

ISSN 0545-9028



ՄԱՐԿԵՏԻՆԳԱԿԱՆ  
ԵՐԵՎԱՆԻ ԱՎՏՈՂՈՒԹՅԱՆ  
ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ  
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆՐԱՅԻՆ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Գլխավոր խմբագիր՝  
Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝  
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝

**Սաղյան Ա.Ս.  
Մանթաշյան Ա.Տ.  
Խառապոյան Ս.Լ.  
Նովակիմյան Մ.Ժ.  
Սահակյան Ա.Ս.**

Պատասխանատու քարտուղար՝

### **ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՒԵՑԻԱ**

Արսենտև Ա.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբայան Ա.Գ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Տ. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Ն.Գ., Նայրապետյան Ս.Մ., Ղոչիկյան Տ.Վ., Մատնիշյան Ն.Ա. (պատասխանատու խմբագիր), Տոնոյան Ա.Տ., Փանոսյան Ն.Ա., Բերով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Դուրով Վ.Ա. (ՌԴ), Խոլկին Ա.Ի. (ՌԴ), Նարությունով Վ.Ա. (ՌԴ), Մալին Վ.Ի. (ՌԴ), Զեհեյան Ե. (Իտալիա):

Главный редактор  
Консультант главного редактора  
Заместители главного редактора

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

Ответственный секретарь

### **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Այրապետյան Ս.Մ., Արսենտև Ս.Դ. (ответственный редактор), Բաբայան Ս.Գ. (ответственный редактор), Դանագուլյան Գ.Տ. (ответственный редактор), Կոչիկյան Տ.Վ., Մատնիշյան Ա.Ա. (ответственный редактор), Փանոսյան Գ.Ա., Տոնոյան Ա.Օ., Խաչատրյան Ա.Գ., Արտյունով Վ.Տ. (Россия), Բելով Գ.Ս. (Россия), Գևորգյան Վ.Ն. (США), Դуров Վ.Ա. (Россия), Կեգեյան Ե. (Италия), Լավալև Վ.Ի. (Россия), Խոլկին Ա.Ի. (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), Hayrapetyan S.M., Khachatryan H.G., Matnishyan A.A. (executive editor), Panosyan H.A., Tonoyan A.H., Belov G.P. (Russia), Gevorgyan V.N. (USA), Durov V.A. (Russia), Harutyunov V.S. (Russia), Keheyan Ye. (Italy), Khol'kin A.I. (Russia), Maleev V.I. (Russia):

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

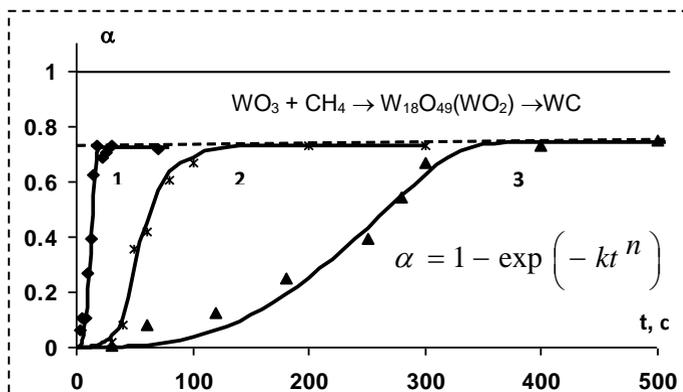
<http://chemjournal.sci.am>

[www.flib.sci.am](http://www.flib.sci.am)

## ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

### Кинетика восстановления трехоксида вольфрама метаном

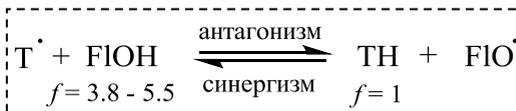
Л.А. Дунамяян  
А.Г. Аветисян  
А.А. Чатилян  
С.Л. Харатян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 13*

### Синергические и антагонистические эффекты антипероксирадикальных свойств смесей биофлавоноидов с тролоксом в водной среде

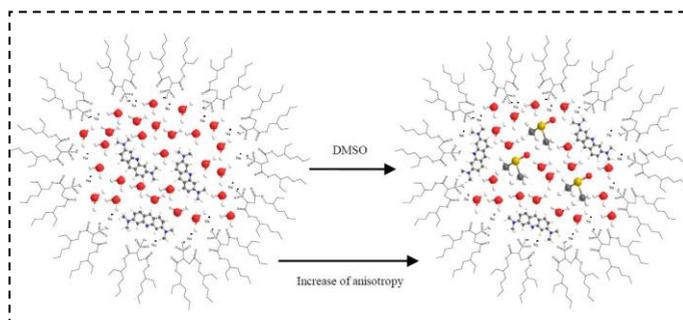
Г.Г. Кочарян  
С.Г. Минасян  
З.О. Манукян  
Л.А. Тавадян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 22*

### The study of n-heptane/AOT/water+dimethylsulfoxide reverse micelles using acridine orange base as molecular probe

G.A. Shahinyan  
S.A. Markarian

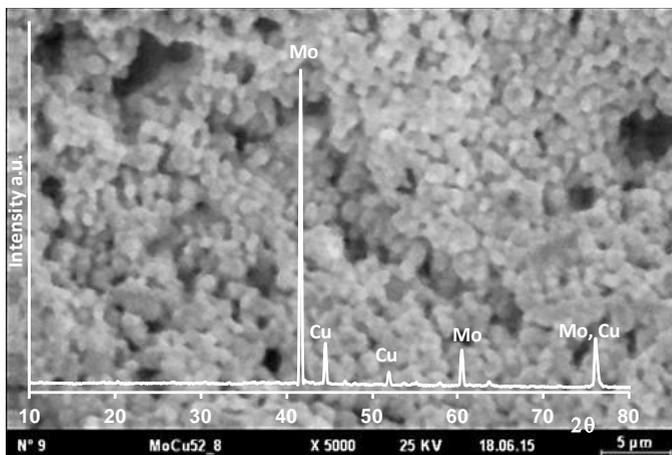


*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 33*

---

## Combustion synthesis of Mo-Cu composite powders from oxide precursors with various proportions of metals

T.T. Minasyan  
S.V. Aydinyan  
S.L. Kharatyan

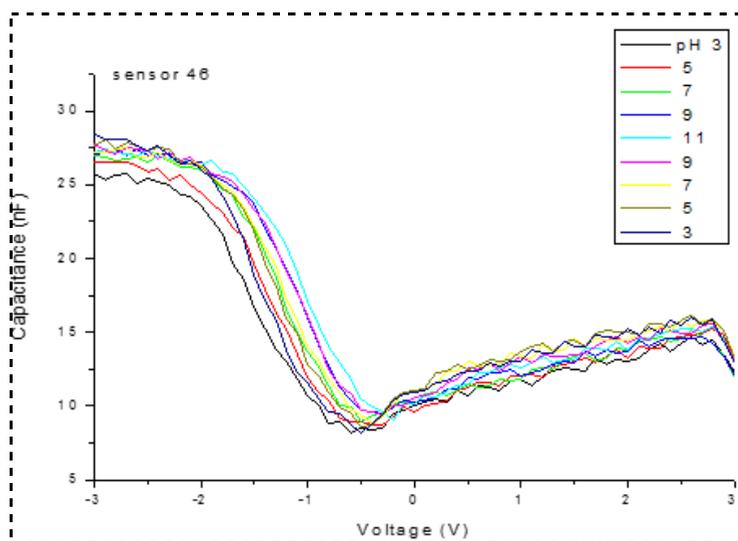


*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 47*

---

## Electrolyte-ferroelectric-insulator-semiconductor (EFIS) pH-sensor parameters

V.V. Buniatyan  
A.L. Manukyan  
A.M. Khalili  
L.A. Sukiasyan

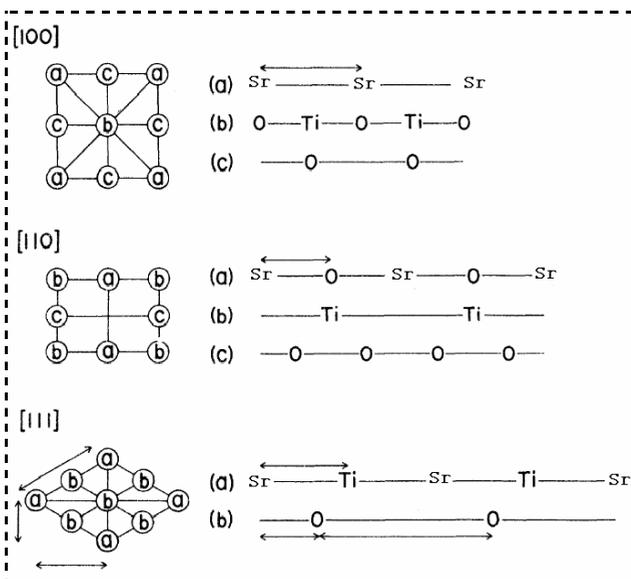


*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 58*

---

**On sensitivity of electrolyte-ferroelectric-insulator (EFIS) pH-sensors**

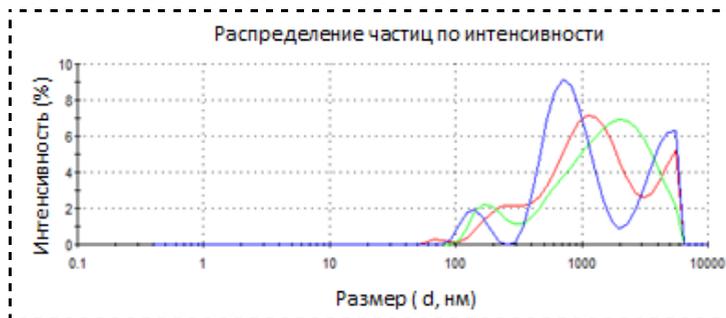
V.V. Buniatyan  
A.L. Manukyan  
A.M. Khalili  
L.A. Sukiasyan



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 65*

**Влияние гашеной извести на структурирование бентонитовой суспензии**

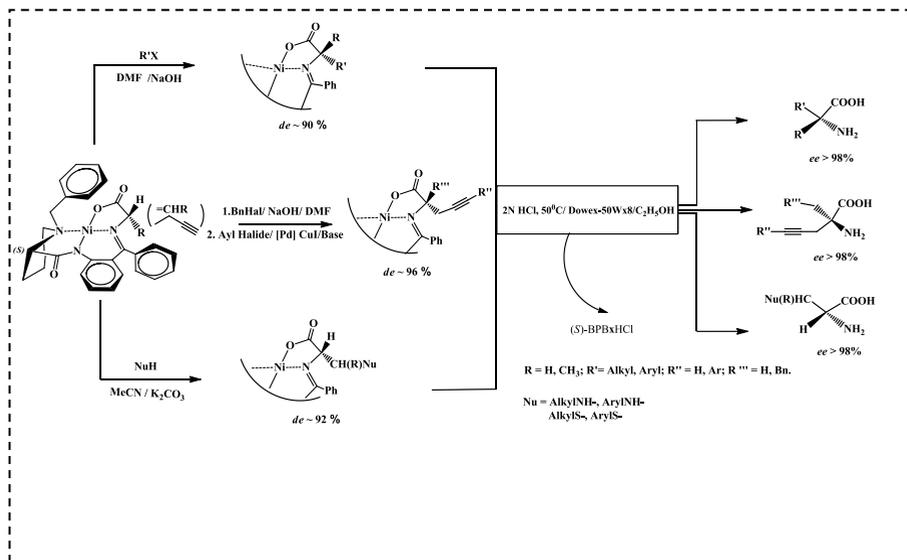
Л. С. Айрапетян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 73*

**New generations of optically active non-proteinogenic  
 $\alpha$ -amino acids, synthesis and study**

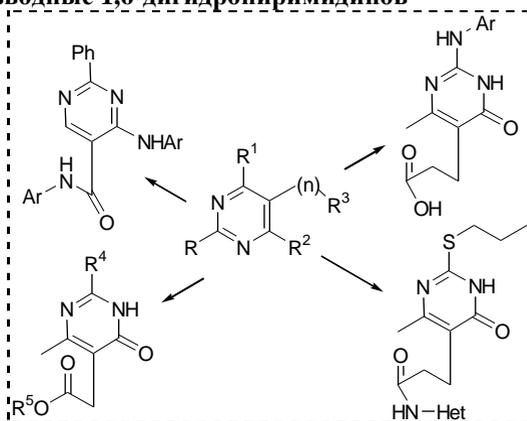
A.S. Saghyan  
A.F. Mkrtchyan  
H.M. Simonyan  
N.A. Hovhannisyanyan  
A.M. Hovhannisyanyan  
P. Langer  
Yu. N. Belokon



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 81*

**Аналоги ациклических нуклеозидов – карбокси-, карбоксиалкил-  
и алкилсульфанилпроизводные 1,6-дигидропиримидинов**

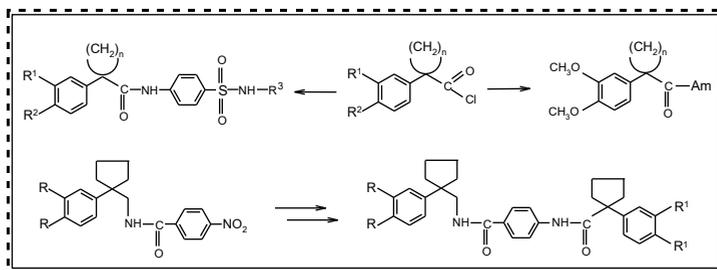
A. A. Арутюнян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 101*

**Синтез и изучение биологической активности ряда новых амидов и диамидов на основе замещённых 1-фенилциклоалкан-1-карбоновых кислот**

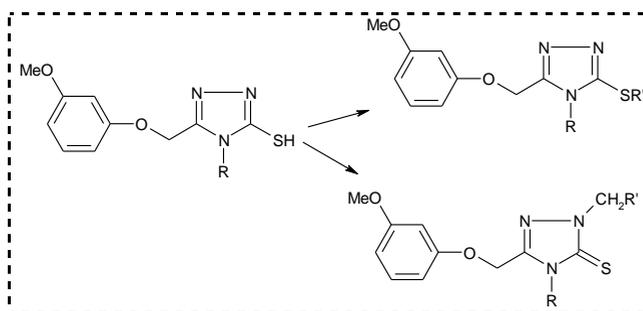
Ж. С. Арустамян  
Р. Э. Маркарян  
А. А. Агемян  
Р. Е. Мурадян  
Т. О. Асатрян  
А. Е. Тумаджян  
Н. С. Минасян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 111*

**Синтез, превращения и изучение биологической активности новых производных 4-фенил-, бензил- и аллилзамещенных 4Н-1,2,4-триазолов**

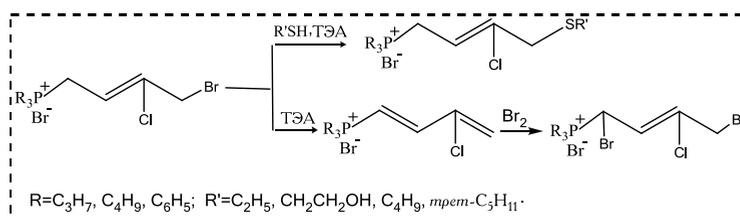
Т. Р. Овсепян  
С. В. Диланян  
М. Р. Акопян  
Н. С. Минасян  
Р. Г. Пароникян  
Р. В. Пароникян  
Р. Г. Мелик-Оганджян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 121*

**Синтез 4-S – и N-функционально замещенных 3-хлорбут-2-енилтрибутил- и -трифенилфосфониевых солей. 1,4-Электрофильное присоединение брома к 1,3-диенфосфониевым солям**

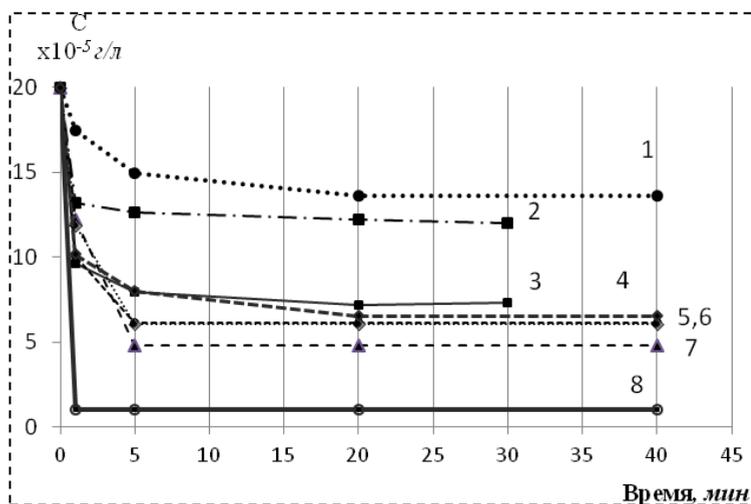
М.Ж.Овакимян  
Г.Ц.Гаспарян  
А.С.Бичахчян  
А.С.Погосян  
Ф.С.Киноян  
Р.В. Пароникян  
Г.М.Степанян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 131*

