմուտային ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ և $Bi_2aSr_2Ca_2Cu_2O_8$) կերամիկական փոշիների և գերբարձրմոլեկուլյար պոլիէթիլենի օգտագործմամբ, ստացվել են էլեկտրահաղորդիչ պոլիմեր-կերամիկական նանոկոմպոզիտներ: Ցույց է տրվել, որ օգտագործելով կերամիկայի հատիկների մոտրկուլյան էֆեկտը կարելի է ստանալ հոսանքակիր պոլիմեր-կերամիկական նանոկոմպոզիտներ:

Արժաթի և ալյումինի նանոհավեյարների ավելացումը բերում է հոսանքի խտության զգալի մեծացմանը, իսկ նմուշների ձևավորման ժամանակ ակոստիկ դաշտերի օգտագործումը մեծացնում է հոսանքի խտությունը մինչև $\sim 4 \cdot 10^3$ Ա·սմ²: Հետազոտվել են նաև հոսանքակիր պոլիմեր-կերամիկական նանոկոմպոզիտների ֆիզիկամեխանիկական հատկությունները և ցույց է տրվել, որ ալյումինի փոշու հավեյարները մեծացնում են նմուշների ամրությունը ձգման պայմաններում և առաձգականության մոդուլը: Հետազոտվել են տարբեր կապակցողներով (պոլիմեթիլմեթակրիլատ, պոլիստիրոլ, գերբարձրմոլեկուլյար պոլիէթիլեն և իզոտակտիկ պոլիպրոպիլեն) ստացված հոսանքակիր պոլիմեր-կերամիկական նանոկոմպոզիտների միջֆազային տիրույթի մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները:

ТОКОНЕСУЩИЕ СВЕРХПРОВОДЯЩИЕ ПОЛИМЕР-КЕРАМИЧЕСКИЕ НАНОКОМПОЗИТЫ

С. П. ДАВТЯН, А. О. ТОНОЯН, А. Р. МИКАЕЛЯН и СТЕФАН МЮЛЛЕР

С использованием порошков иттриевой и висмутовой керамики ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ и $Bi_2aSr_2Ca_2Cu_2O_8$) на основе сверхвысокомолекулярного полиэтиленового получены токопроводящие полимер-керамические наноконпозиты. Показано, что реализация эффекта близости между зернами керамики приводит к получению сверхпроводящих полимер-керамических наноконпозитов с транспортным током. Добавки порошков наночастиц серебра и алюминия вызывают значительное увеличение плотности тока, а применение акустических полей при формировании образцов позволяет еще больше увеличить плотность до $\sim 4 \cdot 10^3$ А·см². Были исследованы физико-механические свойства токопроводящих полимер-керамических наноконпозитов, и показано, что наноразмерные добавки алюминия увеличивают прочность на разрыв и модуль упругости образцов. Изучены морфологические особенности межфазного слоя токопроводящих полимер-керамических наноконпозитов на основе

различных связующих (полиметилметакрилата, полистирола, сверхвысокомолекулярного полиэтилена и изотактического полипропилена).

REFERENCES

- [1] Jha S.R., Reddy Y.S., Sharma R.G. // Chemistry and Materials Science, 1987, v. 31, p. 167.
- [2] Hill D.M., Gao Y., Meyer III H.M., Wagener T.J., Weaver J.H. // Capone II D.W., Phys. Rev. B, 1988, v. 37, p. 511.
- [3] Meyer H.M., Hill D.M., Wagener T.J., Weaver J.H. // Journal Capone II D.W., p. 6500.
- [4] Gao Y., Vitomirov J.M. // Phys. Rev. B, 1988, v. 37, p. 3741.
- [5] Romano L.T., Wilshaw P.R., Long N.J., Grovenor C.R.M. // Supercond. Sci. Tech., 1989, p. 285.
- [6] Lindberg P.A.P., Shen Z.-X., Wells B.O., Dessau D.S., Mitzi D.R., Lindau I., Spicer W.E., Kapitulnik A. // Phys. Rev. B, 1989, v. 39, p. 2890.
- [7] Hikata T., Sato K. // Jap. J. Appl. Phys., 1989, v. 28, 1, p. 182.
- [8] Gafarov S.F., Dzhaifarov T.D. // Technical Physics, 1990, v. 16, 9, p. 59.
- [9] Asoka Kumar P.S., Mahamuni S., Kulkarni P., Mulla I.S. Chandrachood M., Sinha A.P.B., Nigavekar A.S., Kulkarni S.K. // J. Appl. Phys., 1990, v. 67, p. 3184.
- [10] Docenko V.I., Braude I.S., Ivanchenko L.G., Kislyak I.F., Puzanova A.A. // Low Temperature Physics, 1996, v. 22, p. 935.
- [11] Goto T., Kada M. // Jap. J. Appl. Phys., 1987, v. 26, p. 1527.
- [12] Golyamina E.M., Lykov A.N. // Superconductivity, physics, chemistry and technology, 1989, v. 2, p. 51.
- [13] Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Varderesyan A.Z., Müller S.C. // European Polymer Journal, 2014. Available online 24 April 2014, J. Polym. Sci. B: Polym. Phys., 2014, v. 57, p. 182.
- [14] Davtyan D.S., Tonoyan A.O., Varderesyan A.Z., Davtyan S.P. Synthesize of Nanocomposites: New Achievements, Nanostructured Polymer Blends and Composites in Textiles, Chapter 7, p. 235, Toronto, 2015, <http://lccn.loc.gov/2015037693>.
- [15] Hayrapetyan S.M., Tonoyan A.O., Arakelova E.R., Davtyan S.P. // Polymer Sci. A, 2001, v. 43, p. 1814.
- [16] Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Hayrapetyan S.M., Manukyan L.S. // J. of Materials Processing Technology, 2005, v. 160, p. 306.
- [17] Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Tataryan A.A., Schick C. // Composite Interfaces, 2006, v. 13, p. 535.
- [18] Tonoyan A.O., Davtyan S.P. in: J. Parisi, S.C. Müller (Eds.), Bottom- Up Self-Organization in Supramolecular Soft Matter, Springer, Berlin Heidelberg, 2015, p. 101.
- [19] Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Tataryan A.A., Schick C., Sargsyan A.G. // J. of Materials Processing Technology, 2007, v. 163, p. 734.
- [20] Tonoyan A.O., Davtyan S.P. // Ceramic Nanocomposites Chapter 9 “High-Temperature Superconducting Polymer-ceramic Nanocomposites”, Woodhead Publishing, Oxford, Chapter 9, 2013, p. 284.
- [21] Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Schick Ch. // Materials, 2009, v. 2, p. 2154.
- [22] Encyclopedia of polymers. Moscow: Soviet Encyclopedia, 1977, v. 2, p. 1005.
- [23] Sargsyan A.G., Tonoyan A.O., Davtyan S.P., Schick C. // European Polymer Journal, 2007, N8, p. 3113.
- [24] Davtyan S.P., Berlin A.A., Tonoyan A.O., Schick K., Ragovina S.Z. // Russian Nanotechnologies, 2009, v. 4 p. 489.
- [25] Davtyan S.P., Tonoyan A.O. // Theory and Practice of Adiabatic and Frontal Polymerization, Palmarium Academic Publishing, 2014.
- [26] Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Berlin A.A. // Review Journal of Chemistry, 2011, v. 1, p. 56.

**ФРОНТАЛЬНАЯ СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ АКРИЛАМИДА
С МЕТИЛМЕТАКРИЛАТОМ В ПРИСУТСТВИИ УГЛЕРОДНЫХ
НАНОТРУБОК**

А. О. ТОНОЯН, А. Р. МИКАЕЛЯН и С. П. ДАВТЯН

Национальный политехнический университет Армении
Армения, Ереван, 0009, ул. Теряна, 105
E-mail: atonoyan@mail.ru

Поступило 10 XI 2016

Исследовано влияние количеств одностенных углеродных нанотрубок на особенности фронтальной сополимеризации акриламида с метилметакрилатом. Показана возможность возникновения нелинейных явлений в виде периодических, спиновых и хаотических режимов. Предложен механизм регулирования процесса в режиме фронтальной полимеризации и сохранения линейности распространения тепловой волны фронта с формированием стационарных режимов. Изучены физико-механические, динамические-механические и термохимические свойства полученных полимерных нанокомпозитов в зависимости от количеств наполнителя и тепловых режимов фронтальной полимеризации. Показано, что синтез нанокомпозитов в режиме фронтальной полимеризации под влиянием тепловых волн приводит к интеркаляции полимерных макромолекул в объем нанотрубки.

Рис. 6, табл. 1, библиографические ссылки 23.