**Сравнительный анализ антирадикальной активности флавоноидных  
компонентов соцветий бессмертника красноватого,  
плодов расторопши пятнистой и маклюры оранжевой**

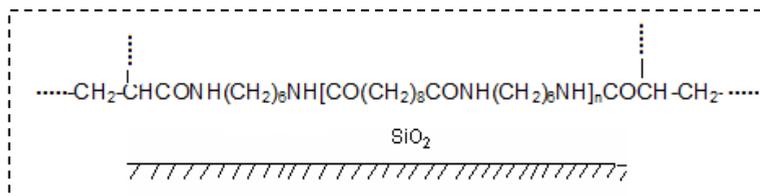
Г.С. Ананикян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 143*

**Синтез олигомерных бис-акриламидов и получение композиционных  
сорбентов полимеризацией олигомеров на неорганической подложке**

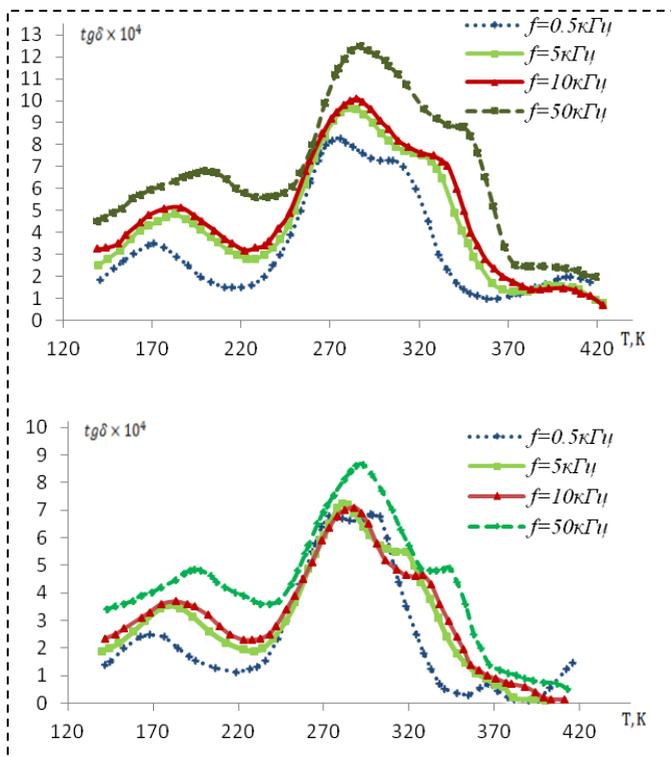
С.Г. Григорян  
Л.Э. Ткаченко  
С.С. Автандилян  
А.Г. Балекаев  
Г.Г. Балаян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 151*

**Релаксационные процессы в радиационно-модифицированном  
полиэтилене высокого давления**

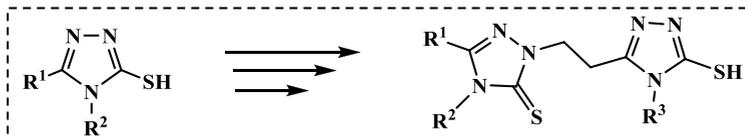
С. С. Саркисян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 160*

**Синтез новых бис-1,2,4-триазолов**

Т. В. Кочикян  
А. С. Галстян  
М. А. Самвелян  
В. Р. Франгян



*Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 171*



## ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 546.786 + 542.941

### КИНЕТИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРЕХОКСИ ВОЛЬФРАМА МЕТАНОМ

Լ. Ա. ԴՆԱՄԱԼՅԱՆ<sup>1,2</sup>, Ա. Գ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ<sup>1</sup>, Ա. Ա. ԿԱՏԻԼՅԱՆ<sup>1</sup> և Տ. Լ. ԽԱՐԱՏՅԱՆ<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Ереванский государственный университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1  
E-mail: lil.dunik@mail.ru

Поступило 15 II 2016

Электротермографическим методом исследованы кинетические закономерности восстановления трехокси вольфрама метаном в температурном интервале 950-1150°C при давлении газа  $P=10-300$  Торр. Рентгенофазовым анализом установлено, что восстановление вольфрама из ангидрида протекает через образование промежуточных оксидных фаз ( $W_{18}O_{49}$ ,  $WO_2$ ), а конечным продуктом восстановления является карбид вольфрама WC. Образования металлической фазы вольфрама на промежуточных стадиях восстановления не замечено. Показано, что зависимость степени превращения от времени представляет собой S-образную кривую с характерным индукционным периодом. Обработка полученных данных показала, что они с достаточной точностью описываются моделью трехмерного зародышеобразования и роста (уравнение Авраами-Ерофеева). Определены значения кинетических параметров.

Рис. 8, табл. 1, библиографические ссылки 26.

Восстановление оксида вольфрама (VI) представляет большой практический интерес для извлечения металла из руд, а также для ряда применений, в частности в катализе ( $W$ ,  $W_2C$ , WC). В работах [1-4] кинетика восстановления трехокси вольфрама исследована углеродом, а в [5] — монооксидом углерода. Показано, что процесс восстановления имеет многостадийный характер и протекает через образование промежуточных оксидных фаз вольфрама. Конечным продуктом карботермического

восстановления является металлический вольфрам, либо карбид состава WC.

Для восстановления оксида вольфрама и получения относительно чистого металла в ряде работ использовался водород [6-10]. Последний часто получают из метана и он является дорогим восстановителем. В последнее время большое внимание как восстановитель привлекает метан. В литературе имеется ряд публикаций [11-19], в которых метан был использован для прямого восстановления оксидов железа [12], хрома [13], кобальта [14], цинка [15], никеля [16,17], вольфрама [18,19]. При этом следует иметь ввиду, что состав продуктов восстановления оксидов металлов метаном зависит от того, образует ли данный металл карбид или нет. Так, в вышеперечисленных случаях в результате взаимодействия оксидов металлов с метаном конечными продуктами являлись металлический кобальт, никель, цинк, карбиды железа ( $Fe_3C$ ), хрома ( $Cr_3C_2$ ), вольфрама ( $W_2C$  или WC). Применительно к восстановлению  $WO_3$  [18,19] нужно отметить, что кинетика процесса исследована при относительно низких температурах (до  $950^\circ C$ ) в узком температурном интервале. Между тем, знание кинетических особенностей восстановления оксида вольфрама при относительно высоких температурах необходимо для синтеза вольфрамсодержащих материалов методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС процесс) [20].

В настоящей работе электротермографическим методом исследованы кинетические закономерности восстановления  $WO_3$  метаном при  $950-1150^\circ C$  и вариации давления метана от 10 до 300 *Torr*.

## Методика эксперимента

Исследования кинетики восстановления триоксида вольфрама метаном проводились электротермографическим методом [21,22]. Подробное описание методики эксперимента, способа приготовления исходных образцов и их исследование различными методами анализа приведены в [23].

В настоящей работе использованы вольфрамовые нити марки ВА-I-A (диаметр 100 *мкм*, рабочая длина 8.5 *см*), которые были предварительно окислены на воздухе при  $950^\circ C$  и времени окисления 14 *с*. При этом прирост массы образца ( $\Delta m_0$ ) составил 0.24 *мг*. Рентгенофазовым анализом (дифрактометр "ДРОН-3.0") было установлено, что образовавшийся слой представляет собой оксид  $WO_3$  (рис. 1), толщина которого составляла 7-8 *мкм*.

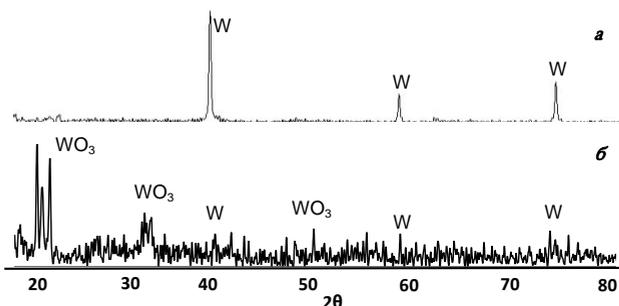


Рис. 1. Дифрактограммы исходной (а) и окисленной (б) вольфрамовых нитей.

Полученные этим способом образцы в дальнейшем нагревались в среде метана. Верхняя граница по температуре и нижняя граница по давлению метана для проведения кинетических исследований определялись при условии, чтобы скорость испарения  $WO_3$  была незначительной. Это проверялось взвешиванием образцов до и после нагрева в инертной среде. Для определения степени восстановления ( $\alpha$ ) все образцы были взвешены до и после опытов на разных этапах взаимодействия. Гравиметрические измерения проводились с помощью аналитических весов марки "ВЛР-20 г" с точностью взвешивания  $10^{-5}$  г, при массе образцов  $\sim 10^{-2}$  г. Значение  $\alpha$  определялось с помощью выражения:

$$\alpha = \frac{(m_1 - m_t)}{(m_1 - m_0)},$$

где  $m_1$  — масса окисленной вольфрамовой нити,  $m(t)$  — масса вольфрамовой нити в момент  $t$ ,  $m_0$  — масса полностью восстановленной вольфрамовой нити ( $m_1 - m_0 \equiv \Delta m_0 = 0.24$  мг). Для проведения металлографических исследований изготавливались поперечные микрошлифы образцов. Исследование поперечного сечения и поверхности реагировавших образцов проводились микроскопическими методами с помощью оптического ("Jenavert", Carl Zeiss Yena) и сканирующего электронного ("СЭМ BS-300", Tesla) микроскопов. Температура нагретой вольфрамовой нити определялась теплофизическим методом, подробно описанным в [23].

## Результаты и их обсуждение

Электронно-микроскопические исследования показали, что при окислении вольфрама вокруг металлической сердцевинки формируется симметрично расположенный и достаточно пористый оксидный слой  $WO_3$  (рис. 2). Пористая структура оксидного слоя позволяет предположить, что процесс восстановления может происходить по всему объему оксидного слоя одновременно.

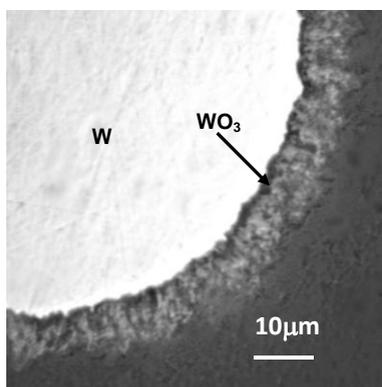


Рис. 2. Микрофотография поперечного сечения вольфрамовой проволоки (фрагмент), окисленной при 950°C, t=14 с.

Рентгенофазовым анализом образцов, полученных на различных этапах развития процесса, установлено, что, как и в случае восстановления водородом [23], образование конечного продукта протекает через формирование промежуточных фаз  $W_{18}O_{49}$ ,  $WO_2$ . Однако, в отличие от водородного восстановления, в данном случае конечным продуктом является карбидная фаза WC (рис. 3).

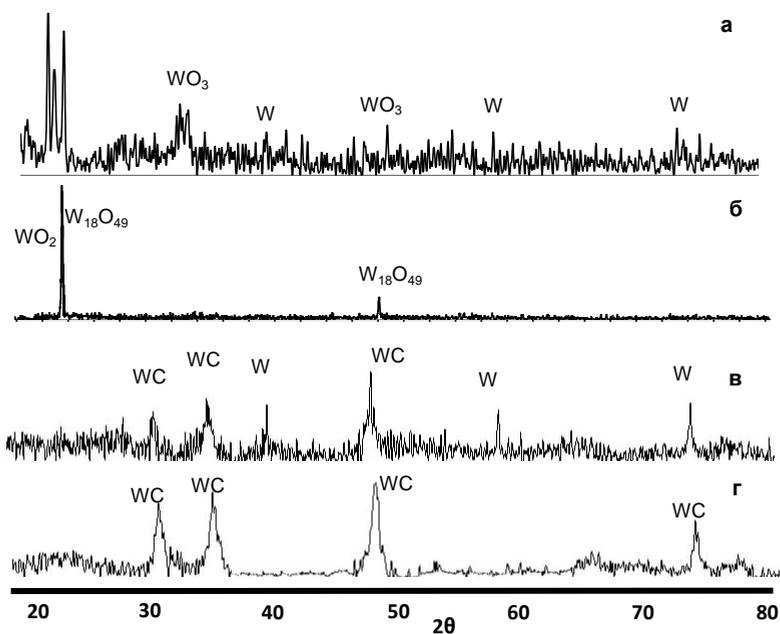


Рис. 3. Дифрактограммы образцов на различных этапах восстановления: T=1150°C, P=300 Torr, а – t= 0; б-12; в – 30; г – 60; д – 100 с.

На основе результатов рентгенофазового анализа восстановление триоксида вольфрама метаном можно представить следующей двухстадийной схемой:



На рис. 4 приведены электронно-микроскопические снимки поверхности образцов на разных этапах взаимодействия. Видно, что поверхность исходной вольфрамовой проволоки достаточно гладкая (рис. 4 а). С формированием оксидной пленки наблюдается значительное изменение морфологии поверхности (рис. 4 б): на поверхности нити появляются трещины и неровности. Однако, в отличие от процесса восстановления водородом, при котором морфология поверхности образца по мере восстановления становится идентичной исходной (вольфрамовой) поверхности, в данном случае морфология поверхности карбидной фазы (рис. 4 в,г) больше соответствует оксидной фазе.

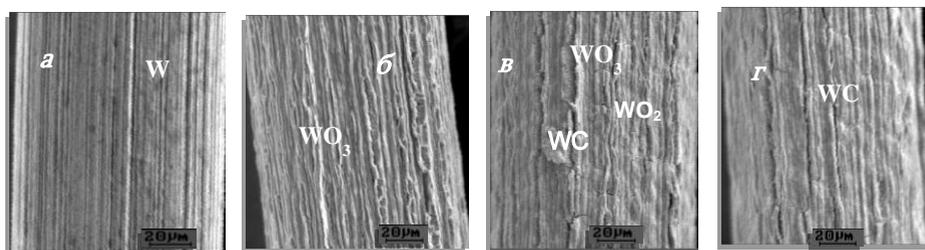


Рис. 4. Электронно-микроскопические снимки поверхности вольфрамовой проволоки: а – исходный образец (W); б – окисленный образец; в, г – восстановленные образцы при  $T=1150^{\circ}\text{C}$ ,  $P=300 \text{ Torr}$ , в –  $t=40$ , г –  $100 \text{ с}$ .

На рис. 5 и 6 представлены кинетические кривые восстановления оксида вольфрама (VI) в координатах  $\alpha$ - $t$ . Рис. 5 показывает влияние температуры, а рис. 6 – влияние давления на кинетические закономерности процесса восстановления. Пунктирная линия соответствует изменению массы, когда оксидная фаза полностью превращается в карбид состава WC; сплошная линия соответствует изменению массы образца, если конечным продуктом восстановления является металлический вольфрам.

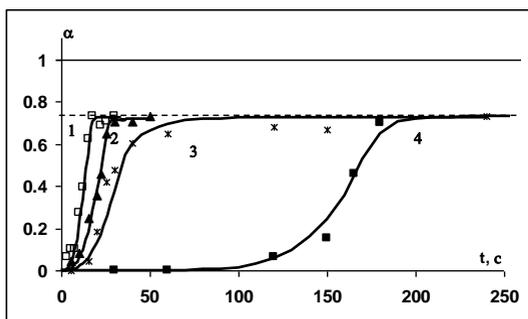


Рис. 5. Кинетические кривые восстановления  $\text{WO}_3$  метаном при  $P=300 \text{ Torr}$ ; влияние температуры: 1 –  $T=1150$ ; 2 –  $1100$ ; 3 –  $1050$ ; 4 –  $950^{\circ}\text{C}$ .

Установлено, что, независимо от давления газа и температуры процесса, кривые зависимости  $\alpha$  от времени имеют S-образный вид, что характерно для тодохимических реакций. При этом на начальной стадии

процесса (индукционный период), когда происходит образование зародышей новой фазы, протекает медленная реакция восстановления, которая через определенное время ускоряется и в конечных стадиях выходит на насыщение.

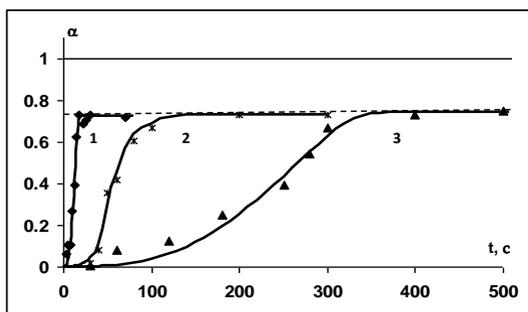


Рис. 6. Кинетические кривые восстановления  $WO_3$  метаном при  $T=1150^\circ C$ ; влияние давления: 1 –  $P=300$ ; 2 –  $100$ ; 3 –  $50$  Torr.

Как видно из приведенных данных, увеличение температуры и давления приводит к сокращению индукционного периода и существенно увеличению скорости взаимодействия.

Известно, что кинетика многих твердофазных реакций описывается моделями зародышеобразования, среди которых наиболее известны модели Аврами-Ерофеева [24-26]:

$$\alpha = 1 - \exp(-kt^n),$$

где  $\alpha$  – степень превращения;  $n$  – индекс реакции или экспонента Аврами;  $k$  – константа скорости реакции.

Обработка полученных в настоящей работе данных показала, что они с достаточной точностью описываются вышеприведенным уравнением. На рис. 7 экспериментальные данные (точки) сопоставлены с расчетными по уравнению Аврами-Ерофеева (сплошная линия). Отклонение экспериментальных точек от расчетной кривой при полном восстановлении обусловлено образованием карбида вольфрама.

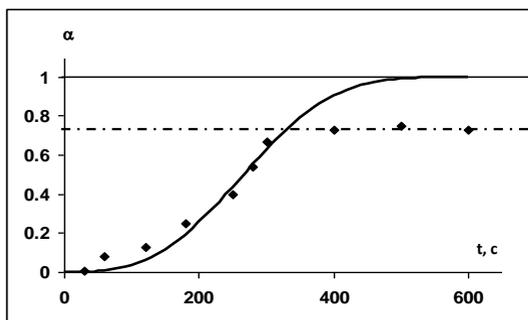


Рис. 7. Сопоставление экспериментальных (точки) и расчетных (сплошная линия) данных восстановления  $WO_3$  метаном.  $T=1150^\circ C$ ,  $P=50$  Torr.

Обработкой полученных данных по модели Аврами-Ерофеева определены значения параметров  $k$  и  $n$ . Эти данные приведены в таблице. Выявлено, что наиболее хорошее совпадение наблюдается при значении

$n=3$  (так называемая модель АЕЗ – образование и трехмерный рост зародышей [24]).

На рис. 8 приведены температурные зависимости констант скорости восстановления в координатах Аррениуса для двух значений давления метана. Полученные линейные зависимости свидетельствуют об экспоненциальном характере температурной зависимости констант скорости.

Для температурной зависимости константы скорости получены следующие выражения:

$$P = 300 \text{ Torr } k = 2,8 \cdot 10^{18} \exp(-144 \pm 10/RT), \text{ c}^{-3},$$

$$P = 100 \text{ Torr } k = 3,7 \cdot 10^{17} \exp(-151 \pm 10/RT), \text{ c}^{-3},$$

где значение энергии активации (E) выражено в *ккал/моль*.

Эти значения существенно (1.5-2 раза) превышают приведенные в литературе значения энергий активации низкотемпературного восстановления  $WO_3$  водородом и углеродом.

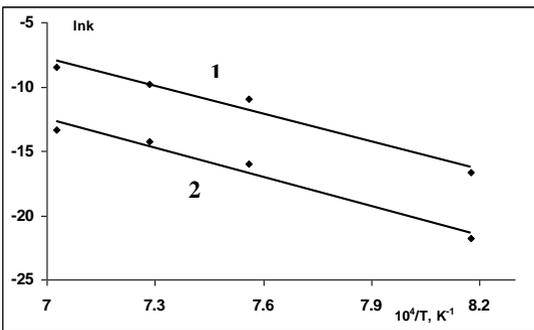


Рис. 8. Температурные зависимости констант скорости восстановления трехоксида вольфрама метаном: 1 –  $P=300$ ; 2 –  $100 \text{ Torr}$ .

Таблица

**Значения кинетических параметров восстановления трехоксида вольфрама метаном**

$T, \text{ }^\circ\text{C}$	$P, \text{ Torr}$	$n$	$t_{\text{инд.}}, \text{ c}$	$k, \text{ c}^{-3}$
950	100	3	400	3.45E-10
	300	3	120	6.1E-08
1050	100	3	100	1.1E-07
	300	3	17	1.7E-05
1100	50	3	200	4.1E-09
	100	3	40	6.4E-07
	300	3	10	7.8E-05
1150	10	3	300	9.7E-11
	50	3	60	3.65E-08
	100	3	40	1.6E-06
	300	3	3	2.14E-04

Таким образом, установлено, что кинетика взаимодействия трехоксида вольфрама с метаном при  $T=950-1150^{\circ}\text{C}$  и  $P=10-300$  Torr описывается характерной для топохимических реакций S-образной кривой и протекает по следующей схеме:  $\text{WO}_3 \rightarrow \text{W}_{18}\text{O}_{49}(\text{WO}_2) \rightarrow \text{WC}$ . Показано, что экспериментальные данные с достаточной точностью описываются уравнением Аврами-Ерофеева с экспонентой Аврами, равной 3. Скорость восстановления трехоксида вольфрама сильно зависит как от давления метана, так и от температуры, а энергия активации процесса слабо зависит от давления метана.

## ՎՈՒՖՐԱՄԻ (VI) ՕՔՍԻԴԻ ՄԵԹԱՆՈՎ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ԿԻՆԵՏԻԿԱՆ

Լ. Ա. ԴՈՒՆԱՄԱԼՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ն. Ա. ՉԱՏԻԼՅԱՆ և Ս. Լ. ԽԱՐԱՏՅԱՆ

Էլեկտրաթերմոգրաֆիական եղանակով՝ զուգակցված թերմոգրավիմետրական չափումների հետ ուսումնասիրվել է մեթանով վոլֆրամի եռօքսիդի վերականգնման կինետիկան  $950-1150^{\circ}\text{C}$  ջերմաստիճանային և մեթանի ճնշման  $10-300$  Թորր միջակայքում: Ռենտգենաֆազային անալիզի միջոցով հաստատվել է, որ վոլֆրամի եռօքսիդի վերականգնումն ընթանում է միջանկյալ օքսիդային ֆազերի ( $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ ,  $\text{WO}_2$ ) առաջացմամբ, իսկ որպես վերականգնման վերջնական արգասիք է հանդիսանում վոլֆրամի կարբիդը,  $\text{WC}$ : Ցույց է տրվել, որ վերականգնման աստիճանի կախումը ժամանակից ունի S-աձև կորի տեսք՝ հատակ արտահայտված ինդուկցիոն ժամանակով: Բացահայտվել է ջերմաստիճանի և մեթանի ճնշման ուժեղ ազդեցությունը վոլֆրամի վերականգնման կինետիկայի վրա: Ստացված կինետիկական կորերը բավարար ճշտությամբ նկարագրվում են Ավրամի-Երոֆեևի հայտնի հավասարմամբ (AE3 մոդել) ջերմաստիճանի և ճնշման ողջ հետազոտված տիրույթում: Որոշվել են ռեակցիայի կինետիկական պարամետրերի ( $k$ ,  $n$ ,  $E$ ) արժեքները:

## KINETICS OF TUNGSTEN (VI) TRIOXIDE REDUCTION BY METHANE

L. A. DUNAMALYAN<sup>1,2</sup>, A. G. AVETISYAN<sup>1</sup>,  
H. A. CHATILYAN<sup>1</sup> and S. L. KHARATYAN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS Republic of Armenia

5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia

<sup>2</sup>Yerevan State University

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

E-mail: lil.dunik@mail.ru

The kinetic features of tungsten (VI) trioxide reduction by methane are studied by electrothermographic method in the temperature range  $950-1150^{\circ}\text{C}$  and methane pressure  $10-300$  Torr. It was revealed that the reduction of tungsten (VI) trioxide proceeded via formation of intermediate oxide phases,  $\text{W}_{18}\text{O}_{49}$ ,  $\text{WO}_2$ , and the end-product of the reduction was the tungsten carbide, WC. It is shown that the degree of reduction vs time represents the S-shaped curve with the characteristic induction period. It is established that the reduction rate sharply depends on both temperature and methane pressure. The kinetic curves are quite accurately described by the Avrami-Erofeev equation of the third order (model AE3) throughout the studied range of temperature and methane pressure. The values of the reaction kinetic parameters ( $k$ ,  $n$ ,  $E$ ) were determined.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gyurov S., Georgiev J., Selecká M., Bendereva E., Valov R. // Powder Metallurgy Progress, 2007, v. 7, №4, p. 221.
- [2] Venables Dean S., Brown M.E. // Thermochemica Acta, 1996, v. 282/283, p. 251.
- [3] Venables Dean S., Brown M.E. // Thermochemica Acta, 1996, v. 282/283, p. 265.
- [4] Venables Dean S., Brown M.E. // Thermochemica Acta, 1996, v. 285, p. 361.
- [5] Venables Dean S., Brown M.E. // Thermochemica Acta, 1997, v. 291, p. 131.
- [6] Абашиян Г.И., Погосян Г.М. Технология получения вольфрама и молибдена. М., Металлургиздат, 1960, с. 259.
- [7] Neikov O.D., Naboychenko S.S., Dowson G. // Elsevier, 2009, p. 621.
- [8] Fouad N.E., Attyia K.M.E., Zaki M.I. // Powder Technology, 1993, v. 74, Issue 1, p. 31.
- [9] Wilken T.R., Morcom W.R., Wert C.A., Woodhouse J.B. // Metallurgical Transactions, 1976, v. 7, Issue 4, p. 589.
- [10] WU Xiang-wei, LUO Jing-song, LU Bi-zhi, XIE Chen-hui, PI Zhi-ming, HU Mao-zhong, XU Tao, WU Guo-gen, YU Zhi-ming, YI Dan-qing // Nonferrous Met. Soc. China, 2009, v. 19, p. 785.
- [11] Ostrovski O., Zhang G. // AIChE Journal, 2006, v. 52, №1, p. 300.
- [12] Ghosh D., Roy A.K., Ghosh A. // Transactions ISIJ, 1986, v. 26, p. 186.
- [13] Khoshandam B., Kumar R.V., Jamshidi E. // AIChE Journal, March 2006, v. 52, №43, p. 1094.
- [14] Khoshandam B., Kumar R.V., Jamshidi E. // Metallurgical and Materials Transactions B, October 2004, v. 35B, p. 825.
- [15] Ale Ebrahim H., Jamshidi E. // Trans IChemE, 2001, v. 79, Part A, p. 62.
- [16] Alizadeh R., Jamshidi E., Ale-Ebrahim H. // Chem. Eng. Technol., 2007, v. 30, №8, p. 1123.
- [17] Rashidi H., Ale Ebrahim H., Dabir B. // Thermochemica Acta, 2013, v. 561, p. 41.
- [18] Leclercq G., Kamal M., Giraudon J.M., Devassine P., Feigenbaum L., Leclercq L., Frennet A., Bastin J.M., Lofberg A., Decker S., Dufour M. // J. Catal., 1996, v. 158, p. 142.
- [19] Lofberg A., Frennet A., Leclercq G., Leclercq L., Giraudon J.M. // Journal of Catalysis, 2000, v. 189, p. 170.
- [20] Merzhanov A.G. // J. Mater. Process. Technol., 1996, v. 56, p. 222.
- [21] Chatilyan H.A., Kharatyan S.L., Harutyunyan A.B. // Materials Science and Engineering, 2007, A459, p. 227.
- [22] Kharatyan S.L., Chatilyan H.A., Arakelyan L.H. // Mater. Res. Bull., 2008, v. 43, Issue 4, p. 897.
- [23] Дунамалян Л.А., Аветисян А.Г., Чатилян А.А., Харатян С.Л. // Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №3, с. 347.
- [24] Avrami M. // J. Chem. Phys., 1941, v. 9, p. 177.
- [25] Khawam Ammar, Flanagan Douglas R. // J. Phys. Chem., B, 2006, v. 110, p. 17315.
- [26] Zhou Z., Han Lu, Bollas G. // Intern. Journal of Hydrogen Energy, 2014, v. 39, p. 8535.

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

---

Նայասարանի քիմիական հանդես  
Химический журнал Армении 69, №1-2, 2016 Chemical Journal of Armenia

УДК 544.431:547.814.5

**СИНЕРГИЧЕСКИЕ И АНТАГОНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ  
АНТИПЕРОКСИРАДИКАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СМЕСЕЙ  
БИОФЛАВОНОИДОВ С ТРОЛОКСОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ**

**Г. Г. КОЧАРЯН, С. Г. МИНАСЯН, Յ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ և Լ. Ա. ԿՏԱԿՅԱՆ**

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

Поступило 18 II 2016

Методами определения поглощающей емкости по отношению к кислородцентрированным радикалам и квадратно-волновой вольтамперометрии определены антипероксирадикальные емкости смесей флавоноидов – рутина, кверцетина, нарингина и морина, с тролоксом в водной среде (фосфатный буфер 0.1М, T = 37<sup>0</sup>С, pH = 7.4). Показано, что смеси флавоноидов, имеющих боковой углеводный заместитель, рутина и нарингина с тролоксом, показывают синергический (повышение антиоксидантных характеристик в смеси антиоксидантов) эффект антипероксирадикальной емкости, а смеси флавоноидов, не содержащих боковой углеводный заместитель, кверцетина и морина с тролоксом проявляют антагонистический эффект. Предложен базовый реакционный механизм неаддитивных эффектов у исследованных пар антиоксидантов.

Рис. 5, табл. 1, библиографические ссылки 33.

В случае одновременного присутствия разных экзогенных и эндогенных антиоксидантов в окислительных системах часто наблюдаются синергические и антагонистические (повышение и понижение антиоксидантных характеристик смесей антиоксидантов, соответственно) эффекты [1-7]. Они определялись как разница между экспериментальными и теоретическими (сумма характеристик индивидуальных антиоксидантов, взятых в тех же концентрациях, что и в смеси) значениями антиоксидантных характеристик. Эти явления играют важную роль в процессах предотвращения и регулирования пероксидного окисления разных субстратов организмов, растений и пищи [7-13]. Неаддитивные эффекты – синергизм и антагонизм, антиоксидантных свойств наблюдаются

и в системах, содержащих биофлавоноиды [7,14-19]. Флавоноиды – это соединения растительного происхождения, обладающие антиоксидантными свойствами и имеющие биомедицинское значение [14,15,20-27]. Поэтому исследование антиоксидантных свойств этих соединений в присутствии других биоантиоксидантов в организме представляет большой научный интерес. Особенно актуальным является исследование синергических и антагонических эффектов, а также определение количественных характеристик антиоксидантных свойств у пар флавоноид – аскорбиновая кислота, флавоноид – токоферол и флавоноид – тролокс.

Целью работы является исследование антипероксирадикальных количественных характеристик парных смесей флавоноидов – рутин, нарингина, кверцетина и морина с водорастворимым аналогом  $\alpha$ -токоферола – тролоксом, в водной среде (фосфатный буфер,  $T = 37^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH} = 7.4$ ) методами определения поглощающей емкости по отношению к кислородцентрированным радикалам (ORAC) [28-32] и квадратно-волновой вольтамперометрии (SWV), а также определение механизма неаддитивных эффектов в исследуемых смесях антиоксидантов.

## Экспериментальная часть

**Реагенты:** 2,2'-Азо-бис(2-амидинопропан)гидрохлорид (AAPH), 2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-метилоксан-2-ил]оксиметил]оксан-2-ил]оксихромен-4-он, тригидрат (рутин), 2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидроксихромен-4-он (кверцетин), 2-(2,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидроксихромен-4-он (морин), (2S)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-метилоксан-2-ил]оксиоксан-2-ил]окси-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-2,3-дигидрохромен-4-он (нарингин), 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота (тролокс), динатриевая соль флуоресцеина – 3',6'-дигидрокси-спиро[изобензофуран-1(3H),9'-[9H]ксантен]-3-она динатриевая соль (Fl), хлорид калия (KCl); растворители – этанол, фосфатный буфер, приобретенны в химической компании Sigma-Aldrich (США). Этанол дополнительно очищался согласно методике, описанной в [33]. Была использована деионизированная вода с электрическим сопротивлением 16 *Мом*×*см* при 25°C (H<sub>2</sub> Economy, LLC, Armenian – US VS) в качестве растворителя. Молекулярные структуры исследованных флавоноидов представлены на рис. 1.