Плохая совместимость углеродных нанотрубок со многими полимерными связующими, органическими и водными растворами существенно ограничивает их применение в качестве наноуплотнителей. В литературе достаточно работ (см., например, [1-3] и цитированную там литературу), посвященных исследованию возможностей существенного увеличения взаимодействия поверхности одностенных (ОСУНТ) и многостенных (МСУНТ) углеродных нанотрубок с полимерными макромолекулами.

Высокие физико-механические показатели (разрывная прочность ~100 ГПа, модуль упругости ~1000 ГПа и удлинение до ~0.4%) позволяют использовать углеродные нанотрубки в качестве добавок в полимерную матрицу, что является хорошей предпосылкой для регулирования свойств самих нанокомпозитов полимер/углеродные нанотрубки. Одна-

ко, как отмечено в работе [4], и как показывает анализ работ [5-11], данные по физико-механическим свойствам нанокомпозитов на основе углеродных нанотрубок являются противоречивыми. По всей вероятности, подобное положение дел, в первую очередь, связано с неоднородным распределением нанотрубок в объеме полимера. Немаловажными факторами являются также способы получения нанокомпозитов [4,11], влияющие на морфологию макромолекул связующего непосредственно на поверхности раздела фаз нанотрубка-полимерная матрица. Достоверное восприятие результатов многих работ осложняется еще и тем, что в них часто не приводятся данные по тепловым и температурным режимам синтеза нанокомпозитов. Следовательно, развитие новых методов синтеза полимерных нанокомпозитов, обеспечивающих равномерное распределение углеродных нанотрубок по объему связующего, а также повышение надежности и воспроизводимости процесса их получения, является актуальной задачей для получения наноматериалов полимер/углеродные нанотрубки.

Цель данной работы – методом фронтальной сополимеризации акриламида (ААМ) с метилметакрилатом (ММА) в присутствии ОСУНТ синтезировать нанокомпозиты с их равномерным распределением в полимерной матрице, исследовать их физико-механические, динамические-механические, теплехимические и электропроводящие свойства, а также с учетом прямой зависимости свойств полученных нанокомпозитов от возможности установления стационарного распространения тепловой волны фронтального процесса определить границы устойчивых фронтальных режимов в зависимости от степени наполнения нанотрубками. Интересно также выяснить геометрические формы и строение нелинейных структур, образующихся в результате нестационарного распространения полимеризационного фронта.

Экспериментальная часть

В качестве сомономеров использовали ААМ, ММА фирмы Sigma Aldrich.

ММА очищали по методике [10]. ААМ очищали двухкратной перекристаллизацией из насыщенных растворов этилового спирта.

Инициатор сополимеризации – дициклогексилпероксидикарбонат (ДЦПК), использовали после двухкратной перекристаллизации из этилового спирта и сушки в вакуумном шкафу при комнатной температуре до постоянного веса.

В качестве нанонаполнителей процесса сополимеризации использовали ОСУНТ (фирма Sigma Aldrich) и нанопорошок алюминия с размерами частиц 40 нм (фирма Sigma Aldrich).

Для фронтальной сополимеризации ААМ с ММА в присутствии ОСУНТ исходные смеси готовили следующим способом. Вначале порошкообразный ААМ тщательно перемешивали с необходимым количеством нанотрубок, далее к изготовленной смеси добавляли 20% (от массы ААМ) ММА с инициатором. Концентрация ДЦПК во всех опытах составляла 2 масс.% от количеств сомономеров. Тщательно перемешивали, затем исходную смесь малыми порциями помещали в реакционные стеклянные ампулы и равномерно уплотняли [10]. Далее проводили фронтальную сополимеризацию ААМ с ММА с добавками соответствующих количеств нанотрубок по методике, описанной нами в [10]. Реакцию проводили в вертикально установленных стеклянных ампулах диаметром 5 мм, длиной 100 мм. Фронт полимеризации инициировали с верхней части реакционных ампул приложением горячей (~200°C) металлической поверхности к торцевой части реакционных ампул [11,12]. Температурные профили фронтальной сополимеризации определяли по показаниям медь-константановых термопар. Спаи термопар располагались в серединной части ампул. А скорость распространения фронта определяли визуально по зависимости координаты фронта от времени.

Физико-механические (в условиях растяжения) и динамические-механические свойства образцов нанокомпозитов определяли на приборе "Diamond DSA" фирмы Perkin-Elmer.

Термоокислительную деструкцию полимерных связующих исследовали дериватографическим методом на приборе фирмы MOM при скорости нагрева 3.2 г/мин.

Электропроводящие свойства нанокомпозитных образцов (сечение 0.2 см², длина 1 см) определяли импедантными измерениями (частота 1000 Гц, амплитуда 5 мВ) на приборе "Electrochemical workstation CHI 660D".

Влияние количества ОСУНТ на особенности фронтальной сополимеризации. На рис. 1 представлены данные по влиянию количеств ОСУНТ на температурные профили (рис. 1 а) и скорость распространения (рис. 1б) сополимеризационного фронта ААМ с ММА.

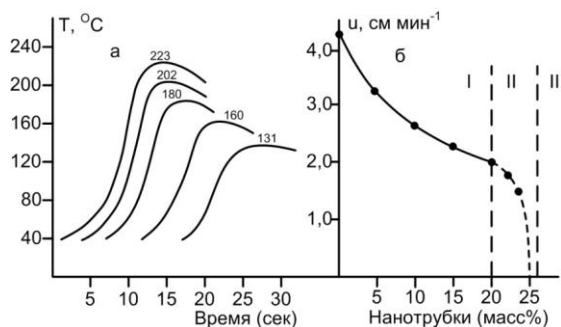


Рис.1. Влияние количеств ОСУНТ на характер изменения температурных профилей (а) и на скорость распространения фронта (б). Соотношение сомономеров ААМ:ММА= 80:20, количество ОСУНТ (% от массы сомономеров): 1 – 5, 2 – 10, 3 – 15 и 4 – 20.

Сравнение данных рис. 1 а, б с аналогичными результатами, полученными в работе [12], показывает их достаточно сильное отличие. В данном случае предельная температура (рис. 1а) тепловых волн и скорость сополимеризационного фронта (рис. 1б) уменьшаются практически синхронно с добавками нанотрубок. При этом, как видно из рис. 1а, структура температурных профилей также меняется.

Наблюдаемые изменения характерных величин фронтальной сополимеризации ААМ с ММА могут быть объяснены двумя факторами. С одной стороны, это совместное действие количеств нанонаполнителя и интенсивности теплопотерь из зоны реакции в окружающую среду на тепловые режимы фронтальной сополимеризации. А с другой — отсутствие химического взаимодействия макромолекул связующего с внешней и внутренней поверхностями ОСУНТ. В пользу первого фактора свидетельствует как достаточно сильное уменьшение предельных температур (рис. 1а) тепловых волн, так и данные по влиянию количеств нанотрубок на стационарное состояние фронтальных режимов и их устойчивость. Действительно, как видно из данных рис. 1б, в зависимости от количеств добавок ОСУНТ наблюдаются три области различного изменения скорости сополимеризационного фронта. Область I (количество нанодобавок до 20%) соответствует стационарным устойчивым состояниям тепловых сополимеризационных волн. В области II (количество нанотрубок от 20 до 25%) с увеличением количеств ОСУНТ скорость фронта достаточно резко падает, происходит потеря устойчивости фронтальных режимов. А в области III при количествах нанотрубок выше ~25-26% режимы фронтальной сополимеризации не существуют. Рассмотрим более подробно неустойчивые фронтальные режимы в области II.

Известно [13-15], что потеря устойчивости фронтальных режимов, как правило, сопровождается появлением колебательных, периодических, одно-, двух-, трех- и многозаходных спиновых режимов. При этом на поверхностях заподимеризованных образцов [16-18] обнаружены спиралевидные углубления, характерные для неустойчивых режимов фронтальной полимеризации.

В данном случае, как это видно из данных рис. 1б и рис. 2 (образцы 1-6), при добавках нанотрубок в количестве 20% и выше наблюдается потеря устойчивости сополимеризационных тепловых волн. Действительно, при наполнении полимеризующейся среды нанотрубками вплоть до 19% фронтальные режимы являются устойчивыми, а образцы имеют гладкую черную поверхность. На рис. 2 для примера (образец 1) представлена фотография одного из образцов нанокompозитов с 15% наполнением.