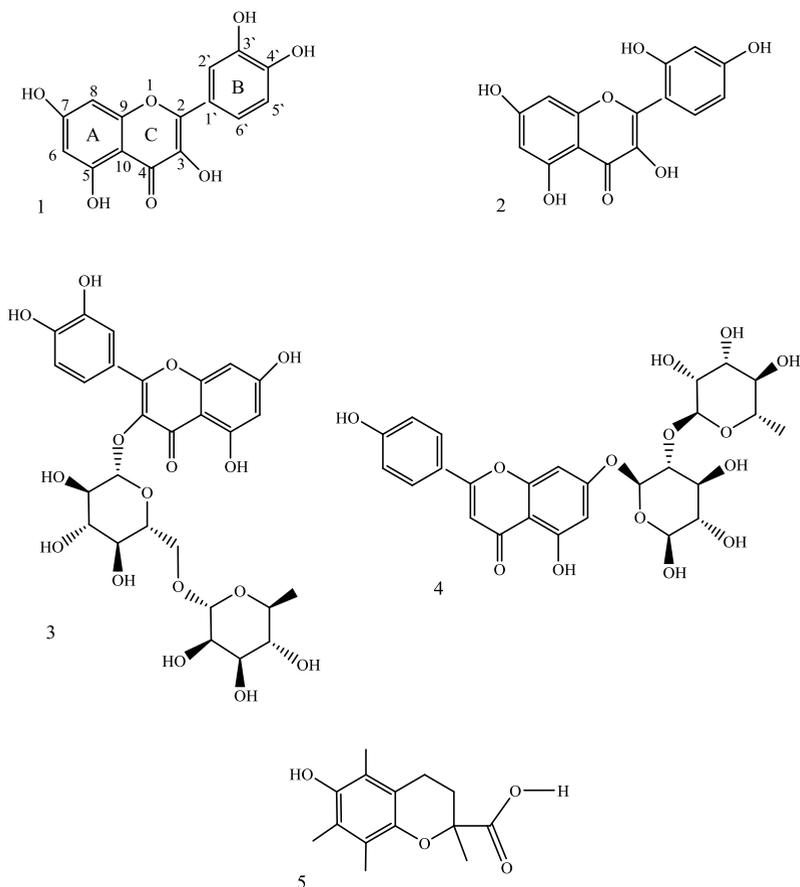


Рис. 1. Молекулярные структуры используемых антиоксидантов: кверцетин (1), морин (2), рутин (3), нарингин (4) и тролокс (5).

**Пробоподготовка.** Образцы антиоксидантов были приготовлены растворением их в этаноле. Концентрация антиоксидантов в маточном растворе составляла  $4 \times 10^{-4} M$ , для инициатора пероксирадикалов ААРН и флуоресцеина —  $1.53 \times 10^{-1} M$  и  $0.6 \times 10^{-4} M$ , соответственно. Антиоксиданты добавлялись в реакционную смесь объемом 3 мл в следующих количествах: рутин — 38  $\mu l$  ( $5 \times 10^{-6} M$ ), кверцетин — 38  $\mu l$  ( $5 \times 10^{-6} M$ ), морин — 38  $\mu l$  ( $5 \times 10^{-6} M$ ), нарингин — 38  $\mu l$  ( $5 \times 10^{-6} M$ ), тролокс — 38  $\mu l$  ( $5 \times 10^{-6} M$ ). Смеси антиоксидантов были приготовлены смешиванием индивидуальных растворов двух антиоксидантов по 38  $\mu l$  ( $5 \times 10^{-6} M$ ). Концентрация ААРН в реакционной смеси составляла  $1.53 \times 10^{-2} M$ . Исследования проводились в водном растворе (фосфатный буфер 0.1M, pH = 7.4):

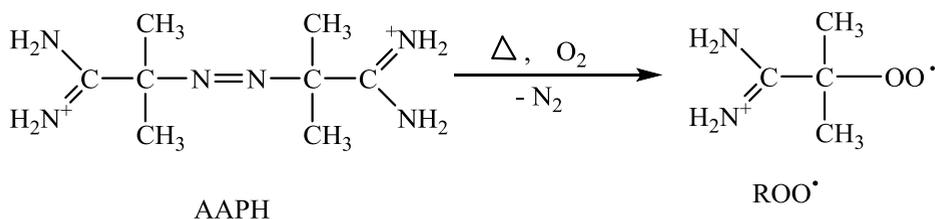
**Определение поглощающей емкости по отношению к кислородцентрированным радикалам (ORAC).**

Антипероксирадикальные емкости флавоноидов в водной среде в присутствии и в отсутствие тролокса определялись кинетическим спектрофотометрическим методом ORAC [28-32]. Измерения проводились

при температуре  $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ . В методе ORAC использовался флуоресцентный спектрометр "Perkin-Elmer MPF-44B (USA)" с компьютерной регистрацией кинетики изменения интенсивности флуоресценции FI в результате реакции с пероксильными радикалами ( $\text{ROO}^{\bullet}$ ). Длина волн возбуждающего и эмиссионного света составляла 450 и 515 нм, соответственно. Пероксильные радикалы генерировались путем термического разложения водорастворимого азосоединения – AAPH, согласно схеме.

Схема

**Генерирование пероксильных радикалов путем термического разложения водорастворимого азосоединения (AAPH) в присутствии кислорода**



Количественное определение антипероксирадикальной емкости исследуемых соединений осуществлялось по площадям, ограниченными двумя кинетическими кривыми уменьшения интенсивности флуоресценции FI в отсутствие и с добавлением антиоксидантов в условиях полного расходования FI [29]. В качестве стандартного антиоксиданта использовался тролокс. Значение антипероксирадикальной емкости –  $f_{\text{AO}}$ , определялось согласно следующему уравнению:

$$f_{\text{AO}} = \frac{(S_{\text{AO}} - S_0)M_{\text{trolox}}}{(S_{\text{trolox}} - S_0)M_{\text{AO}}} \times f_{\text{trolox}}, \quad (1)$$

где  $S_0$ ,  $S_{\text{AO}}$  и  $S_{\text{trolox}}$  – площади, ограниченные кинетическими кривыми уменьшения интенсивности флуоресценции в отсутствие и в присутствии исследуемого антиоксиданта и стандартного антиоксиданта – тролокса, соответственно (рис. 2 и 3);  $M_{\text{trolox}}$ ,  $M_{\text{AO}}$  – молярные концентрации тролокса и исследуемого антиоксиданта, соответственно;  $f_{\text{AO}}$ ,  $f_{\text{trolox}}$  – антипероксирадикальные емкости исследуемого антиоксиданта и тролокса, указывающие на количество радикалов, захватываемых молекулами антиоксидантов.

Антипероксирадикальная емкость относительно тролоксосового эквивалента ( $f_{\text{ОТЕ,ТЕ}}$ ) равна  $f_{\text{ОТЕ,ТЕ}} = f_{\text{AO}} / f_{\text{trolox}}$ .

Интегрирование соответствующих площадей осуществлялось по методу трапеции с помощью компьютерной вычислительной программы Microcal Origin 8.0.

**Электрохимические измерения.** В реакционной смеси, содержащей ту же концентрацию инициатора ААРН, что в опытах ORAC, кинетика расходования антиоксидантов в реакционной смеси, а также потенциалы окисления флавоноидов и тролокса были определены методом квадратно-волновой вольтамперометрии (SWV). Использовался вольтамперометрический комплекс с трехэлектродной системой (Bioanalytical system, BAS-100B/W, USA). В качестве рабочего электрода использовался стеклографитовый электрод диаметром 3 мм, который перед измерением очищался пудрой Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, размером частиц 0.5 мкм. Электрод сравнения – насыщенный хлорсеребряный Ag/AgCl/KCl, вспомогательный – платиновый электрод. Вольтамперограммы снимались в диапазоне потенциалов 0-1600 мВ, при частоте сканирования 25 Гц, чувствительность 10 мА/В, квадратно-волновая амплитуда – 25 мВ.

## Результаты и их обсуждение

Методом ORAC на основании кинетических данных расходования FI в отсутствие и в присутствии антиоксидантов в реакции с пероксильными радикалами, генерируемыми ААРН (рис. 2 и 3), вычислены величины антипероксирадикальных емкостей индивидуальных антиоксидантов – флавоноидов, и их смесей с тролоксом. В таблице приведены величины антипероксирадикальных емкостей в тролоксовом эквиваленте. Величина неаддитивного действия (НАД) бинарной смеси антиоксидантов рассчитывалась по формуле:

$$\text{НАД} = \frac{f_{\text{mix}} - (f_{\text{FIOH}} + f_{\text{A}})}{f_{\text{FIOH}} + f_{\text{A}}} \times 100\%, \quad (2)$$

где  $f_{\text{mix}}$ ,  $f_{\text{FIOH}}$  и  $f_{\text{A}}$  – антипероксирадикальные емкости смеси антиоксидантов, флавоноида и соантиоксиданта (тролокса) и отдельно взятых антиоксидантов, соответственно. Первичными реакциями, определяющими антиоксидантные свойства тролокса (ТН) и флавоноидов (FIOH), являются реакции ТН и FIOH с пероксильными радикалами (реакции 1 и 2). В этих реакциях образуются феноксильные радикалы тролокса и флавоноидов (рутин(O•) нарингин(O•)), которые, в свою очередь, реагируют с пероксильными радикалами, образуя нерадикальные продукты (реакция 3 и 4).



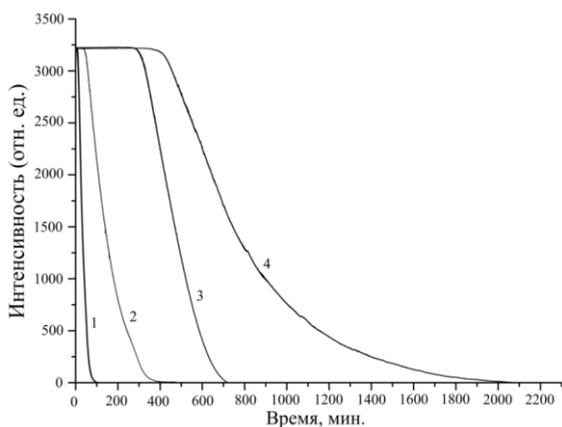


Рис. 2. Кинетические кривые уменьшения интенсивности флуоресценции F1 при 515 нм в результате реакции с пероксильными радикалами в отсутствие (1) и в присутствии антиоксидантов: тролокс (2), рутин (3), смесь рутин- тролокс (4) при температуре 37<sup>o</sup>C. [AAPH]<sub>0</sub> = 1.53 × 10<sup>-2</sup> M (скорость зарождения радикалов составляет R<sub>i</sub> = 2.6 × 10<sup>-9</sup> Mс<sup>-1</sup>), концентрация антиоксидантов равна 5 × 10<sup>-6</sup> M, как взятых в отдельности, так и в смесях. [F1] = 10<sup>-6</sup> M. Растворитель – деионизированная вода.

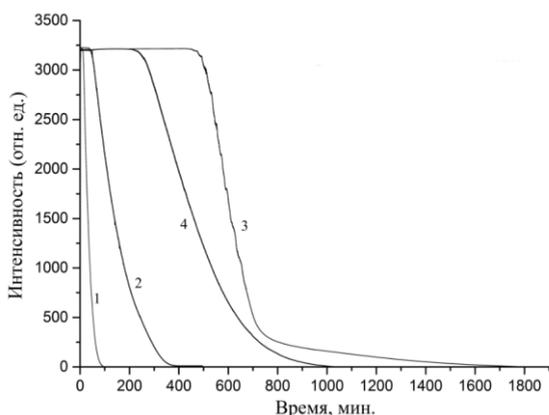


Рис. 3. Кинетические кривые уменьшения интенсивности флуоресценции F1 при 515 нм в результате реакции с пероксильными радикалами в отсутствие (1) и в присутствии антиоксидантов: тролокс (2), кверцетин (3), смесь кверцетин – тролокс (4). Условия эксперимента те же, что и в подписи к рис. 2.

Сравнение кинетических кривых расходования флуоресцеина (рис. 2 и 3) и экспериментально определенных значений антипероксирадикальных емкостей антиоксидантов  $f_{\text{ОТЕ,ТЕ}}$  (таблица) показывает, что значения антипероксирадикальных емкостей смесей рутина и нарингина с тролоксом  $f_{\text{mix,ТЕ}}$  превышают расчетные значения  $f_{\text{mix(calc.)}}$ . Расчетное значение  $f_{\text{mix(calc.)}}$  определялось как сумма величин антипероксирадикальных емкостей двух антиоксидантов – флавоноида и тролокса ( $f_{\text{mix(calc.)}} = f_{\text{ФЮН,ТЕ}} + f_{\text{ТН,ТЕ}}$ ). Представленные в таблице данные  $f_{\text{mix}}$  показывают, что у пар антиоксидантов рутин – тролокс и нарингин – тролокс наблюдается неаддитивный рост антипероксирадикальных емкостей, т. е. синергический эффект.

Согласно вольтамперограммам, полученным методом SWV, значения окислительного формального потенциала рутина и нарингина равны 230 и 680 мВ, соответственно. Эти значения превышают величину окислительного формального потенциала тролокса – 124 мВ. По причине низкого окислительного потенциала в реакционной смеси тролокс, наряду с реакцией с пероксильными радикалами (реакция 1), также реагирует с феноксильными радикалами рутина и нарингина (реакция

5). В результате этих реакций феноксильные радикалы рутина и нарингина восстанавливаются до более эффективного антиоксиданта с большим значением антипероксирадикальной емкости – флавоноида, а тролокс расходуется:



Таким образом, в реакционной смеси антиоксидант, имеющий более высокое значение антипероксирадикальной емкости (таблица), регенерируется (реакция 5), а тролокс, имеющий более низкую антипероксирадикальную емкость, расходуется быстрее. Об этом свидетельствуют кинетические измерения расходования тролокса и флавоноидов, которые регистрируются методом SWV вольтамперометрии (рис. 4).

Таблица

**Значения антипероксирадикальных емкостей антиоксидантов и их бинарных смесей в тролоксовом эквиваленте, а также степень неаддитивных (синергического, антагонического) эффектов (НАД), определенные методом ORAC. Концентрации антиоксидантов, взятые в отдельности и в смесях, равны  $5 \times 10^{-6}$  М. Температура  $37^\circ\text{C}$ . \*В скобках приведена расчетная сумма  $f_{\text{mix,TE (calc.)}}$  для смеси антиоксидантов**

Антиоксидант	$f_{\text{FIOH,TE}}$	$f_{\text{mix,TE}} ( f_{\text{mix(calc.)}} )^*$	%НАД
рутин	3.80	5.64 (>4.8)	18
кверцетин	5.45	3.82 (<6.45)	-40
морин	3.19	3.56(<4.019)	-15
нарингин	4.11	5.48 (>5.11)	7
тролокс	1	—	—

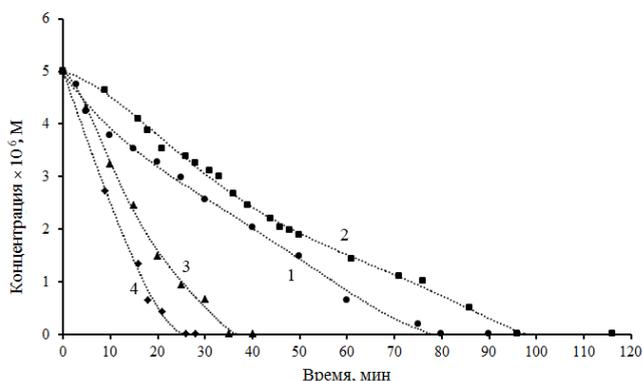


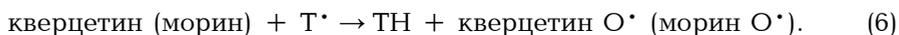
Рис. 4. Кинетические кривые расходования антиоксидантов – рутина, в отсутствие соантиоксиданта (1), в присутствии тролокса (2), а также расходования тролокса в отсутствие (3) и в присутствии (4) рутина в реакционной среде, полученные методом SWV.  $[\text{AAPH}]_0 = 1.53 \times 10^{-2}$  М, фосфатный буфер 0.1 М, рН = 7.4.

SWV вольтамперометрические кинетические исследования показывают, что время полного расходования рутина в смеси с тролоксом растет в 1.25 раз. Уменьшение расхода антиоксиданта, имеющего более высокую антирадикальную емкость (рутин, нарингин), приводит к росту значения суммарной антипероксирадикальной емкости ( $f_{\text{mix,TE}}$ ) смесей

антиоксидантов по сравнению с суммой значений ( $f_{\text{mix}(\text{calc})}$ )  $f_{\text{ОТЕ,ТЕ}}$  отдельных антиоксидантов, т.е. к синергическому эффекту.

Согласно экспериментальным данным (таблица), значения  $f_{\text{mix.ТЕ}}$  смесей морина и кверцетина с тролоксом более низкие по сравнению с расчетными значениями  $f_{\text{mix}(\text{calc})}$ . В смесях этих пар антиоксидантов наблюдается антагонистический эффект.