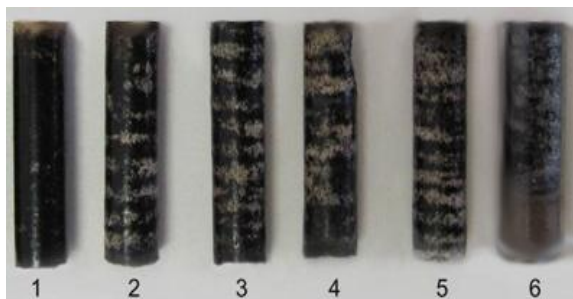


Рис. 2. Образцы сополимерных нанокомпозитов, полученных в условиях фронтальной сополимеризации ААМ с ММА. Степень наполнения (массовых % от количеств ААМ и ММА) 15–1, 20–2, 22–3, 23–4, 24–5, 25–6. Стационарный устойчивый 1 и неустойчивые режимы: периодический – 2, однозаходный – 3, двухзаходный – 4, трехзаходный – 5, спиновый, хаотический – 6.

Потеря устойчивости (рис. 2) сопровождается формированием периодических (образец 2), одно- (образец 3), двух- (образец 4), трехзаходных спиновых (образец 5) и хаотических (образец 6) режимов. Формирование указанных нелинейных явлений проявляется в виде белых окрасок на фоне гладких поверхностей полученных образцов.

Для выявления последовательности появления неустойчивых режимов при наполнениях 20% и более количество добавок ОСУНТ увеличивали малыми порциями, т.е. по 1% от общей массы сомономеров.

Для процессов фронтальной сополимеризации ААМ с ММА в присутствии ОСУНТ потеря устойчивости стационарных тепловых волн начинается с появлением периодических режимов (рис. 2, обр.2). Периодические режимы фронтальной сополимеризации характеризуются колебанием [17-19] скорости фронта около своего стационарного значения (рис. 3).

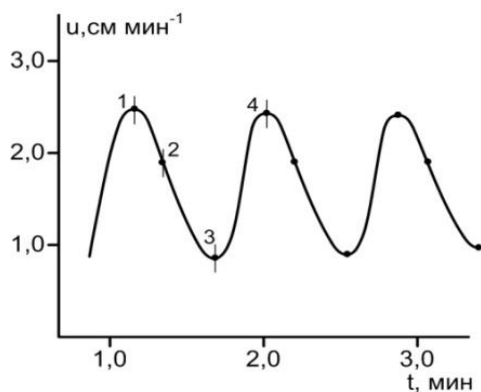


Рис. 3. Колебательный режим фронтальной сополимеризации.

Представляет интерес исследование механизма формирования периодических режимов и геометрической формы фронта. С этой целью полимеризацию останавливали замораживанием реакционных ампул жидким азотом через наперед заданные интервалы времени (точки, указанные на рис. 3 цифрами 1, 2, 3 и 4), соответствующие половине периода колебания скорости фронта.

Затем, после самостоятельного разогрева реакционных ампул до комнатных температур, без повреждения образцов удаляли стеклянный корпус и полученные образцы фотографировали (рис. 4).



Рис. 4. Изменение геометрической формы фронта от времени. Время: с (начало отсчета соответствует точке 1 на рис. 3) 0 – 1, 20 – 2, 40 – 3 и 50 – 4.

Из рис. 4, 1 видно, что в точке 1 (рис. 3) форма фронта является плоской, затем происходит его искривление (рис. 4, 2) с появлением «языка» (точка 2 на рис. 3). В дальнейшем (рис. 4, 3) образованный «язык» удлиняется (точка 3 на рис. 3), а в точке 4 (рис. 3) форма фронта снова становится плоской (рис. 4, 4). Представленная на рис. 4 динамика изменения геометрической формы фронта связана с теплотерями из зоны реакции в окружающую среду и с действием добавок инертных ОСУНТ на разогрев реакционной смеси (рис. 1а). Здесь, по всей вероятности, в момент максимального искривления геометрической формы фронта (что соответствует минимальной температуре в зоне реакции) возникает очаг, который замыкается на себе. Или же, по аналогии с результатами работ [20,21], тепловая волна распространяется не только в осевом, но и в радиальном направлениях реакционных ампул. Оба рассмотренных механизма могут привести к выравниванию формы фронта и соответственно к повышению температуры в зоне реакции. Поэтому как температура, так и скорости тепловых сополимеризационных волн (рис. 3) имеют максимальные значения для плоских (рис. 4, 1 и 4, 4) и, наоборот, минимальные (рис. 3) для наиболее искривленных (рис. 4, 3) форм фронта.

Дальнейшее увеличение количеств нанотрубок вначале приводит к формированию однозаходных (рис. 2; 2,3), затем двухзаходных (рис. 2, 4), многозаходных (рис. 2, 5) спиновых и в самом конце хаотических (рис. 2, 6) режимов [22,23].

Следует отметить, что при добавках нанотрубок выше 26% наблюдается вырождение сополимеризационных фронтальных режимов ААМ с ММА (рис. 1 б, область III).

Отметим, что в условиях фронтальной полимеризации ММА [12] или при фронтальной сополимеризации ААМ с ММА [18] (в присутствии сферических наночастиц SiO_2 и TiO_2) потеря устойчивости стационарных фронтальных режимов наблюдается при степенях заполнения

25-30%. Подобное явление [17] объяснено наличием в реакционной среде дополнительного источника тепловыделения за счет экзотермического взаимодействия макромолекул связующего с поверхностью наночастиц.

Физико-механические, динамические-механические и термохимические свойства сополимерных нанокомпозитов. Влияние степени наполнения на разрывную прочность (σ), модуль упругости (E) и удлинение (ε) представлены в таблице. Повышение в нанокомпозитах количеств добавок ОСУНТ приводит к увеличению величины σ , E и уменьшению деформируемости образцов. При этом 20% наполнение приводит к возрастанию предельной разрывной прочности на $\sim 30\%$, модуля упругости $\sim 20\%$, а деформируемость уменьшается на $\sim 50\%$.

Таблица

Влияние количества добавок ОСУНТ на величины σ , E и ε

ОСУНТ, % от массы связующего	σ , МПа, кгс/мм ²	E , МПа, кгс/мм ²	ε , %
0	84 $\pm$ 5	136 $\pm$ 7	40
5	93 $\pm$ 5	140 $\pm$ 7	36
10	105 $\pm$ 5	150 $\pm$ 8	25
20	111 $\pm$ 5	170 $\pm$ 8	20

Характер изменения динамического модуля (E') и тангенса угла механических потерь ($\text{tg}\delta$) для сополимерных нанокомпозитов, содержащих разное количество ОСУНТ, приведен на рис. 5 а и б.

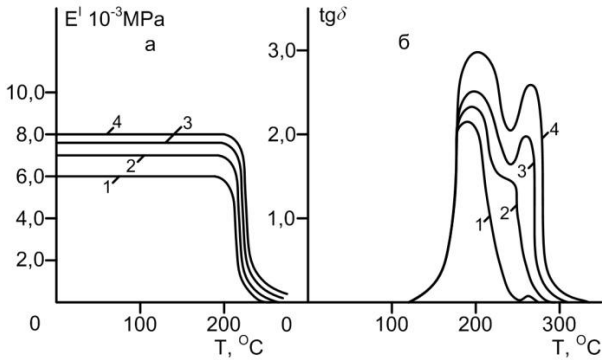


Рис. 5. Изменение динамического модуля (а) и тангенса угла механических потерь (б) от температуры при различных степенях наполнения. Степень наполнения соответствует данным рис. 1.

Как и следовало ожидать (рис. 5 а), значения величины E' при одинаковых степенях наполнения остаются постоянными и лишь при достижении температур $\sim 220^\circ\text{C}$ происходит их уменьшение.

Очевидно, что подобное изменение динамического модуля связано с возрастанием подвижности макромолекул или отдельных фрагментов сополимерного связующего при температурах расстеклования. С увеличением количеств нанотрубок наблюдается возрастание значений вели-

чины E' (кр. 1-4, рис. 5 а). Наблюдаемое возрастание величины E' от количеств нанотрубок, по всей вероятности, является следствием интеркаляции сополимерных макромолекул или их фрагментов во внутреннюю поверхность нанотрубок.

Характер изменения тангенса угла механических потерь (кр. 1-4, рис. 5б) от количеств нанотрубок имеет несколько необычную форму. Здесь в области температур выше 200°C , соответствующих расстеклованию образцов нанокомпозитных сополимеров, наблюдаются два перехода. Вначале наблюдаются достаточно интенсивный первичный (расстеклование), а затем вторичный переходы. При этом интенсивность вторичного перехода возрастает (рис. 5б, кр. 2 -4) с увеличением количеств ОСУНТ. Этот факт, т.е. возрастание интенсивности вторичного перехода с увеличением количеств нанотрубок, подтверждает предположение о том, что имеет место интеркаляция отдельных элементов или макромолекул связующего во внутреннюю поверхность нанотрубок.

Кривые потери массы в зависимости от температуры при различных количествах ОСУНТ представлены на рис. 6, из которого видно, что потеря массы для чистого сополимера ААМ с ММА начинается при температуре $\sim 300^{\circ}\text{C}$ (кр. 1). Добавление ОСУНТ приводит к некоторому уменьшению начальной температуры термоокислительной деструкции и достаточно ощутимому изменению характера кривых потери массы.

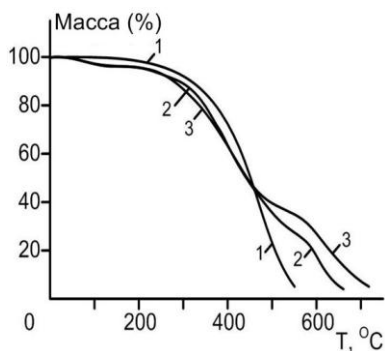


Рис. 6. Потеря массы чистого сополимера на основе ААМ с ММА и сополимерных нанокомпозитов при различных количествах нанотрубок (% массовых от общего количества сомономеров): 1-0, 2-10, 3-20.

Действительно, как видно из кр. 2 и 3 рис. 6, в области температур $\sim 450\text{--}500^{\circ}\text{C}$ появляется небольшое плато (кр. 2), и лишь после этого начинается вторая ступень потери массы. При этом с увеличением количеств ОСУНТ величина плато растет (кр. 2, 3).

Наблюдаемый двухступенчатый характер кривых потери массы нанокомпозитов, по всей вероятности, связан с интеркаляцией макромолекул сополимеров ААМ с ММА во внутреннюю поверхность ОСУНТ, что и в некоторой степени затормаживает процесс термоокислительной деструкции. Здесь остается непонятным тот факт, что увеличение количеств ОСУНТ приводит к некоторому уменьшению начала температуры термоокислительной деструкции нанокомпозитов.

Образцы сополимерных нанокомпозитов, содержащих от 15 до 25% ОСУНТ, имеют практически нулевую электропроводность. Для получения электропроводящих нанокомпозитов в исходную реакционную смесь добавляли 5% (от массы сомономеров) нанопорошок алюминия. Оказалось, что сополимерные нанокомпозиты (содержащие 18-19% одностенных нанотрубок и 5% алюминиевых наночастиц), синтезированные фронтальной сополимеризацией ААМ с ММА, имеют незначительную электропроводность $\sim 95.000 \text{ Cu} \cdot \text{m}^{-1} (\text{Si} \cdot \text{m}^{-1})$.

Таким образом, полученные в данной работе результаты показывают, что в процессе фронтальной сополимеризации ААМ с ММА в присутствии одностенных нанотрубок имеет место интеркаляция фрагментов или макромолекул связующего во внутреннюю поверхность нанотрубок, что приводит к повышению предела прочности, модуля упругости и снижению деформируемости нанокомпозитных образцов. При этом фронтальная сополимеризация ААМ с ММА в присутствии $\sim 18\%$ добавок одностенных нанотрубок и 5% наночастиц алюминия (по общей массе сомономеров) приводит к получению нанокомпозитов с незначительными токонесущими свойствами.

ԱՎՐԻԼԱՄԻԴԻ ԵՎ ՄԵԹԻԼՄԵՏԱԿՐԻԼԱՏԻ ՖՐՈՆՏԱԼ ՎՍՄԱՊՈԼԻՄԵՐԱՅՈՒՄԸ ԱԾԽԱԾՆԱՅԻՆ ՆԱՆՈՒՈՂՈՎԱԿՆԵՐԻ ԱՌԿԱՅՈՒԹՅԱՄԲ

Ա. Մ. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ա. Ռ. ՄԻՔԱԵԼՅԱՆ և Ս. Պ. ԴԱՎԻԹՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է տարբեր քանակի նանոխողովակների ազդեցությունը ակրիլամիդի և մեթիլմետակրիլատի ֆրոնտալ համապոլիմերացման յուրահատկությունների վրա: Ցույց է տրվել ոչ գծային երևույթների առաջացումը պերիոդիկ և սպինային ռեժիմների տեսքով: Ֆրոնտի տարածման պայմաններում առաջարկվել է գծային պրոցեսի կարգավորման մեխանիզմ, պահպանելով ջերմային ալիքի տարածման ստացիոնարությունը: Նանոհավելյարի քանակից և ֆրոնտի տարածման ջերմային ռեժիմներից կախված ուսումնասիրվել են ստացված նանոկոմպոզիտների ֆիզիկամեխանիկական, դինամիկական և թերմաքիմիական հատկությունները:

FRONTAL COPOLYMERIZATION OF ACRYLAMIDE WITH METHYL METHACRYLATE IN THE PRESENCE OF CARBON NANOTUBES

A. O. TONoyAN, A. R. MICHAELyAN and S. P. DAVTyAN

National Polytechnic University of Armenia
105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia
E-mail: atonoyan@mail.ru

The influence of various quantities of one-wall carbon nanotubes on the features of frontal copolymerization of acrylamide with methyl methacrylate was investigated. It is

shown that nanotubes lead to losses of copolymerization thermal wave's stability which are accompanied by occurrence of periodic spin and chaotic modes.

The mechanism of regulation of frontal polymerization process and preservation of the frontal thermal wave's linearity distribution with formation of stationary regimes is offered.

Physicomechanical, dynamicmechanical and thermochemical properties of the obtained polymeric nanocomposites depending on quantities of the nanotubes and thermal modes of frontal polymerization are studied.

It was shown that nanocomposites obtainment in frontal regime with thermal waves influence leads to intercalation of polymer chains into the nanotubes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] O'Connell M.J., Boul P., Ericson L.M., Huffman C., Wang Y.H., Haroz E. // Chem. Phys. Lett., 2001, v. 342, p. 265.
- [2] Hill D., Lin Y., Qu L., Kitaygorodskiy A., Connel J.W., Allard, Sun Y.P. // Makromolecules, 2005, v. 38, p. 7670.
- [3] Neira-Velázquez María Guadalupe, Ramos-de Valle Luis Francisco, Hernández-Hernández Ernesto, Zapata-González Ivan // e-Polymers, 2008, №162, p. 1618.
- [4] Hobbie E.K., Bauer B.J., Stephens J., Becker M.L., McGuiggan P. // Langmuir, 2005, v. 21, p. 10284.
- [5] Wagner H.D., Vaia R.A. // Materials Today, 2004, v. 11, №7, p. 38.
- [6] Barber A.H., Cohen S.R., Wagner H.D. // Phys. Rev. Lett., 2004, v. 92, №18, Art №186103.
- [7] Buchachenko A.L. // Uspekhi khimii, 2006, v. 75, №1, p. 3.
- [8] Chi-Yuan Huang, Ching-Shan Tsai, Keng-Yu Tsao, Po-Chian Hu. // Proceedings of the World Polymer Congress – Macro, 41st International Symposium on Macromolecules, 2006, p. 41.
- [9] Davtyan S.P., Berlin A.A., Tonoyan A.O., Rogovina S.Z., Schik C. // Rossiyskie Nanotekhnologii, 2009, v. 4, №7-8, p. 489.
- [10] Davtyan S.P., Hambartsumyan A.F., Davtyan D.S., Tonoyan A.O., Hayrapetyan S.M., Bagyan S.H., Manukyan L.S. // Eur. Polym. J., 2002, v. 38, p. 2423.
- [11] Davtyan S.P., Zakaryan H.H., Tonoyan A.O. // Chemical Engineering Journal, 2009, v. 155, №1-2, p. 292.
- [12] Davtyan S.P., Berlin A.A., Tonoyan A.O. // Obzor. J. po khimii, 2011, v. 1, №1, p. 56.
- [13] Volpert A.I., Volpert Vit.A., Volpert V.I.A. // AMS Books Online, 2003, p. 455.
- [14] Mircea Chipara, Jessica Cruz, Edgar R. Vega, Jorge Alarcon, Thomas Mion, Dorina Magdalena Chipara, A. Ibrahim, Steven Tidrow, David Hui // Journal of Nanomaterials, 2012, Article ID 435412, 6 pages.
- [15] Wu X.L. // EXPRESS Polymer Letters, 2010, v. 4, №11, p. 723.
- [16] Davtyan S.P., Avetisyan A.S., Berlin A.A., Tonoyan A.O. // Review Journal of Chemistry, 2013, v. 3, №1, p. 1. © Pleiades Publishing, Ltd., 2013.
- [17] Tonoyan A.O., Kotikyan S.Yu., Davtyan S.P. // Review Journal of Chemistry, 2016, v. 6, №3, p. 218. © Pleiades Publishing, Ltd., 2016.
- [18] Davtyan S.P., Tonoyan A.O. Theory and practice adiabatic and frontal polymerization, Palmarium acad. Publishing. Book, 2014.
- [19] Davtyan S.P., Tonoyan A.O. Fundamentals of Nano Technology. Nanoparticles, Polymer Composites, Polymer Nano Composites. Monograph, Yerevan Publishing Nauka, NAS RA, 2011.