Согласно SWV вольтамперограммам, значение окислительного формального анодного потенциала кверцетина (115 mV) более низкое, чем значения окислительно-формальных потенциалов тролокса. Значение потенциала морина также низкое, но несколько превышает значение потенциала окисления тролокса. Вследствие низких значений потенциалов окисления этих флавоноидов в реакционной смеси между радикалами тролокса ( $T^{\bullet}$ ) и молекулами флавоноидов происходит реакция (реакция 6), в результате которой радикалы  $T^{\bullet}$  восстанавливаются до тролокса (ТН). Таким образом, флавоноиды (кверцетин, морин), обладающие более высокими значениями антипероксирадикальной емкости по сравнению с тролоксом, расходуются не только в реакциях с радикалами  $ROO^{\bullet}$  (реакция 2), но и в результате параллельно протекающей реакции с токофероксильными радикалами  $T^{\bullet}$  (реакция 6). Это и является основной причиной уменьшения антипероксирадикальной емкости смеси антиоксидантов (антагонизм).



В реакционных смесях кверцетина и морина с тролоксом могут протекать также реакции между радикалами тролокса ( $T^{\bullet}$ ) и феноксильными радикалами флавоноидов ( $FlO^{\bullet}$ ) (реакция 7). В результате этих реакций радикалы тролокса восстанавливаются до тролокса (ТН). В этом случае также активные антирадикальные интермедиаты флавоноидов (кверцетин, морин) — феноксильные радикалы, расходуются не только в реакциях с радикалами  $ROO^{\bullet}$ , но и в параллельно протекающей реакции с радикалами  $T^{\bullet}$ , в результате которой и образуются хинонные молекулярные продукты, имеющие более низкие величины антипероксирадикальных емкостей (кверцетин(O), морин(O)) (реакция 7) [21-23,26]. Протекание реакции (7) также может быть причиной уменьшения значений антипероксирадикальных емкостей  $f_{\text{mix.ТЕ}}$  в смеси флавоноид — тролокс.



В реакционной смеси с тролоксом, в отличие от рутина и нарингина, флавоноиды, обладающие более высоким значением антипероксирадикальной емкости — кверцетин и морин (таблица), расходуются быстрее, чем в отсутствие тролокса. Это следует из прямых кинетических измерений расхода кверцетина методом SWV (рис. 5).

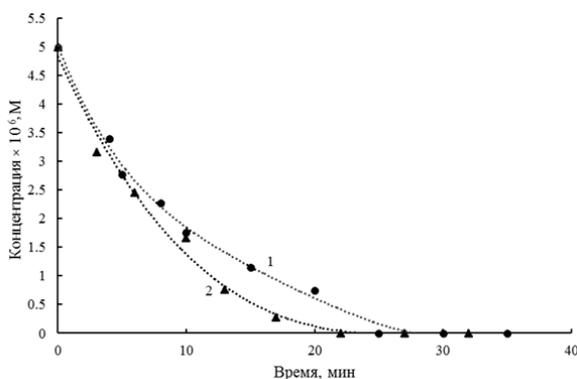


Рис. 5. Кинетические кривые расхода кверцетина в отсутствие (1) и в присутствии тролокса (2) в реакционной среде, полученные методом SWV.  $[AAPH]_0 = 1.53 \times 10^{-2} \text{ M}$ , фосфатный буфер pH = 7.4, T = 37°C.

В смесях с тролоксом время полного расхода кверцетина уменьшается в 1.2 раза. В результате протекания реакций 6 и 7 также образуется тролокс (ТН), в результате чего замедляется расход тролокса. Однако по сравнению с флавоноидами значение антипероксирадикальной емкости у тролокса низкое. По этой причине регенерация тролокса не компенсирует увеличение скорости расхода кверцетина и морина в реакциях 6 и 7. В результате в смеси флавоноид-тролокс наблюдается антагонистический эффект.

Сравнение структур флавоноидов (рис. 1) показывает, что синергический эффект антипероксирадикальной емкости в смесях с тролоксом наблюдается у тех флавоноидов, молекулы которых содержат боковые углеводные заместители, т.е. у рутина и нарингина. Между тем, в смесях с тролоксом антагонистический эффект наблюдается у тех флавоноидов, которые не содержат в молекулах боковые углеводные заместители в положении 3, т.е. у кверцетина и морина.

В заключение следует отметить, что методами определения поглощающей емкости кислородцентрированных радикалов с применением спектрофлуорометрии и квадратно-волновой вольтамперометрии показано, что в водной среде при pH = 7.4 и температуре среды 37°C в парных смесях биофлавоноидов с водорастворимым аналогом  $\alpha$ -токоферола — тролоксом, наблюдаются синергический (рутин, нарингин) и антагонистический (кверцетин и морин) эффекты антипероксирадикальной емкости, соответственно.

В экспериментальных условиях исследования смеси флавоноидов, содержащих в молекулах боковые углеводные заместители и имеющих более высокое значение анодного окислительного формального потенциала по сравнению с тролоксом — рутина и нарингина с тролоксом, наблюдается синергический эффект антипероксирадикальной емкости.

У смесей флавоноидов, не содержащих в молекулах боковых заместителей и имеющих низкий анодный окислительный потенциал, т.е. кверцетина и морина с тролоксом, наблюдается антагонистический эффект антипероксирадикальной емкости.

*Работа выполнена по гранту 14А-1д37, полученному от ГКН МОН РА, и с помощью базового финансирования лаборатории “Жидкофазных окислительных и свободнорадикальных реакций” ИХФ НАН РА.*

**ՏՐՈՒՆՔԱԿԱՆ ԵՎ ԱՆՏԱԳՈՆԻՍՏԻԿԱԿԱՆ ԿՐԻՄԻՆԱԿԱՆ ԵՎ ՏՐՈՒՆՔԱԿԱՆ ԿՐԻՄԻՆԱԿԱՆ ՄԻՋԱՎԱՅՐՈՒՄ ԵՎ ԱՆՏԱԳՈՆԻՍՏԱԿԱՆ ԷՖԵԿՏՆԵՐԸ ՋՐԱՅԻՆ ՄԻՋԱՎԱՅՐՈՒՄ**

**Գ. Ն. ԲՈՉԱՐՅԱՆ, Ս. Կ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Զ. Ն. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ և Լ. Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ**

*Որոշվել են տրոլոքսի (ТН) հետ ֆլավոնոիդների՝ ուտինի, նարինգինի, կվարցետինի և մորինի խառնուրդների հակապերօքսիդադիկալային հատկությունները ջրային միջավայրում (ֆոսֆատային բուֆեր, рН=7.4, T=37°С), թվածնակենտրոն ռադիկալների կլանման ունակության որոշման սպեկտրոֆյուորոմետրիկ և քառակուսի ալիքային վոլտամպերաչափական եղանակներով: Ցույց է տրվել, որ հետազոտության փորձարարական պայմաններում տրոլոքսի հետ ածխաջրային կողային տեղակալիչ պարունակող ֆլավոնոիդների՝ ուտինի և նարինգինի խառնուրդները տրոլոքսի հետ ցուցաբերում են հակապերօքսիդադիկալային ունակության սիներգիստական (հակաօքսիդիչների խառնուրդում հակաօքսիդիչ բնութագրերի մեծացում), իսկ առանց կողային տեղակալիչի ֆլավոնոիդների՝ կվարցետինի և մորինի հետ խառնուրդները՝ անտագոնիստական էֆեկտ: Առաջարկվել է հակաօքսիդիչների ուսումնասիրված զույգերի հակապերօքսիդադիկալային ունակությունների արդյունարար արժեքների ոչ ադիտիվ փոփոխությունների առաջացման հիմնական ուղիներն մեխանիզմը:*

**THE SYNERGESTIC AND ANTAGONISTIC EFFECTS OF ANTIPEROXYRADICAL ACTIVITIES OF FLAVANOID AND TROLOX MIXTURES IN WATER MEDIUM**

**G. H. KOCHARYAN, S. H. MINASYAN, Z. H. MANUKYAN and L. A. TAVADYAN**

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

The antiperoxyradical activities of flavonoids - rutin, naringin, quercetin, morin and their mixtures with trolox were determined in water environment (phosphate buffer, pH=7.4) at 37°C using spectrofluorometric oxygen radical absorbance capacity and square wave voltammetry methods. The experimental data show that the mixtures of flavonoids that contain carbohydrate moiety in the structure, rutin and naringin with trolox demonstrate synergy (increasing the antioxidant characteristics in a mixture of antioxidants) effect of antiperoxyradical activity and the mixtures of flavonoids without moiety in the structure, quercetin and morin with trolox demonstrate antagonistic effect. The main reaction mechanism for non-additive changes of effective capacitance values for pairs of antioxidants has been proposed.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ingold K.U., Pratt D.A.* // Chem. Rev., 2014, v.114, p. 9022.
- [2] *Ohkatsu, Y., Suzuki F.* // J. Jpn. Petrol. Inst., 2011, v.54, p. 22.
- [3] *Jia Z.-S., Zhou B., Yang L., Wu L.-M., Liu Z.-L.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1998, v.2, p. 911.
- [4] *Foti M.C.* // J. Pharm. Pharmacol., 2007, v.59, p. 1673.
- [5] *Denisov E.T., Azatyan V.V.* Inhibition of Chain Reactions. Monograph. London. Foundation for International Scientific and Educational Cooperation, Gordon and Breach Publ. Company Science Publishers, 2000, p. 337.
- [6] *Peyrat-Maillard M.N., Cuvelier M.E., Berset C.* // J. Am. Oil Chem. Soc., 2003, v.80, p. 1007.
- [7] *Wang S., Zhu F.* // Critical Rev. in Food Sci. and Nutr., 2015, p. 1.
- [8] *Wang S., Meckling K.A., Marcone M.F., Kakuda Y., Tsao R.* // J. Agric. Food Chem., 2011, v.59, p. 960.
- [9] *Liu R.H.* // J. Nutr., 2004, v.134, p. 3479.
- [10] *Hwang J., Sevanian A., Hodis H.N., Ursini F.* // Free Radical Biol. Med., 2000, v.29, p. 2979.
- [11] *Choe E., Min D.B.* // Food Sci. Food Safety, 2009, v.8, p. 345.
- [12] *Cirico T.L., Omaye S.T.* // Food Chem. Toxic., 2006, v.44, p. 510.
- [13] *Tsao R.* Synergistic interactions between antioxidants used in food preservation. A Handbook of Antioxidants for Food Preservation. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Elsevier Science and Technology, 2015, p. 514.
- [14] *Wei Q.-Y., Zhou B., Cai Y.-J., Yang L., Liu Z.-L.* // Food Chem., 2006, v.96, p. 90.
- [15] *Colon M., Nerin C.* // Eur. Food Res. Technol., 2016, v.242, p. 211.
- [16] *Pedrielli P., Skibsted L.H.* // J. Agric. Food Chem., 2002, v.50, p. 7138.
- [17] *Nogala-Kalucka M., Dwiecki K., Siger A., Górnaś P., Polewski K., Ciosek S.* // Acta Aliment., 2013, v.42, p. 360.
- [18] *Kadoma Y., Ishihara M., Okada N., Fujisawa S.* // In vivo, 2006, v.20, p. 823.
- [19] *Becker E.M., Ntouma G., Skibsted L.H.* // Food Chem., 2007, v.103, p. 1288.
- [20] *Halliwell B., Gutteridge J.M.S.* Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press, Oxford, New York, Fourth Edition, 2007, p. 179.
- [21] *Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G.* // Free Radical Biol. Med., 1996, v.20, p. 933.
- [22] *Pietta P.-G.* // J. Natur. Products, 2000, v.63, p. 1035.
- [23] *Masuoka N., Matsuda M., Kubo I.* // Food Chem., 2012, v.131, p. 541.
- [24] *Jovanovic S.V., Steenken S., Tosic M., Marjanovic M., Simic M.G.* // J. Am. Chem. Soc., 1994, v.116, p. 4846.
- [25] *Knekt P., Järvinen R., Seppänen R., Heliövaara M., Teppo L., Pukkala E., Aromaa A.* // Am. J. Epidemiol., 1997, v.146, p. 223.
- [26] *Xiao Z.-P., Peng Z.-Y., Peng M.-J., Yan W.-B., Ouyang Y.-Z., Zhu H.-L.* // Mini-Rev. Med. Chem., 2011, v.11, p. 169.
- [27] *Chen A.Y., Chen Y.C.* // Food Chem., 2013, v.138, p. 2099.
- [28] *Fraga C.G., Oteiza P.I., Galleano M.* // Biochem. Biophys. Acta, 2011, v.1840, p. 931.
- [29] *Gao G., Alessio H.M., Cutler R.G.* // Free Radical Biol. Med., 1993, v.14, p. 303.
- [30] *Huang D., Ou B., Prior R.L.* // J. Agric. Food Chem., 2005, v.53, p. 1841.
- [31] *Prior R.L., Wu X., Schaich K.* // J. Agric. Food Chem., 2015, v.53, p. 4290.
- [32] *Roy M.K., Koide M., Rao T.P., Okubo T., Ogasawara Y., Juneja L.R.* // Int. J. Food Sci. Nutr., 2010, v.61, p. 109.
- [33] *Gordon A.J., Ford R.A.* The Chemist's Companion. A Handbook of Practical Data, Techniques, and References. Wiley & Sons. New York, 1972, p. 431.

**THE STUDY OF *n*-HEPTANE/AOT/WATER+DIMETHYLSULFOXIDE  
REVERSE MICELLES USING ACRIDINE ORANGE BASE AS  
MOLECULAR PROBE**

**G.A. SHAHINYAN and S.A. MARKARIAN\***

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

Acridine orange base (AOB) was used as molecular probe to study the properties of *n*-heptane/sodium bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate (AOT)/water+dimethylsulfoxide (DMSO) reverse micelles using UV-vis absorption, steady-state fluorescence spectroscopy and fluorescence anisotropy measurements at different polar phase contents. The obtained results were compared with those of bulk aqueous and DMSO aqueous solutions to reveal the effect of confined media. From the absorption spectra it was shown that even at high concentrations of DMSO the basic form of acridine orange was not observed. In micellar solution both absorption and fluorescence emission maxima were red shifted. However with the increase of polar phase content the shifts towards blue side occur. Even at the highest obtained values of  $W$  ( $W=[\text{polar phase}]/[\text{surfactant}]$ ) the absorption and fluorescence emission maxima of protonated dye molecules have not achieved that in bulk media. This indicates that the microenvironment around dye molecules in AOT reverse micelles is significantly different from that in bulk water and water-DMSO solution. From the anisotropy measurements it was found that the dye molecules exhibit a marked increase in the fluorescence anisotropy with increasing DMSO content, implying that DMSO increases the overall motional restriction experienced by the dye molecule due to the increase of rigidity of the interface of micelles.

Figs. 4, table 1, references 25.

## Introduction

It is well known that acridine orange base (AOB) serves as a molecular probe to characterize sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate (AOT) reverse micelles [1,2]. To study the properties of AOB in *n*-heptane/AOT/water reverse micelles several methods such as UV-vis absorption and fluorescence spectroscopy have been used by other researchers [1]. Acridine orange is a type of cationic-basic dye. Its basic form (AOB), as a proton acceptor, may penetrate into the membranes of some cells accepting proton, while its cationic form (AOBH<sup>+</sup>) has no similar properties. It

remains within the cell and can cause a variation in the ion local concentration [1]. The property of a dye depends on whether it resides at the interface or in the bulk or is partitioned between both. Depending on the place of location of the dye in micelles it can show different behavior [3,4]. The spectroscopic and photophysical data of these molecular systems in microheterogeneous media are very useful for a better understanding of the biodistribution of these dyes inside the living cells.

Reverse micelles are nanopools of polar solvent surrounded by surfactant monolayer and dispersed in continuous oil phase. Among different surfactants the most common and widely used is Aerosol-OT because of its ability to solubilize a large amount of water with value of  $W=40-60$  ( $W = [pol.phase]/[AOT]$ ) depending on temperature and the surrounding nonpolar solvent. In addition there are numerous investigations with nonaqueous polar solvents such as ethylene glycol (EG), glycerol (GY), formamide (FA), dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), which have high dielectric constant and very low solubility in hydrocarbon solvents [5-7]. The dielectric constants at the interface of aqueous organized media are lower than in water, therefore the use of nonaqueous solvents that increase the solubility and reactivity in microheterogeneous media such as microemulsions, is in the focus of many researchers [8]. The mixed solvent glycerol (GY)+*N,N*-dimethylformamide (DMF) was used as a polar phase in AOT/*n*-heptane reverse micelles and it was shown that in microemulsion, unlike that of bulk media, GY and DMF behave practically as noninteracting solvents [9]. There are several studies regarding DMSO+water mixtures encapsulated within reverse micelles [7, 10,11]. The effect of DMSO on volumetric and rheological behavior of AOT reverse micelles was revealed [11]. It was shown that DMSO increases the apparent molar volume of polar phase. Moreover the presence of DMSO in the system tends to the formation of micellar aggregates at lower concentrations of AOT comparing with aqueous system. Using the DLS technique it was shown that DMSO+water mixture is effectively entrapped by the surfactant layer forming reverse micelles [10]. Moreover using UV-vis spectroscopy it was shown that in micellar system the enzymatic reaction was accomplished at that amount of DMSO, which inhibited the enzymatic reaction in homogeneous media. These results show how the confined microenvironment can impact solvent properties.