- [20] *Tonoyan A.O., Davtyan S.P., Müller S.C.* Influence of nanoparticles on the mechanism and properties of nanocomposites obtained in frontal regime, in *Bottom-Up Self-Organization in Supramolecular Soft Matter*, Springer, 2015, ch. 5, p. 101.
- [21] *Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Varderesyan A.Z., Müller S.C.* // *Polym J. Sci. B: Polym. Phys.*, 2014, v. 42, p. 4371.
- [22] *Tonoyan Anahit, Schick Christoph, Davtyan Sevan.* Review, *Intercalated Nanocomposites Based on High-Temperature Superconducting Ceramics and Their Properties*, Materials 2009,
- [23] *Davtyan S.P., Berlin A.A., Tonoyan A.O.* // *Russian Chemical Reviews*, 2010, v. 79 (3), p. 205.

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 547.233

РАЗРАБОТКА БЕЗОТХОДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛМОРФОЛИН-N-ОКСИДА (МОНОГИДРАТ)

А. Г. АСПРЯН^а, Г. А. БАГДАСАРЯН^б, А. Дж. МАРКОСЯН^б,
С. С. АЙОЦЯН^б и О. С. АТТАРЯН^б

^аИнститут прикладной химии "АРИАК" Республики Армении
Армения, 0053, Ереван, Арташатское шоссе, 5/2

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

Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: baghdasaryangayane@rambler.ru

Поступило 20 X 2016

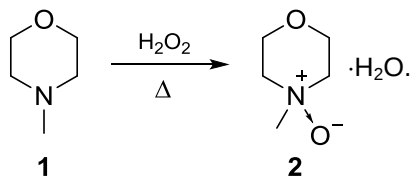
В предлагаемой работе нами рассмотрен синтез моногидрата N-метилморфолин-N-оксида (NMMO) и предложена технология его синтеза. Предлагаемая технологическая схема по синтезу NMMO внедрена в Институте прикладной химии Армении (АРИАК).

Рис. 1, библи. ссылок 9.

Ранее [1] обсуждался процесс синтеза основного исходного продукта N-метилморфолина **1** с целью получения из него N-метилморфолин-N-оксида (NMMO) **2**. В качестве вполне реальной альтернативы вискозному производству был признан технологический процесс, включающий в себя растворение древесной целлюлозы в сильно полярном органическом растворителе донорного типа — NMMO [2, 3]. Использование последнего в качестве как растворителя, так и реагента находит все более широкое применение в тонком органическом синтезе [4-7]. Исходя из вышеуказанного разработка технологии синтеза NMMO (моногидрата) является актуальной задачей в химической промышленности.

Результаты и их обсуждение

Первая стадия процесса, заключающаяся в окислении N-метилморфолина перекисью водорода при температуре 70°C в течение 2-6 ч, в литературе хорошо известна [8, 9].



Вторая стадия процесса — обезвоживание продукта **2**, описанная Джониаком и Косвиковой [8] с использованием в качестве азеотропа бензола, несовершенна и не обеспечивает получения кристаллической формы NMMO, т.е. NMMO (моногидрат) не имеет товарного вида.

Второй же метод, предложенный Брадским, включает в себя кристаллизацию NMMO в высококипящем диметилформамиде [9].

Нами же обезвоживание конечного продукта осуществляется отгонкой воды под вакуумом (30 мм рт.ст) при температуре 85-90°C. После прекращения отгонки воды горячий продукт NMMO из нижней части реактора сливается в ацетон, и получается белая кристаллическая форма NMMO (моногидрат), которую направляют на фильтрацию и сушку.

Выход моногидрата **2** составляет 70-80% (т.пл. 74-76) [8,9]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,22 (с, 3H, CH₃), 2,33 [м, 4H, N-(CH₂)₂], 3,63 [м, 4H, O-(CH₂)₂], 4,2 (шс., 2H, OH). Обратный ацетон после регенерации можно снова использовать в процессе выделения NMMO.

Экспериментальная часть

Описание технологической схемы. В реактор №1 из мерника №2 подается 21 л (*d*-0.92 г/см³) 4-метилморфолина. После подачи морфолина **1** реактор нагревают паром. Когда температура в реакторе достигает 70°C, нагрев прекращают и начинают подачу из мерника №3 16.5 л перекиси водорода (34%, *d*-1.13 г/см³) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 73°C. Температуру в реакторе можно также регулировать, одновременно подавая в рубашку реактора холодную воду. После подачи рассчитанного количества перекиси водорода в течение 2-3 ч продолжают перемешивать при температуре 70°C еще 3-4 ч. Охлаждают, проверяют полноту превращения H₂O₂ (проба с KI), промывают ацетоном 2 раза (15-20 л). Маслообразный продукт из нижней части реактора №1 отделяют и направляют на колонку №5 для отгонки воды под вакуумом. После прекращения перегонки воды маслообразный продукт при температуре 80-90°C выливают в позицию №6, напол-

ненную 20 л ацетона. Образовавшиеся белые кристаллы NMMO направляют на фильтрацию и сушку под вакуумом. Температура сушки 50°C. Получают 19.3 кг (70-80%) N-метилморфолин-N-оксида **2** с температурой плавления 74–76°C. Обратный ацетон и воду после регенерации можно снова использовать в процессе.

Технологическая схема получения N-метилморфолин-N-оксида (моногидрата) **2** приведена на рисунке.

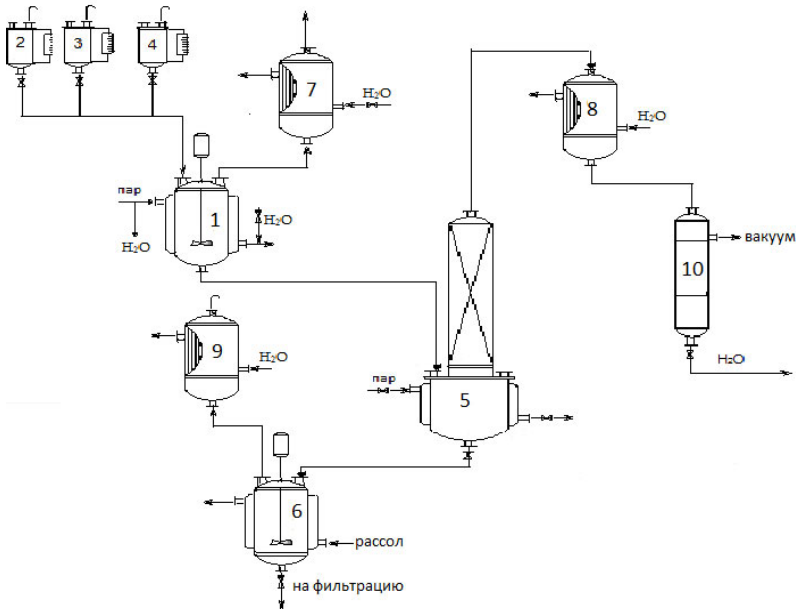


Рис. Технологическая схема процесса синтеза N-метилморфолин-N-оксида (моногидрата): 1 – реактор; 2 – мерник морфолина; 3 – мерник H_2O_2 ; 4 – мерник ацетона; 5 – ректификационная колонка; 6 – осадитель NMMO; 7, 8, 9 – конденсаторы, 10 – промежуточный сосуд.

Предлагаемая технологическая схема по синтезу NMMO(моногидрата) внедрена в Институте прикладной химии Армении (АРИАК).

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (проект №SCS 15T-1D348).

N-ՄԵԹԻԼՄՈՐՓՈԼԻՆ-N-ՕՔՍԻԴԻ (ՄՈՆՈՀԻԴՐԱՏԻ) ՍՏԱՅՄԱՆ ԱՆՈՒՓՈՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՅԻ ՄՇԱԿՈՒՄԸ

**Ա.Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Գ. Ա. ԲԱԴԴԱՍԱՐՅԱՆ, Ա. Զ. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ,
Ս. Ս. ՀԱՅՈՑՅԱՆ և Ն. Ս. ԱԹԱՎԱՐՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել է N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդի սինթեզը և մշակվել է վերջինիս սինթեզի անթափոն տեխնոլոգիական գործընթացը:

N-Մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդի կիրառման կարևորագույն նշանակությունը կայանում է նրանում, որ այն իդեալական լուծիչ է հանդիսանում ցեկլոդալի համար: N-Մեթիլմոր-

Ֆոլին-N-օքսիդը լայն կիրառություն ունի ոչ միայն որպես լուծիչ, այլ որպես ելանյութ նուրբ օրգանական սինթեզներում:

N-Մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդի սինթեզի առաջարկվող տեխնոլոգիական գործընթացը մշակվել և իրականացվել է “ARIAC” կիրառական քիմիայի ինստիտուտում:

DEVELOPING WASTELESS TECHNOLOGY FOR N-METHYLMORPHOLINE-N-OXIDE (MONOHYDRATE) SYNTHESIS

**A. H. HASRATYAN^a, G. A. BAGHDASARYAN^b, A. J. MARKOSYAN^b,
S. S. HAYOTSYAN^b and H. S. ATTARYAN^b**

^aInstitute of Applied Chemistry “ARIAC”, Republic of Armenia
5/2, Artashat Ave., Yerevan, 0053, Armenia

^bThe ScientificTechnological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: baghdasaryangayane@rambler.ru

As an alternative to the viscose production, some amount of the cellulose fibers are produced by the lyocell process by dissolution of cellulose in a polar organic solvent – N-oxide of N-methylmorpholine (NMMO) which has strong donor properties, forming hydrogen bonds with cellulose molecules, leading to swelling and dissolution. The area of usage of NMMO involves also its usage as a co-oxidizing agent in fine organic synthesis as well. Thus the development of the technological process for the synthesis of NMMO is an actual issue for the chemical industry.

The first stage of the process – oxidation of N-methylmorpholine by the hydrogen peroxide at the temperature of 70°C for 2-6 hours is well known in the literature.

The second stage is the crystallization of the product – NMMO monohydrate from the obtained aqueous solution. The procedure described in the literature, with the application of azeotropic distillation of water with benzene is not applicable for the large scale production as the final product is not sufficiently pure and does not have a marketable condition i.e. the NMMO monohydrate is not obtained as crystals. Other method suggests the usage of high boiling DMF for the crystallization.

For the crystallization of NMMO we suggested the alternative way, by simple pouring of the reaction mixture from the bottom valve of the distillation apparatus into acetone, the white crystalline form of NMMO monohydrate is obtained. The regenerated acetone can be further used for the precipitation of NMMO.

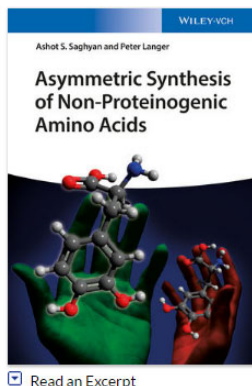
The presented technological scheme of the synthesis and precipitation of NMMO is implemented in the Armenian Institute of Applied Chemistry (ARIAC).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркосян А.Дж., Багдасарян Г.А., Оганесян Г.П., Аттарян О.С., Асратян Г.В. // Журнал прикл. химии, 2013, т. 86, №6, с. 902.
- [2] Berger W. // LenzingerBer., 1994, №9, p. 11.
- [3] Vollbracht L. // ChemiefasernTextilind, 1978, Bd 39, №9, p. 935.
- [4] Sivic M.R. / N-Methylmorpholine-N-oxide – e-EROS Encyclopedia of Reagents in Organic Synthesis – John Wiley and Sons, 2007.

- [5] Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.С. // ЖОХ, 2015, т. 85, вып 7. с. 212.
- [6] Zaqaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. // Russ. J. Gen. Chem., 2016, v. 86, №2, p. 414.
- [7] Zaqaryan G.B., Hayotsyan S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Panosyan H.A., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. // Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2016, v. 52, issue. 4, p. 253.
- [8] Joniak D., Kosvikova B. A. с. 218714 // Sposob pripravy N-metylmorfolin-N-oxidu. ЧССР, 1985.
- [9] Брадский М.С. А. с. (СССР) 1735290 А-1 // Способ получения N-метилморфолин-N-оксида, 1992, БИ 19.

НОВЫЕ ИЗДАНИЯ



Asymmetric Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids

Ashot S. Saghyan, Peter Langer

ISBN: 978-3-527-34041-5

376 pages
October 2016

В 2016 году издательство John Wiley & Sons опубликовало книгу "Асимметрический синтез небелковых аминокислот", авторами которой являются академик НАН Республики Армения Сагян А.С. и профессор Университета Росток (Германия) П. Лангер. Авторы данной работы признаны экспертами международного класса в области асимметрического синтеза небелковых аминокислот. Эта книга является логическим продолжением монографии академика НАН Республики Армения Сагяна А.С. под названием "Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения", изданной в 2010 г. в издательстве "Наука" (Москва).

Книга посвящена методам получения небелковых аминокислот в энантиомерно чистой форме с подробным рассмотрением биомиметических подходов. В ней детально анализируются исследования последних лет в области каталитического и стехиометрического асимметрического синтеза аминокислот, приводятся основные результаты исследований известных ученых, обобщаются собственные материалы. Автор выделяет несколько различных каталитических и стехиометрических асимметрических методов их синтеза.

Монография состоит из двух частей: природный синтез небелковых аминокислот, механизмы и моделирование; асимметрический синтез небелковых α -аминокислот.

Книга рекомендуется для научных работников, аспирантов и докторантов, работающих в области асимметрического синтеза аминокислот, синтеза пептидов, стереохимии, медицинской химии, биохимии, биотехнологии.

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 переработанной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все за-

мечания 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. Сагян,^a Ю. Н. Белоконь^b и К. Фишер^b

^a Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

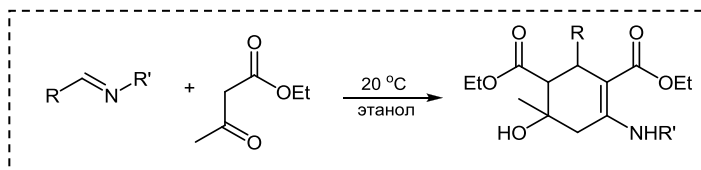
^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

^b Институт органического катализа ИФОР Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=S связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона.

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

М. С. Саргсян
С. С. Айоян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова

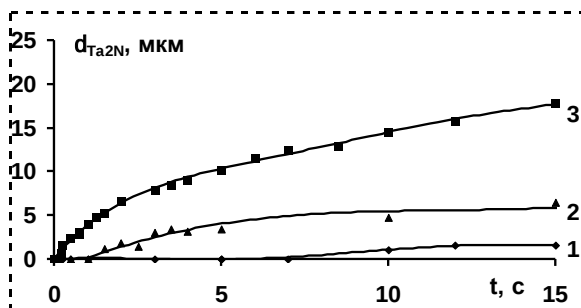


Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилян
С. Л. Харатян

*Хим. ж. Армении,
2011, т. 64, №3, с. 316*



Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1.5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1.5 см с правой стороны, 2.5 см сверху, 2.5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов**.

Список литературы должен быть оформлен следующим образом:

Книги: Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М., Химия, 1973, 58 с.

Статьи в сборниках: Ола Дж., Фарук О., Пракаш Дж. К.С. в кн: Активация и каталитические реакции алканов / под ред. К.М.Хилла. М., Наука, 1992, с. 39.

При цитировании переводных изданий после выходных данных русскоязычной версии в квадратных скобках необходимо указать выходные данные оригинального издания. Например: *Внутреннее вращение молекул.* / под ред. В.Д.Орвилл-Томаса. М., Мир, 1974, 374 с. [Internal Rotation in Molecules, Ed. W. J. Orville-Thomas, Wiley, New York, 1974, 329 pp.].

Журналы: Gal'pern E.G., Stankevich I.V., Chistyakov A.L., Chernozatonskii L.A. // Chem. Phys. Lett., 1997, v.269, p.85.

При цитировании русскоязычного журнала, переводимого за рубежом, необходимо приводить ссылку и на англоязычную версию. Например: Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2005, с.804 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2005, 54, 820].

Патенты: А.с. 9854 СССР // *Б.И.*, 1978, 61. или: US Pat. 55973 // *Chem. Abstrs.*, 1982, 97, 150732.

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. «...» доктора хим. наук. Город, институт, год, стр.

Программы: Sheldrick G. M., *SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure*, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

Банки данных: *Cambridge Structural Database System, Version 5.17*, 1999.

Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются. При цитировании неопубликованных работ и частных сообщений необходимо представить разрешение от лица, на чьи данные приводится ссылка.