The present study deals with the photophysical behavior of AOB in AOT reverse micelles containing water+dimethylsulfoxide (DMSO) mixture as a polar phase at increasing nanopool size ( $W$ ). Recently the effect of DMSO on the acid-base equilibrium of AOB in aqueous solution has been reported [12]. It is interesting to reveal the effect of DMSO on the above mentioned equilibrium in organized media such as reverse micelles. Here we report the results obtained in AOT microemulsions. Unlike that of bulk DMSO-water mixtures in micellar system we should take into account the influence of the confined microenvironment.

The photophysical properties of AOB in AOT reverse micelles have been studied using absorption and steady state fluorescence spectroscopies as well as

steady-state anisotropy measurements. Since AOT forms negatively charged reverse micelles the interaction of the cationic probes with the surfactant head group is expected to be remarkable. It will therefore be interesting to find out how the added nonaqueous polar solvent (DMSO), droplet size and electrostatic interaction influence the rotation of the solute in the AOT reverse micellar nanopools. An organized molecular assembly is often known to impose restriction on the dynamics and mobility of the probe trapped in it. Depolarization of the fluorescence of the probe has been established to be the most sensitive and powerful technique to elucidate the dynamical information about the fluorophore in the complex microheterogeneous environments.

## Experimental

Sodium bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate (AOT 98%) and acridine orange base (AOB) were obtained from Sigma-Aldrich, USA and were used as received. DMSO was purchased from Alfa Aesar (99.9%), Germany and *n*-heptane from Macrochem, Holland. The double distilled water was used with conductance less than  $2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  at 25°C.

The reverse micellar systems of AOT were prepared by dissolving calculated amount of AOT in *n*-heptane keeping the molal concentration of AOT constant (0.106 mol/kg). The ratio of concentrations of polar solvents (water, water+DMSO) and AOT was changed using a calibrated microsyringe. The limited values of *W* for each system were caused by the turbidity of solutions. The volume ratios of components of polar solvents (DMSO to water) were 1/1, 3/1, 5/1, 7/1 and 9/1. AOB was dissolved in *n*-heptane and the desired concentration of AOB was obtained by dilution (about  $4.23\times 10^{-5}$  M for UV-Vis measurements and  $1.18\times 10^{-5}$  M for fluorescence and anisotropy measurements).

The absorption spectra were recorded using Specord 50 Analytic Jena equipment, for fluorescence measurements Varian Cary Eclipse fluorescence spectrophotometer was used with excitation wavelength 425 nm for micellar solutions and 417 nm in *n*-heptane. The fluorescence emission spectra were recorded in the range of 470-700 nm with slit width of 5 nm for both the excitation and emission monochromators. To measure steady-state anisotropy typical bandwidths of 5 and 10 nm were used for excitation and emission spectra, respectively. The path length used in absorption and emission experiments was 1 cm. All experiments were carried out at 25 °C.

For the anisotropy measurements we used the same apparatus with Cary Eclipse manual polarizer for excitation and emission analyzer. Steady-state fluorescence anisotropy (*r*) was determined according to the expression:

$$r = \frac{I_{VV} - GI_{VH}}{I_{VV} + 2GI_{VH}} \quad (1)$$

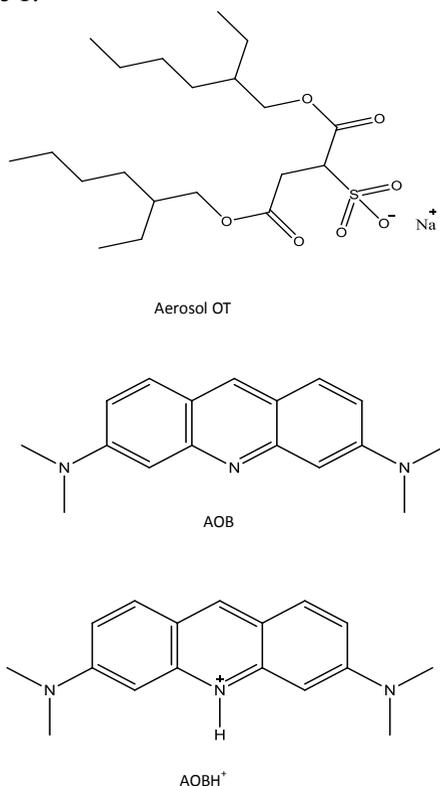
where  $I_{VV}$  corresponds to the intensity obtained when the excitation and the emission polarizers are oriented vertically.  $I_{VH}$  is the intensity obtained for vertical excitation polarizer and horizontal emission polarizer. The  $G$  factor was defined as

$$G = I_{HV} / I_{HH} . \quad (2)$$

$I_{HV}$  and  $I_{HH}$  refer to similar parameters as above for the horizontal positions of the excitation polarizer [13].

## Results and Discussion

The structural peculiarities of microemulsions rising from strong water-DMSO interaction and on the other hand from the effect of organized media were revealed on the basis of spectral behavior (UV-vis absorption, steady-state fluorescence and fluorescence anisotropy) of AOB in *n*-heptane/AOT/water+DMSO reverse micelles. The molecular structures of AOT, AOB and its protonated monomeric form AOBH<sup>+</sup> are depicted in Scheme 1.



**Scheme 1.** Molecular structures of anionic surfactant AOT, acridine orange base (AOB) and protonated monomer (AOBH<sup>+</sup>).

**Absorption spectra of AOB.** Fig. 1 shows the normalized absorption and steady-state fluorescence spectra of AOB in *n*-heptane. The absorption spectrum of AOB in *n*-heptane shows one absorption band at 417 nm. The fluorescence emission

spectrum is more structured showing two maxima at 474 and 498 nm. Similar results were obtained previously [1]. The structured emission spectra were characteristic for some dyes in nonpolar solvents due to emission from  ${}^1L_b$  state [14].

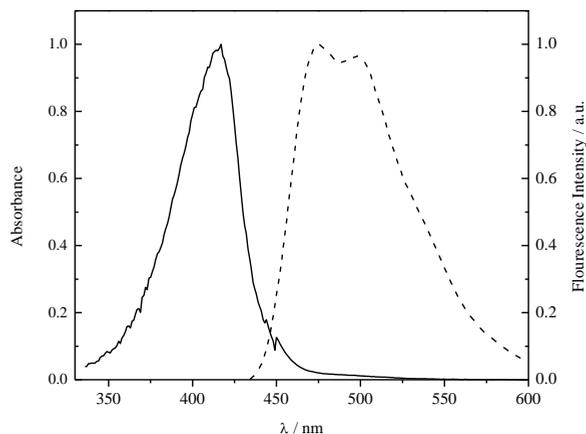
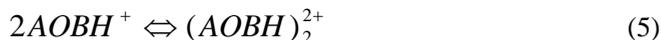


Fig. 1. Normalized absorption (solid line) and fluorescence emission (dashed line) spectra of AOB in *n*-heptane, [AOB]= $4.23 \times 10^{-5}$  M for absorption measurements and [AOB]= $1.18 \times 10^{-5}$  M for fluorescence measurements.

AOB is cationic-basic type fluorescence dye, which is very sensitive to the presence of protons within the system. At the presence of  $H^+$  ions the protonation of AOB takes place. After the protonation the dimerization of  $AOBH^+$  ions occurs and the whole process may be presented by three sequential steps:



where  $AOB_f$  and  $AOB_b$  are AOB molecules in *n*-heptane (free state) and inside micelle (bound state) respectively.

As it is known the absorption spectrum of AOB in water shows two maxima at 468 and 490 nm which can be assigned to the dimeric ( $(AOBH)_2^{2+}$ ) and protonated monomeric ( $AOBH^+$ ) species respectively [12].

Fig. 2 describes the visible absorption spectra of AOB in *n*-heptane/AOT/water and *n*-heptane/AOT/water+DMSO reverse micellar systems at different volume ratios of DMSO and water and different values of  $W$ . With the increase of  $W$  the absorption band of  $(AOBH)_2^{2+}$  at 468 nm decreases and  $AOBH^+$  band at 490 nm increases (Fig. 2). For all the systems there is an isosbestic point at 470 nm which indicates that there is equilibrium in reaction (5) and the equilibrium constant may be calculated according to the equation (6)

$$K_D = \frac{[(AOBH)_2^{2+}]}{[AOBH^+]^2} \quad (6)$$

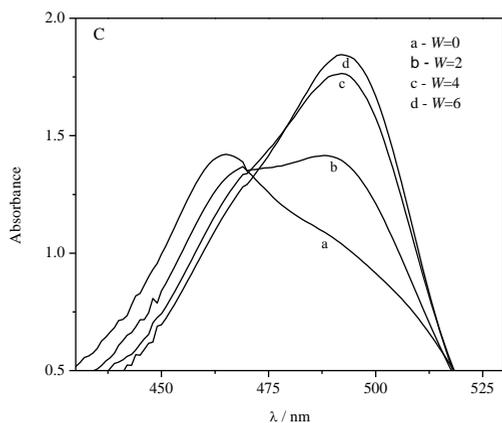
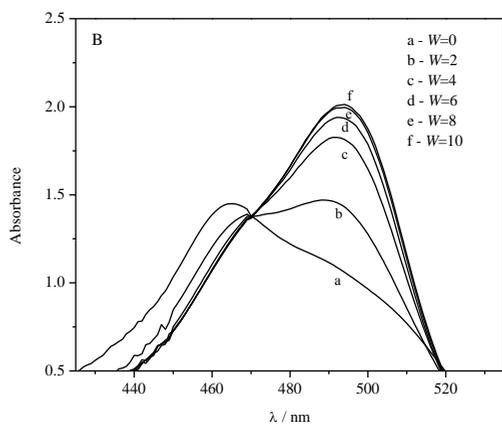
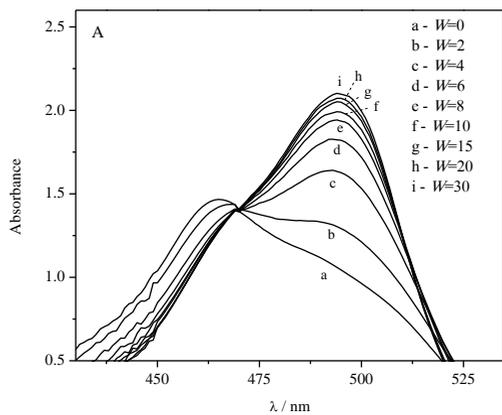


Fig. 2. Absorption spectra of AOB in *n*-heptane/AOT/water (A), *n*-heptane/AOT/1water+3DMSO (v/v) (B) and *n*-heptane/AOT/1water+9DMSO (v/v) (C) reverse micellar systems at different  $W$ ,  $[AOB]=4.23 \times 10^{-5} M$ .

It is known that the observed bands do not obey Lambert-Beer's law, thus to calculate  $[(AOBH)_2^{2+}]$  and  $[AOBH^+]$  we measure the absorbance ( $A$ ) for monomeric and dimeric species at each  $W$  and the values of concentrations may be determined solving equations (7) and (8) [1]

$$A_{\lambda 1} = \varepsilon_{AOBH^+}^{\lambda 1} [AOBH^+] + \varepsilon_{(AOBH)_2^{2+}}^{\lambda 1} [(AOBH)_2^{2+}], \quad (7)$$

$$A_{\lambda 2} = \varepsilon_{AOBH^+}^{\lambda 2} [AOBH^+] + \varepsilon_{(AOBH)_2^{2+}}^{\lambda 2} [(AOBH)_2^{2+}], \quad (8)$$

$$[AOB]_{tot} = [AOBH^+] + 2[(AOBH)_2^{2+}], \quad (9)$$

where  $A_{\lambda 1}$  and  $A_{\lambda 2}$  are optical densities at 468 and 490 nm respectively,  $\varepsilon_{(AOBH^+)}^{\lambda_i}$  and  $\varepsilon_{(AOBH)_2^{2+}}^{\lambda_i}$  are taken from the literature [15] assuming similar values as in water.

Taking into account that in micellar solution absorption band at 417 nm is not observed (figure not shown) it can be suggested that all the molecules of acridine orange base are protonated and located within the polar phase.

After the determination of the concentrations of monomeric and dimeric species the values of  $K_D$  were calculated at 298.15 K. From the  $K_D$  values the standard Gibbs free energy change ( $\Delta G^0$ ) was determined according to the standard thermodynamic expression [16]:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_D. \quad (10)$$

Thermodynamic parameters for the formation of dimeric form of acridine orange (AO) were summarized in Table.

Analysis of the table reveals that at each  $W$  the addition of DMSO to micellar solution tends to the decrease of  $K_D$ . It can be suggested that DMSO prevents the formation of dimeric species in micellar systems similar to that in bulk solvent [12]. However unlike that of bulk media, where  $K_D$  decreases about four times (from  $4.04 \times 10^4 M^{-1}$  to  $1 \times 10^4 M^{-1}$ ), in micellar solution  $K_D$  decreases only two times (from  $6.67 \times 10^4 M^{-1}$  to  $3.90 \times 10^4 M^{-1}$ ) at the same quantity of added DMSO. Moreover in micellar system even at high concentrations of DMSO the basic form of AO was not observed. It shows that in micelles DMSO can influence only the equilibrium (5). It may be explained in terms of the interactions between molecules of AOT and AO. Fig. 2 shows that in the absence of polar phase all AO is protonated and the dimeric species of AO were formed due to residual water in AOT ( $W \approx 0.3$  [17]). The addition of water decreases the amount of dimeric form and the concentration of protonated monomeric form increases. Both dimeric and protonated monomeric forms were charged positive and were bound with oppositely charged AOT head groups. It can be suggested that DMSO cannot influence the (4) equilibrium as in bulk media due to the strong electrostatic interactions between polar head groups of AOT and  $AOBH^+$ . As a result the basic form of AO did not form.

$K_D$  decreases rapidly with the increase of  $W$  values for all the compositions of polar phase. Similar results were obtained for dimerization of  $AOBH^+$  in  $n$ -

heptane/AOT/water system [1]. It may be concluded that the addition of polar phase changes the micellar size and leads to an easier access of water to the interface. Therefore the increase of the amount and mobility of water favors the dissociation of dimeric species.

Table

**Thermodynamic parameters for the dimerization of AOB  
in *n*-heptane/AOT/water+DMSO reverse micelles at different molar fractions  
of DMSO and polar phase content, T=298.15 K**

$X_{\text{DMSO}}$	$W$	$K \times 10^{-4}, M^{-1}$	$(-)\Delta G, kJ mol^{-1}$
0	0	18.39	30.05
	2	6.67	27.54
	4	1.85	24.36
	6	0.81	22.30
	8	0.42	20.66
	10	0.30	19.86
	15	0.14	18.00
	20	0.13	17.75
	30	0.08	16.61
	0.20	2	3.90
4		0.82	22.35
6		0.32	20.04
8		0.18	18.52
10		0.10	17.21
12		0.07	16.13
15		0.06	15.92
20		0.01	12.09
0.43	2	3.22	25.74
	4	0.67	21.84
	6	0.29	19.75
	8	0.16	18.25
	10	0.12	17.51
0.56	2	3.10	25.64
	4	0.63	21.67
	6	0.25	19.38
0.64	2	3.48	25.92
	4	0.69	21.91
	6	0.28	19.70
0.69	2	3.66	26.05
	4	0.72	22.01
	6	0.25	19.40

The values of  $\Delta G^0$  reveal that the spontaneous dye aggregation process is predominant at minimum contents of polar phase and in the absence of DMSO. With addition of DMSO the  $\Delta G^0$  values increase.

It should be noted that at high concentrations of DMSO the isosbestic point is not observed as clearly as at lower concentrations (Fig. 2C) due to self-association of DMSO molecules [18,19].

**Steady-state fluorescence measurements.** Fig. 3 shows the fluorescence spectra of AO in *n*-heptane/AOT/water and *n*-heptane/AOT/water+DMSO reverse micelles at different water pool sizes. It should be mentioned that the only emitting specie in AOT reverse micelles is  $\text{AOBH}^+$ , as from the absorption spectra it is evident that all the basic form of AO is protonated. In addition for the detection of fluorescence of dimeric form the initial concentration of AOB must be higher than  $1 \times 10^{-3} \text{ M}$  [12].