Памятка для авторов

Для максимального **сокращения сроков публикации** редакция просит авторов 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

- Կիրակոսյան Հ.Վ., Նազարեթյան Խ.Թ., Կիրակոսյան Խ.Ղ., Թումանյան Մ.Է., Այդինյան Ս.Վ., Խառատյան Ս.Լ. Նանոչափի մոլիբդենի կարբիդի ստացումը զոլ-ժել այրման և հետագա արագ տաքացման միջոցով . 11
- Պողոսյան Ն.Մ., Պողոսյան Մ.Ջ., Շապովալովա Օ.Վ., Ստրեկովա Լ.Ն., Հարությունով Վ.Ս., Թավադյան Լ.Ա. Պրոպիլենի ելքի հնարավոր բարձրացումը թեթև ածխածինների զուգորդված օքսիդացման ժամանակ 20
- Գաբրիելյան Լ.Ս., Մարգարյան Շ.Ա. Սուլֆուլան/դիմեթիլսուլֆօքսիդ բինար համակարգի դիէլեկտրիկ ռելաքսացիայի ուսումնասիրությունը 37
- Դովլաթյան Ա.Կ., Ղազարյան Ա.Հ., Հարությունյան Լ.Ռ., Բադալյան Գ.Գ., Հարությունյան Ռ.Ս. Co^{2+} -նիկոտինաթթու համակարգում կոմպլեքսագոյացման քվանտամեխանիկական մոդելավորումը մակերևութային ակտիվ նյութի ներկայությամբ կիսաէմպիրիկ եղանակների կիրառմամբ 45

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

- Սաղյան Ա.Ս., Բելովոն Յու.Ն., Լանգեր Պ., Սկրտչյան Ա.Ֆ., Մարդիյան Չ.Չ. Չհագեցած ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի բնագավառում հինգ տարիների ձեռքբերումները 54
- Սաղյան Ա.Ս., Սահակյան Լ.Յու., Սիմոնյան Հ.Մ., Պետրոսյան Ս.Ղ., Սկրտչյան Ա.Ֆ., Սամվելյան Մ.Ա., Ղոչիկյան Տ.Վ., Լանգեր Պ. Կողքային ռադիկալում տեղակալված տրիազոլային խմբեր պարունակող α -ամինակարագաթթվի նոր, հետերոցիկլիկ տեղակալված անալոգների ասիմետրիկ սինթեզ 71
- Սիմոնյան Հ.Մ., Սաղյան Ա.Ս., Սահակյան Լ.Յու., Բազյան Ն.Ն., Ոսկանյան Ա.Օ., Սարիբեկյան Ժ.Ն., Սամվելյան Մ.Ա., Ղոչիկյան Տ.Վ. Կողքային ռադիկալում 3,4-երկտեղակալված 5-թիօքսո-1,2,4-տրազոլներ պարունակող (S)- α -ալանինի նոր հետերոցիկլիկ նմանակների ասիմետրիկ սինթեզ 82
- Դանդյան Յու.Մ., Սարգսյան Տ.Հ., Դանդյան Վ.Տ., Ջամգարյան Ս.Մ., Գյուլումյան Է.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Ծատուրյան Ա.Հ., Սաղյան Ա.Ս. (S)-2-ամինո-3-[4-ալիլ-(3-պիրիդին-4-ի և (S)-2-ամինո-3-[4-ալիլ-(3-պիրիդին-3-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-պրոպիոնաթթուներ պարունակող դի- և տրիպեպտիդների սինթեզը 92
- Սարգսյան Մ.Ս., Հայոցյան Ս.Ս., Հասրաթյան Ա.Հ., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է., Սարգսյան Ա.Ա., Կոնկովա Ս.Գ. 1,5-Դիկարբոնիլային միացություններում Միխայելի ռետրոուեակցիայի ընթանալու հնարավորությունների մասին: Ֆունկցիոնալ տեղակալված 2-պիրիդոնների սինթեզ 100
- Դանագուլյան Գ.Հ. Կենսածին և դեղակիր հատվածներ պարունակող նոր պիրիդինների և պիրազոլ[1,5- α]պիրիմիդինների սինթեզներ՝ պիրիմիդինային օղակի ռեցիկլացմամբ 113

Թովուզյան Վ.Օ., Գալստյան Լ.Խ., Ղազոյան Վ.Մ. <i>Ացետիլխոլինի ամինաթթվային և պեպտիդային ածանցյալներ: Սինթեզ և հակախոլինէսթերազային հատկություններ</i>	137
Պարոնիկյան Ե.Գ., Հարությունյան Ա.Ս., Դաշյան Շ.Շ. <i>Թիենո[2,3-<i>b</i>]պիրիդինների ածանցյալների և նրանց կոնդենսված նմանակների սինթեզի մեթոդները</i>	179
Ենգոյան Ա.Փ., Գոմկցյան Տ.Ա., Կարապետյան Ա.Վ., Շաինովա Ռ.Ս. <i>Պիրիդազինի կենսաբանորեն ակտիվ նոր ածանցյալների սինթեզի ավանդական եղանակների համեմատությունը միկրոալիքային ճառագայթման մեթոդի հետ</i>	199
Աղեկյան Ա.Ա., Առուստամյան Ժ.Ս., Ավագյան Ա.Ս., Վարդանյան Ս.Օ., Սկրյան Գ.Գ., Սարգսյան Ա.Բ., Սարգսարյան Ռ.Է. <i>Որոշ ազոտ- և թթվածին պարունակող հետերոցիկլերի ֆունկցիոնալ տեղակալված ածանցյալների դեզայնը և սինթեզը</i>	218
Առուստամյան Ժ.Ս., Սարգսարյան Ռ.Է., Աղեկյան Ա.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե., Ասատրյան Տ.Օ., Սինապյան Ն.Ս. <i>4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի հիման վրա մի շարք նոր ամիդների սինթեզը և նրանց հակաառիթմիկ ակտիվության ուսումնասիրությունը</i>	229
Գալստյան Ա.Ս., Ֆրանգյան Վ.Ռ. Ղոչիկյան Տ.Վ. <i>Նոր բիհետերոցիկլիկ համակարգերի սինթեզ և բնութագրում</i>	237
Գևորգյան Բ.Ա., Հարությունյան Ա.Դ., Գալստյան Մ.Վ., Նազարյան Ի.Մ., Ջաղացականյան Ի.Ա., Հակոբյան Հ.Գ., Փանոսյան Հ.Ա. <i>1,3-Դիազա-ադամանտանների որոշ սպիրո ածանցյալների սինթեզը և նրանց հակացնցումային հատկությունների ուսումնասիրությունը</i>	246

Պոլիմերային քիմիա

Դավթյան Ս.Պ., Տոնոյան Ա.Օ., Միքայելյան Ա.Ռ., Ստեֆան Մյուլլեր <i>Հոսանքակիր գերհաղորդիչ պոլիմեր-կերամիկական նանոկոմպոզիտներ</i> . 254	254
Տոնոյան Ա.Օ., Միքայելյան Ա.Ռ., Դավթյան Ս.Պ. <i>Ակրիլամիդի և մեթիլմետակրիլատի ֆրոնտալ համապոլիմերացումը ածխածնային նանոխողովակների առկայությամբ</i>	265

Քիմիական տեխնոլոգիա

Հասրաթյան Ա. Հ., Բաղդասարյան Գ.Ա., Մարկոսյան Ա.Ջ., Հայոցյան Ս.Ս., Աթթարյան Հ.Ս. <i>N-Մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդի (մոնոհիդրատի) ստացման անթափոն տեխնոլոգիայի մշակումը</i>	276
Նոր հրապարակություններ	281
Կանոններ հեղինակների համար	282

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

<i>Кирикаосян А.В., Назаретян Х.Т., Кирикаосян Х.Г., Туманян М.Э., Айдинян С.В., Харатян С.Л.</i> Получение наноразмерного карбида молибдена синтезом горения растворов с последующим быстрым нагревом	11
<i>Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Шаповалова О.В., Стрекова Л.Н., Арутюнов В.С., Тавадян Л.А.</i> О возможности повышения выхода пропилена при сопряженном окислении легких углеводов	20
<i>Габриелян Л.С., Маркарян Ш.А.</i> Изучение диэлектрической релаксации бинарной системы сульфолан/диметилсульфоксид	37
<i>Довлатян А.К., Казарян А.Г., Арутюнян Л.Р., Бадалян Г.Г., Арутюнян Р.С.</i> Квантохимическое моделирование комплексообразования в системе CO^{2+} -никотиновая кислота в присутствии поверхностно-активного вещества с использованием полуэмпирических методов расчета	45

Органическая и биоорганическая химия

<i>Сагиян А.С., Белоконь Ю.Н., Лангер П., Мкртчян А.Ф., Мардянян З.З.</i> Достижения пяти лет в области асимметрического синтеза ненасыщенных аминоксилот	54
<i>Сагиян А.С., Саакян Л.Ю., Симонян А.М., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Самвелян М.А., Кочикян Т.В., Лангер П.</i> Асимметрический синтез новых гетероциклически замещенных аналогов α -аминомасляной кислоты, содержащих замещенные триазольные группы в боковом радикале	71
<i>Симонян А.М., Сагиян А.С., Саакян Л.Ю., Багян Н.Н., Восканян А.О., Сарибекян Ж.Н., Самвелян М.А., Кочикян Т.В.</i> Асимметрический синтез новых гетероциклических аналогов (S)- α -аланина, содержащих 3,4-дизамещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазолы в боковом радикале	82
<i>Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Дангян В.Т., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Цатурян А.О., Сагиян А.С.</i> Синтез ди- и трипептидов, содержащих (S)-2-амино-3-[4-аллил-(3-пиридин-4'- и (S)-2-амино-3-[4-аллил-(3-пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-пропионовые кислоты	92
<i>Саргсян М.С., Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Конькова С.Г.</i> Возможности протекания ретрореакции Михаэля в 1,5-дикарбонильных соединениях. Синтез функционально замещенных 2-пиридонов	100
<i>Данагулян Г.Г.</i> Синтезы новых пиридинов и пиразоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих биогенные и фармакофорные фрагменты, рециклизацией пиримидинового кольца	113
<i>Топузян В.О., Галстян Л.Х., Казоян В.М.</i> Аминокислотные и пептидные аналоги ацетилхолина. Синтез и антихолинэстеразные свойства	137
<i>Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Дашян Ш.Ш.</i> Методы синтеза производных тиено[2,3-b]пиридинов и их конденсированных аналогов	179

<i>Енгоян А.П., Гомкцян Т.А., Карапетян А.В., Шаинова Р.С.</i> Сравнение традиционных методов с методикой МВ облучения при синтезе новых биологически активных производных пиридазина	199
<i>Агекян А.А., Арустамян Ж.С., Авакян А.С., Вартамян С.О., Мкрян Г.Г., Саргсян А.Б., Маркарян Р.Э.</i> Дизайн и синтез функционально замещенных производных некоторых азот- и кислородсодержащих гетероциклов.....	218
<i>Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Минасян Н.С.</i> Синтез и изучение антиаритмической активности ряда новых амидов на основе 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламина	229
<i>Галстян А.С., Франгян В.Р., Кочикян Т.В.</i> Синтез и характеристика новых бигетероциклических систем.....	237
<i>Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Назарян И.М., Джагацпаян И.А., Акопян А.Г., Паносян Г.А.</i> Синтез и изучение противосудорожной активности некоторых спиропроизводных 1,3-диазаадамантанов	246

Химия полимеров

<i>Давтян С.П., Тоноян А.О., Микаелян А.Р., Стефан Мюллер.</i> Токонесущие сверхпроводящие полимер-керамические нанокомпозиты	254
<i>Тоноян А.О., Микаелян А.Р., Давтян С.П.</i> Фронтальная сополимеризация акриламида с метилметакрилатом в присутствии углеродных нанотрубок	265

Химическая технология

<i>Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Маркосян А.Дж., Айоцян С.С., Аттатрян О.С.</i> Разработка безотходной технологии получения N-метилморфолин-N-оксида (моногидрат)	276
--	-----

Новые издания	281
----------------------------	-----

Правила для авторов	282
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

<i>Kirakosyan H.V., Nazaretyan Kh.T., Kirakosyan Kh.Gh., Tumanyan M.E., Aydinyan S.V., Kharatyan S.L.</i> Nanosize molybdenum carbide preparation by sol-gel combustion synthesis with subsequent fast heating	11
<i>Poghosyan N.M., Poghosyan M.J., Shapovalova O.V., Strekova L.N., Arutyunov V.S., Tavadyan L.A.</i> On the possibility of increasing the yield of propylene at conjugated oxidation of light hydrocarbons	20
<i>Gabrielyan L.S., Markarian S.A.</i> The study of dielectric relaxation of sulfolane/dimethylsulfoxide binary mixtures	37
<i>Dovlatyan A.K., Ghazaryan A.H., Harutyunyan L.R., Badalyan G.G., Harutyunyan R.S.</i> Quantum-chemical simulation of complex formation in the system Co^{2+} -nicotinic acid in the presence of surfactant by semi-empirical methods.....	45

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Saghyan A.S., Belokon Yu.N., Langer P., Mkrtchyan A.F., Mardiyan Z.Z.</i> Five-year achievements in the field of the asymmetric synthesis of unsaturated amino acids.....	54
<i>Saghyan A.S., Sahakyan L.Yu., Simonyan H.M., Petrosyan S.Gh., Mkrtchyan A.F., Samvelyan M.A., Ghochikyan T.V., Langer P.</i> Asymmetric synthesis of new heterocycle substituted analogs of α -aminobutyric acid containing substituted triazole groups in the side chain radical.....	71
<i>Simonyan H.M., Saghyan A.S., Sahakyan L.Yu., Bagyan N.N., Voskanyan A.O., Saribekyan Zh.N., Samvelyan M.A., Khochikyan T.V.</i> Asymmetric synthesis of new heterocyclic analogs of (S)- α -alanine containing 3,4-substituted 5-thioxo-1,2,4- triazoles in the side-chain radical	82
<i>Danghyan Yu.M., Sargsyan T.H., Danghyan V.T., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Panosyan H.A., Tsaturyan A.H., Saghyan A.S.</i> Synthesis of di- and tripeptides containing (S)-2-amino-3-[4-allyl-(3-pyridin-4'-yl)- and (S)-2-amino-3-[4-allyl-(3-pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-propionic acids	92
<i>Sargsyan M.S., Hayotsyan S.S., Hasratyan A.H., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Sargsyan A.A., Konkova S.G.</i> The possibilities of the flow of Michael retro reactions in the 1,5-dicarbonyl compounds.The synthesis of functionally substituted 2-pyridones	100
<i>Danagulyan G.G.</i> Synthesis of new pyridines and pyrazolo[1,5-a]pyrimidines containing biogenic and pharmacophore fragments by recyclization of the pyrimidine ring	113
<i>Topuzyan V.O., Galstyan L.Kh., Ghazoyan V.M.</i> Amino acid and peptide derivatives of acetylcholine. Synthesis and anticholinesterase properties.	137

<i>Paronikyan E.G., Harutyunyan A.S., Dashyan Sh.Sh.</i> Methods for the synthesis of thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their condensed analogs	179
<i>Yengoyan A.P., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Shainova R.S.</i> Comparison of the conventional methods with the procedure of MW-irradiation in the synthesis of new biologically active pyridazine derivatives	199
<i>Aghekyan A.A., Arustamyan Zh.S., Avagyan A.S., Vardanyan S.O., Mkryan G.G., Sargsyan A.B., Markaryan R.E.</i> Design and synthesis of functionally substituted derivatives of some nitrogen- and oxygen-containing heterocycles	218
<i>Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Muradyan R.E., Asatryan T.H., Minasyan N.S.</i> Synthesis and study of antiarhythmic activity of a number of new amides of the 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyrah-4-methylamine	229
<i>Galstyan A.S., Frangyan V.R., Ghochikyan T.V.</i> Synthesis and characterization of new biheterocyclic systems	237
<i>Gevorkyan K.A., Harutyunyan A.D., Galstyan M.V., Nazaryan I.M., Jaghacpanyan I.A., Hakobyan H.G., Panosyan H.A.</i> Synthesis and study of anti-convulsive activity of 2-spiro-1,3-diazaadamantanes	246

Polymeric Chemistry

<i>Davtyan S.P., Tonoyan A.O., Michaelyan A.R., Stefan Müller.</i> Charge-carrying superconducting polymer-ceramic nanocomposites	254
<i>Tonoyan A.O., Michaelyan A.R., Davtyan S.P.</i> Frontal copolymerization of acrylamide with methyl methacrylate in the presence of carbon nanotubes	265

Chemical Technology

<i>Hasratyan A.H., Baghdasaryan G.A., Markosyan A.J., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S.</i> Developing wasteless technology for N-methylmorpholine-N-oxide (monohydrate) synthesis.....	276
---	-----

New Publications	281
-------------------------------	-----

Rules for Authors	282
--------------------------------	-----