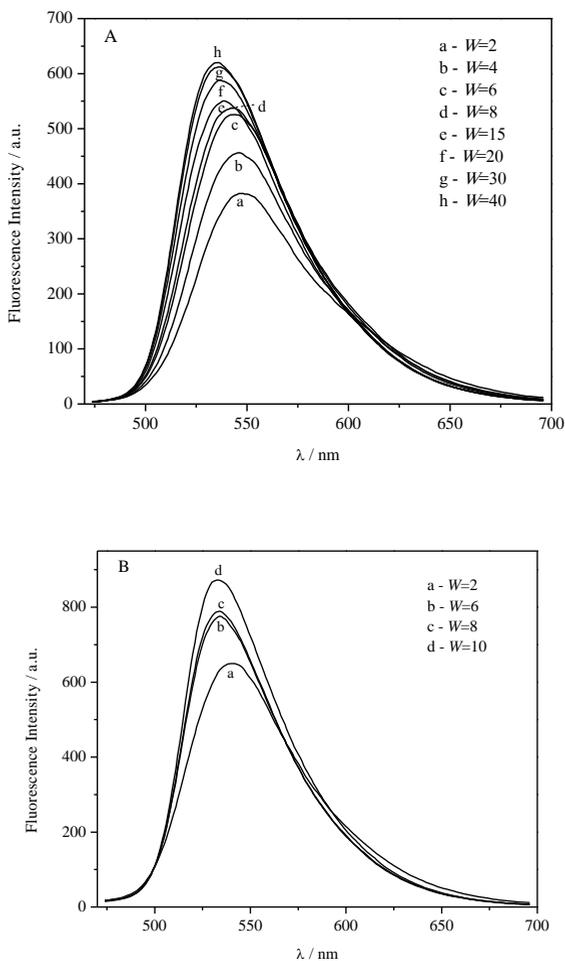


Fig. 3. Fluorescence emission spectra of AOB in *n*-heptane/AOT/water (A) and *n*-heptane/AOT/water+3DMSO (v/v) (B) reverse micelles at different  $W$ . Emission spectra were recorded at 425 nm excitation wavelength,  $[\text{AOB}] = 1.18 \times 10^{-5} \text{ M}$ .

It follows from Fig. 3 that with the increase of nanopool size the fluorescence intensity increases. Moreover fluorescence intensity increases with the addition of DMSO at each  $W$ . These results confirm the data obtained from absorption measurements. The increase of the concentration of DMSO leads to the displacement of protonated monomer-dimer equilibrium (5) into left. It results the decrease of the concentration of dimeric form and the concentration of protonated monomeric form increases. The same equilibrium shifts into left with increasing the nanopool size. Therefore the fluorescence intensity increases with increasing  $W$ .

The fluorescence maximum of  $\text{AOBH}^+$  in water is at  $529 \text{ nm}$  [12], which shows a large bathochromic shift in AOT reverse micelles. Upon increase in the nanopool size the spectrum gets progressively blue shifted. It should be noted that the absorption maxima of  $\text{AOBH}^+$  were also red shifted in AOT reverse micelles. With the increase of  $W$  from 2 to 20 it is evident that the absorption maxima shift towards blue. Even at the highest obtained values of  $W$  for each system the absorption and fluorescence emission maxima of  $\text{AOBH}^+$  have not achieved that in bulk media, which indicates that the microenvironment around dye molecule in AOT reverse micelles is significantly different from that in bulk water and water-DMSO solution. The absorption maximum of  $\text{AOBH}^+$  in AOT reverse micelles at the highest  $W$  value is about  $82 \text{ cm}^{-1}$  higher than that in  $W=2$  AOT reverse micelles, and the fluorescence emission maximum of  $\text{AOBH}^+$  is about  $448 \text{ cm}^{-1}$  higher than that of  $W=2$  AOT reverse micelles. This different variation value in the absorption and fluorescence emission maxima between highest obtained  $W$  ( $6 \leq W \leq 30$  at different contents of DMSO) and  $W=2$  reveals that the first electronic excited-state dipole moment of  $\text{AOBH}^+$  is slightly larger than its electronic ground-state dipole moment. It should be mentioned that at the presence of DMSO the shifts in wavelength were the same. Since the solubility of  $\text{AOBH}^+$  in *n*-heptane is very low it is unlikely that  $\text{AOBH}^+$  will be distributed in the nonpolar *n*-heptane phase of AOT reverse micelles. Thus, it is expected that the dye molecules will mainly reside in the water pool or the interfacial region of AOT reverse micelles. To better inspect the possible localization of dye molecules the fluorescence anisotropy measurements were carried out.

**Steady-state fluorescence anisotropy measurements.** Fluorescence anisotropy provides important information about the micro-viscosity of the medium around a fluorescent dye molecule. When a dye molecule binds to oppositely charged micelle, the micro-viscosity of the dye-micelle interface gets significantly changed [16]. AOB in *n*-heptane has an anisotropy value of 0.00034, which is in agreement with the value reported earlier [2]. In water the anisotropy value of AO is 0.013. A mild increase in the anisotropy value was observed in DMSO solution (0.013 in water and 0.016 in DMSO). The increase in fluorescence anisotropy of AOB in DMSO was a direct consequence of viscosity enhancement of solvent. Surfactants could significantly alter the anisotropy value of AOB.

It is evident from Fig. 4 that throughout the range of  $W$  studied the value of anisotropy is quite high compared to that in free aqueous and DMSO solutions. In AOT/*n*-heptane/water system fluorescence anisotropy decreases with an increase in  $W$  suggesting that the probe molecule experiences an increase in the rotational freedom with an increase in the  $W$  value, i.e. with increasing size of nanopool. At the highest  $W$ , the observed anisotropy is still higher than the anisotropy in pure solvent (water and water-DMSO mixture) indicating that the dye molecules in the reverse micelles experience reasonable restriction compared to the situation in bulk media. This indicates that the microenvironment inside this bound water is quite different from that of bulk water, due to which the observed anisotropy at considerably high values of  $W$  is still much above the value observed in bulk media.

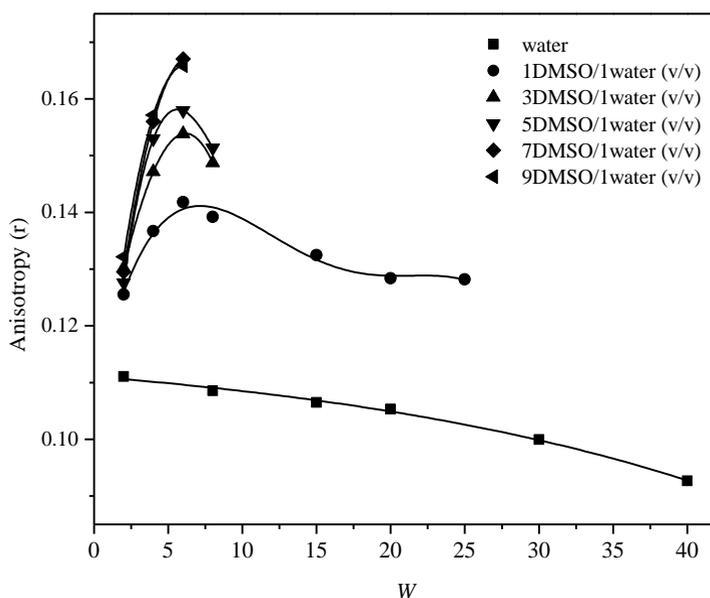


Fig. 4. Variation in fluorescence anisotropy ( $r$ ) of AOB in *n*-heptane/AOT/polar phase reverse micelles as a function of  $W$ . The line provides only a guide to the trend of the experimental data points.

The addition of DMSO tends to the increase in fluorescence anisotropy, which indicates that with increasing DMSO concentration the strong hydrogen binding between molecules of water and DMSO makes the microenvironment of dye molecules more rigid. Previously we have shown that the addition of DMSO tends to the hindrance of percolation of conductance due to the increase of the rigidity of micellar interface [20]. The absorption measurements show that the dye is mainly located at the interface of reverse micelles. Moreover it was shown that with addition of DMSO a less hydration of surfactant head groups occurs [21]. Therefore it is reasonable to assume that DMSO promotes the binding of  $\text{AOBH}^+$  with

surfactant head groups causing the more restriction of rotational freedom of dye molecule.

For all the concentrations of DMSO there is a changeover point in the plots of anisotropy against  $W$  at around  $W=6$ . In AOT reverse micelles it was reported that one AOT molecule can be hydrated by as much as 12 water molecules [22]. The counterion  $\text{Na}^+$  in AOT can account for 6 water molecules in its solvation shell [23,24]. Thus AOT head group could bind as much as 6 water molecules to get complete hydration, i.e.  $W=6$ .

In the study reported previously [25] it has been shown that all the photophysical parameters of dye molecules in AOT reverse micelles as a function of  $W$  have a distinct changeover point at around  $W=8$ . Moreover it has been suggested that molecular size and property of the probe do not affect the sudden change in the property of the water confined in AOT reverse micelles. These reports are quite consistent with our currently observed changeover point.

## Conclusions

The properties of *n*-heptane/AOT/water+DMSO reverse micelles were studied using AOB as molecular probe at different nanopool sizes (different  $W$  values) by absorption, steady-state fluorescence spectroscopy and steady-state fluorescence anisotropy measurements. The structural peculiarities of reverse micelles were discussed on the basis of the photophysical behaviour of AOB. We obtained the thermodynamic parameters for dimerization process such as dimerization constant, standard Gibbs free energy change, as well as the photophysical parameters such as absorption maxima, fluorescence emission maxima and fluorescence anisotropy of acridine orange in AOT reverse micelles. The results were compared to that of bulk media and the effect of confined media was discussed. The photophysical behaviour of AOB is found to be significantly modified in the reverse micelles from those in the bulk aqueous and DMSO aqueous phases. The study suggests the probable location of the probe in the reverse micellar environment and the more appropriate explanation of the effect of added DMSO on its location.

## Acknowledgements

This work was partly supported by the Armenian State Committee of Science.

**Ն-ՆԵՊՏԱՆ/ԱՕՏ/ՋՈՒՐ+ԴԻՄԵԹ-ԻԼՍՈՒԼԾՕՔՍԻԴ ՇՐՋՎԱԾ ՄԻՅԵԼՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ՝ ԿԻՐԱՌԵԼՈՎ ԱԿՐԻՆՆԱՅԻՆ ՆԱՆՐՆՁԱԳՈՒՅՆԻ ՆԻՄՔԸ ՈՐՊԵՍ ՆՇԱԿԻՐ**

**Գ. Ա. ՇԱՆՆՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

*Ակրիդինային նարնջադույնի հիմքն օգտագործվել է որպես մոլեկուլային նշակիր բևեռային ֆազի տարբեր պարունակություններում Ն-Հեպտան/նատրիումի բիս(2-էթիլհեքսիլ) սուլֆոսուլֆինատ (AOT)/Ջուր+դիմեթիլսուլֆօքսիդ (ԴՄՍՕ) շրջված միջավայրի հատկու-*

թյունների ուսումնասիրության համար էլեկտրոնային կլանման, ֆլուորեսցենտային սպեկտրոսկոպիկ մեթոդների և ֆլուորեսցենտային անիզոտրոպիայի չափումների միջոցով: Ստացված արդյունքները համեմատվել են ծավալային ջրում և ԴՄՍՕ-ի ջրային լուծույթներում ստացված տվյալների հետ՝ սահմանափակված միջավայրի ազդեցությունը բացահայտելու համար: Կլանման սպեկտրներից երևում է, որ նույնիսկ ԴՄՍՕ-ի բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում ակրիդինային նարնջաֆոսֆորի հիմնային ձևը չի առաջանում: Միցելային լուծույթում և կլանման, և ֆլուորեսցենտային առաքման մաքսիմումների մոտ ի հայտ է գալիս կարմիր շեղում: Այնուամենայնիվ, բեկոային ֆազի քանակության մեծացման հետ կապույտ շեղում է դիտվում: Նույնիսկ  $W$ -ի ( $W = [\text{բեկոային ֆազ}] / [\text{ՄԱՆ}]$ ) ստացված ամենամեծ արժեքների դեպքում պրոտոնացված ներկանյութի մոլեկուլների կլանման և ֆլուորեսցենտային առաքման մաքսիմումները չեն համընկնում ծավալային միջավայրում ունեցած նույն արժեքների հետ: Սա վկայում է այն մասին, որ АОТ-ի շրջված միցելներում ներկանյութի մոլեկուլների միկրոմիջավայրը խիստ տարբերվում է ծավալային ջրում և ջուր-ԴՄՍՕ լուծույթում եղած միկրոմիջավայրից: Անիզոտրոպիայի չափումներից ստացվել է, որ ԴՄՍՕ-ի պարունակության մեծացման հետ տեղի է ունենում ներկանյութի մոլեկուլների ֆլուորեսցենտային անիզոտրոպիայի նշանակալի աճ, ինչից կարելի է ենթադրել, որ ԴՄՍՕ-ն մեծացնում է ներկանյութի մոլեկուլի ընդհանուր շարժողական սահմանափակումը՝ շնորհիվ միցելների մակերևույթի կոչտության մեծացման:

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЩЕННЫХ МИЦЕЛЛ $n$ -ГЕПТАН/АОТ/ВОДА+ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АКРИДИНОВОГО ОРАНЖЕВОГО В КАЧЕСТВЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПРОБЫ

Г. А. ШАГИНЯН и Ш. А. МАРКАРЯН

Акридиновый оранжевый использовался в качестве молекулярной пробы для исследования свойств обращенных мицелл  $n$ -гептан/натриевая соль бис(2-этилгексил) сульфоянтарной кислоты/вода + диметилсульфоксид (ДМСО) методами УФ-виз поглощения, флуоресцентной спектроскопии и флуоресцентной анизотропии при разных содержаниях полярной фазы. Чтобы выявить влияние ограниченной среды, полученные результаты сравнивались с таковыми, полученными для объемной воды и водных растворов ДМСО. Из спектров поглощения видно, что даже при высокой концентрации ДМСО основная форма акридинового оранжевого не наблюдается. В мицеллярном растворе наблюдается красное смещение максимумов поглощения и флуоресцентной эмиссии. Однако при повышении содержания полярной фазы наблюдаются синие смещения. Даже при полученном высшем значении  $W$  ( $W = [\text{полярная фаза}] / [\text{ПАВ}]$ ) максимумы поглощения и флуоресцентной эмиссии молекул протонированного красителя не достигают своих значений, полученных в объемной среде. Это означает, что микросреда молекул красителя в обращенных мицеллах АОТ значительно отличается от микросреды в объемной воде и растворе вода – ДМСО. Измерения анизотропии показали, что при возрастании содержания ДМСО молекулы красителя проявляют значительно повышенную флуоресцентную анизотропию, подразумевая, что ДМСО увеличивает общее двигательное ограничение молекулы красителя за счет повышения твердости поверхности мицелл.

## REFERENCES

- [1] *Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Silber J.J.* // *Langmuir*, 2002, v. 18, p. 2039.
- [2] *Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Silber J.J.* // *J. Colloid Interface Sci.*, 2006, v. 296, p. 356.
- [3] *Hasanin T.H., Tsukahara S., Fujiwara T.* // *Anal. Sci.*, 2010, v. 26, p. 1247.
- [4] *Mchedlov-Petrosyan N.O., Vodolazkaya N.A., Doroshenko A.O.* // *J. Fluorescence*, 2003, v. 13, p. 235.
- [5] *Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Silber J.J.* // *Langmuir*, 2000, v. 16, p. 3070.
- [6] *Silber J.J., Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Abuin E., Lissi E., Campodonico P.* // *Langmuir*, 2003, v. 19, p. 2067.
- [7] *Elles C.G., Levinger N.E.* // *Chem. Phys. Lett.*, 2000, v. 317, p. 624.
- [8] *Correa N.M., Silber J.J., Riter R.E., Levinger N.E.* // *Chem. Rev.*, 2012, v. 112, p. 4569.
- [9] *Durantini A.M., Falcone R.D., Silber J.J., Correa N.M.* // *J. Phys. Chem. B*, 2011, v. 115, p. 5894.
- [10] *Moyano F., Setien E., Silber J.J., Correa N.M.* // *Langmuir*, 2013, v. 29, p. 8245.
- [11] *Маркарян Ш.А., Саркисян А.Р., Шагинян Г.А.* // *Журнал физической химии*, 2015, т. 89, №10, с. 1606 [Russ. J. Phys. Chem. A, 2015, v. 89, No 10, p. 1808].
- [12] *Markarian S.A., Shahinyan G.A.* // *Spectrochim. Acta A*, 2015, v. 151, p. 662.
- [13] *Bose D., Sarkar D., Girigoswami A., Mahata A., Grosh D., Chattopadhyay N.* // *J. Chem. Phys.*, 2009, v. 131, p. 114707-1.
- [14] *Lakowicz J.R.* *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. third ed. New York, Springer, 2006, 964 p.
- [15] *Costantino L., Guarino G., Ortona O., Vitagliano V.* // *J. Chem. Eng. Data*, 1984, v. 29, p. 62.
- [16] *Chakraborty M., Panda A.K.* // *Spectrochim. Acta A*, 2011, v. 81, p. 458.
- [17] *Singh P.K., Kuroda D.G., Hochstrasser R.M.* // *J. Phys. Chem. B*, 2013, v. 117, p. 9775.
- [18] *Markarian S., Terzyan A.* // *J. Chem. Eng. Data*, 2007, v. 52, p. 1704. References cited therein.
- [19] *Markarian S., Nerkararyan Kh., Fawcett W.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2002, v. 4, p. 1. References cited therein.
- [20] *Shahinyan G.A.* // *Proceedings of Yerevan State University*, 2015, v. 1, p. 13.
- [21] *Markarian S.A., Grigoryan J.D., Sargsyan H.R.* // *Int. J. Pharm.*, 2008, v. 353, p. 52.
- [22] *Jain T.K., Varshney M., Maitra A.* // *J. Phys. Chem.*, 1989, v. 93, p. 7409.
- [23] *Mähler J., Persson I.* // *Inorg. Chem.*, 2012, v. 51, p. 425.
- [24] *Koneshan S., Rasaiah J.C., Lynden-Bell R.M., Lee S.H.* // *J. Phys. Chem. B*, 1998, v. 102, p. 4193.
- [25] *Zhu R., Lu R., Yu A.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, v. 13, p. 20844.

**COMBUSTION SYNTHESIS OF Mo-Cu COMPOSITE POWDERS FROM  
OXIDE PRECURSORS WITH VARIOUS PROPORTIONS OF METALS**

**T. T. MINASYAN<sup>1,2</sup>, S. V. AYDINYAN<sup>1,2</sup> and S. L. KHARATYAN<sup>1,2</sup>**

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

<sup>2</sup> Yerevan State University  
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia  
E-mail: tatminas@gmail.com

Copper-molybdenum composite powders with various molar ratios of metals (Cu-2Mo and 3Cu-Mo) were synthesized in combustion mode. For this purpose co-reduction of copper and molybdenum oxides by Mg+C combined reducers was carried out by applying reactions' coupling approach. Estimation of products composition, adiabatic temperature and optimum areas for the complete reduction both of the metals were found out depending on reducer's ratio and inert gas pressure using thermodynamic analysis approach. Combustion peculiarities, as well as phase- and microstructure formation laws for both the systems were explored by thermocouple technique combined with XRD, SEM analyses. Optimum conditions for the preparation of Cu-2Mo and 3Cu-Mo composite powders at mild temperature combustion mode were determined.

Figs. 8, references 35.

Composite materials which consist of two or more constituent metals with distinctly different physical properties (such as Cu-Mo, Cu-W, etc.) are widely used due to their multiple functionalities [1]. Among such type of materials Mo-Cu alloys (with various content of Mo) have been attracted great interest. The increasing scientific interest in Mo-Cu alloys is caused by the facts, that despite a) the significant difference in lattice parameters of metals ( $a(\text{Mo}) = 0.314 \text{ nm}$ ,  $a(\text{Cu}) = 0.361 \text{ nm}$ ), and b) great difference in melting points of copper ( $T_{\text{Cu}}=1083^\circ\text{C}$ ) and molybdenum ( $T_{\text{Mo}}=2625^\circ\text{C}$ ), as well as their insolubility in both the solid and liquid states, they form a material with absolutely new structure [2,3]. The latter is composed of distinct particles of one metal dispersed in a matrix of the other one, and as a result, a pseudoalloy is formed. Depending on the Mo/Cu ratio, constituent elements may be either matrix or dispersing component.

The Mo-Cu materials combine the properties of both metals, even leading to the optimization of alloy properties, such as high thermal and electrical conductivity, low and alterable thermal expansion coefficient, low weight, nonmagnetic and well high-temperature behavior [4-7]. In view of these features Mo-Cu alloys find their main applications as heavy-duty electrical contacts, welding electrodes, in vacuum technology, in military and aviation fields. They can substitute a number of expensive elements and compounds (e.g. Au, Ag, SiC, GaAs) in many industrial purposes [8,9].

There are a number of methods for manufacturing Mo-Cu composite materials, such as mechanical alloying [10,11], Cu infiltration in Mo skeleton [12-14], liquid-phase sintering of Mo-Cu powder mixtures [15-21], coreduction of oxygen containing copper and molybdenum substances by hydrogen [22-24], etc.

In the present work for the manufacturing of Mo-Cu composite materials the self-propagating high-temperature synthesis (SHS) or combustion synthesis (CS) method [25-28] is applied. Recently we used this method for manufacturing Mo-Cu equimolecular composite powder [29] by using thermo-kinetic coupling approach [30-34]. Its essence consists in the coupling of low exothermic reduction reaction (e.g. MeO+C) with a high caloric (MeO+Mg) one, which allows to control combustion temperature, phase composition and microstructure of the final products. Note, that magnesiothermal reduction of MoO<sub>3</sub>/CuO oxides is high caloric process and proceeds in combustion mode very violently. In order to mitigate the reaction conditions this process is coupled with metal oxides carbothermal reduction process, a low exothermic one. Furthermore, using a (Mg+C) combined reducer will allow to control the reaction temperature in a wide range at synthesis of Mo-Cu composite powders.

The aim of the work is to study the possibility of in-situ preparation of Mo-Cu composite powders with molar ratio of constituent metals Mo:Cu=2:1 and Mo:Cu=1:3 from oxide precursors in combustion mode by applying reaction's coupling approach.

## Experimental

For the synthesis of Mo-Cu alloys following initial materials: MoO<sub>3</sub> (High grade, Pobedit Company, Russia, particle size less than 15 μm), CuO (High grade, STANCHEM, Poland, particle size less than 40 μm), magnesium powder (MPF-3, Russia, 150-300 μm particle size) and carbon black (P-803, Russia, particle size less than 1 μm) were used.

For realizing the reduction process, the green mixture of reactants was homogenized in a ceramic mortar for ten minutes and cylindrical samples with 1-1.5g/cm<sup>3</sup> relative density, height of 50-80 mm, 20 mm in diameter were prepared. The prepared samples were placed in a reaction chamber CPR-31. The reactor was sealed, evacuated, purged with nitrogen (purity 99.97 %, oxygen content less than 0.02 %) and filled with N<sub>2</sub> to the desired pressure 0.3 MPa. The combustion process

was initiated with short heating of tungsten spiral (18 V, 2 s) from the upper surface of the sample. Combustion temperature ( $T_c$ ) and combustion velocity ( $U_c$ ) were measured by tungsten-rhenium thermocouples 200  $\mu\text{m}$  in diameter (W-5Re/W-20Re). The thermocouples were placed in the sample with depth of 10 mm and 15 mm distance from each other. The standard error of measurement for  $T_c$  and  $U_c$  were  $\pm 20$  °C and 5%, respectively. The output signals of thermocouples were transformed by a multichannel acquisition system and recorded by a computer with up to 2 KHz frequency. Maximum combustion temperature ( $T_c$ ) for each sample was calculated as average of maxima for two temperature profiles. The combustion velocity was calculated by the following formula:  $U_c = L/t$ , where L is the distance between the thermocouples, t is time distance between the thermocouple's signals.

Combustion product was treated by 10% hydrochloric acid at 60°C for removing the byproduct magnesia. For separating the products grains from each other and for providing their complete solution in the acid, the proper amount of acid solution (20% in excess) was added to the product and the sample was subjected to the ultrasonic treatment (about 20 minutes). Then it was kept in the water bath at 40-60°C temperature up to 20 minutes for accelerating and intensifying the dissolution process. After these it was washed with deionized water and dried in vacuum oven at 120°C.

Samples before and after acid leaching were studied by X-ray diffraction (XRD) with monochromatic  $\text{CuK}\alpha$  radiation (diffractometer DRON-3.0, Burevestnik, Russia) operated at 25 kV and 10 mA. To identify the products from the XRD spectra, the data were processed using the JCPDS database. BS-300 and LEICA440i scanning electron microscopes (SEM) were used to study the microstructure and composition of the obtained materials. The gaseous products were analyzed by gas-chromatography (LKHM-72) method.

## Results and discussion

### Thermodynamic analysis of $\text{CuO-2MoO}_3\text{-yMg-xC}$ and $3\text{CuO-MoO}_3\text{-yMg-xC}$ systems

Before the experimental investigations thermodynamic calculations were performed to reveal the possibility of combustion in the  $\text{CuO-2MoO}_3\text{-yMg-xC}$  and  $3\text{CuO - MoO}_3 - \text{yMg - xC}$  systems, as well as to estimate the adiabatic temperature and the equilibrium quantities of possible products, moreover to find the optimum conditions (composition of initial mixtures, ambient gas pressure) for the synthesis of target product by the software package ISMAN-THERMO which is based on the minimization of thermodynamic potential [35]. Optimum areas for the complete reduction of metals were found out according to reducer's ratio and ambient gas pressure for both the systems.

In figure 1 the formation areas for Cu-2Mo system are clearly distinguished depending on carbon (changes from 2.5 up to 5) and magnesium (changes from 2 up



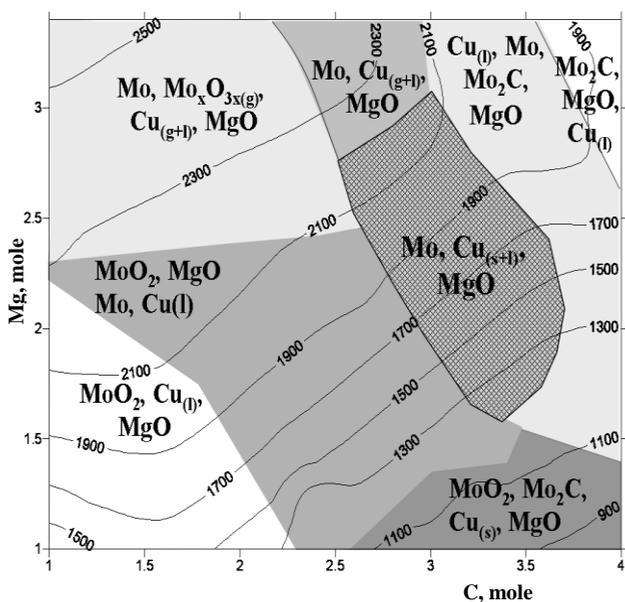


Fig. 2. The thermodynamic analyses results of the 3CuO-MoO<sub>3</sub>-yMg-xC system.

For complete reduction of oxides and obtaining a product with uniform structure it is preferable to realize combustion process in mild conditions with slow propagation rate. For this purpose it is necessary to choose relatively low amount of magnesium and appropriate amount of carbon, and to provide high yield of target material due to the thermo-kinetic coupling of two reactions.

Thus, considering above mentioned factors 2.2 and 1.7 mole amounts of magnesium were chosen as optimal for the CuO-2MoO<sub>3</sub>-xMg-yC and 3CuO-MoO<sub>3</sub>-xMg-yC systems, respectively, with complete reduction at comparatively low temperature and at P=0.3 MPa conditions. The optimum composition of mixtures was found by changing the amount of carbon in the initial mixture.

### Combustion laws of the CuO-2MoO<sub>3</sub>-2.2Mg-xC and 3CuO-MoO<sub>3</sub>-1.7Mg-xC systems

The combustion peculiarities of the CuO-2MoO<sub>3</sub>-2.2Mg-xC and 3CuO-MoO<sub>3</sub>-1.7Mg-xC systems were investigated in the wide range of carbon amount from 0 to 4 (4.5) moles.

As can be seen from figs. 3 and 4, in the case of only magnesiothermal reduction (without carbon) combustion velocity makes about 2.1 cm/s. The introduction of carbon into the initial mixtures leads to different behavior of combustion parameters ( $T_c$ ,  $U_c$ ) for both the systems. Particularly, the addition of up to 1 mole of carbon to the CuO-2MoO<sub>3</sub>-2.2Mg and 3CuO-MoO<sub>3</sub>-1.7Mg ternary green mixtures, decreases the combustion velocity about 5 times, similar to the CuO-MoO<sub>3</sub>-Mg-C system studied earlier[29]. In contrast to combustion velocity,

combustion temperature remains virtually at the same level in the range of sharp decrease of combustion velocity.

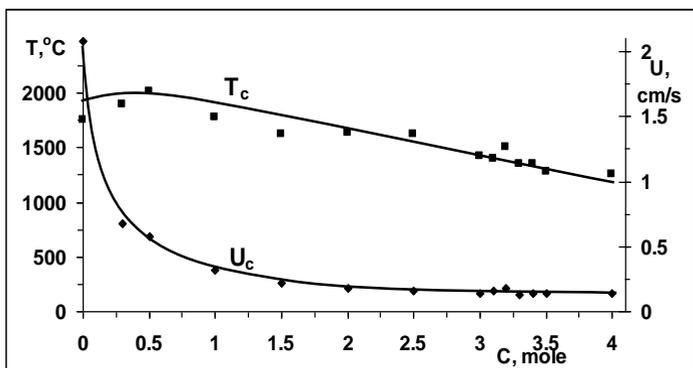


Fig. 3. Combustion parameters vs. carbon amount for the  $\text{CuO-2MoO}_3\text{-2.2Mg-xC}$  system,  $P_{\text{N}_2}=3 \text{ atm}$ .

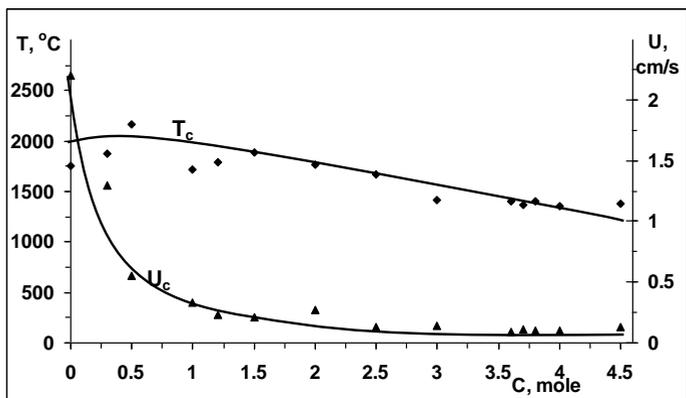


Fig.4. Combustion parameters vs. carbon amount for the  $3\text{CuO-MoO}_3\text{-1.7Mg-xC}$  system,  $P_{\text{N}_2}=3 \text{ atm}$ .

This fact can not be explained by the low thermal effect of the reaction  $\text{MeO}+\text{C}$  (thermal coupling), but most likely, it's caused by the change of reaction mechanism with addition of carbon in the initial mixture (kinetic coupling). Thus, we can state that specific behavior of carbon is conditioned by the multistage character of overall reactions in the quaternary  $\text{MoO}_3\text{-CuO-Mg-C}$  system and that carbothermic reduction of oxides being first stage of interaction.

Further increase of carbon amount continues fluently to decrease the combustion velocity, therewith significant decrease of combustion temperatures was observed. The addition of carbon allows to regulate not only the reducers' balance, but also to perform combustion process in mild and controlled temperature conditions, as well as at significantly low propagation rates of the combustion wave. The latter makes opportunity for the complete conversion and phase and structure formation of final products.

According to XRD analysis results of condensed products (figs. 5,6), in the whole range of variation of carbon amount multiphase products (such as Mo, Cu, MgO, MoO<sub>2</sub>, Mo<sub>2</sub>C, MgO•MoO<sub>2</sub>) for both the systems were obtained. In the case of carbon's lack partly or non reduced oxides were formed (MoO<sub>3</sub>, MoO<sub>2</sub>), which can lead to the formation of mixed oxide (MgO•MoO<sub>2</sub>), otherwise in the case of carbon's large amounts molybdenum carbide forms.

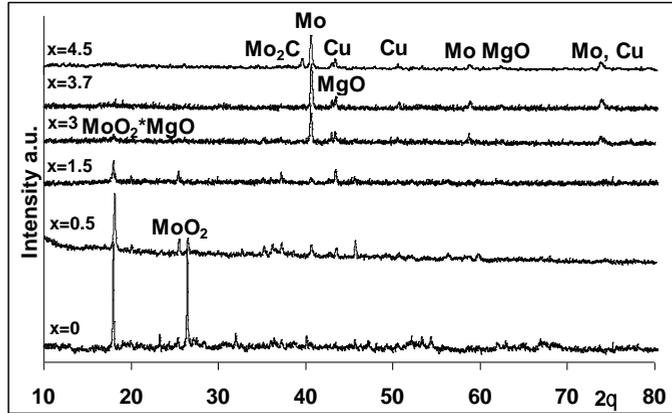


Fig. 5. XRD patterns of products obtained at combustion of the  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+x\text{C}$  mixtures.

According to the XRD patterns, variation of carbon makes it possible to reduce completely both the oxides up to desired products: Mo and Cu. As a result,  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.7\text{C}$  and  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+3.4\text{C}$  mixtures were chosen as optimal. Note that these mixtures are found to be in the thermodynamically predicted optimum areas drawn in the figs.1 and 2.

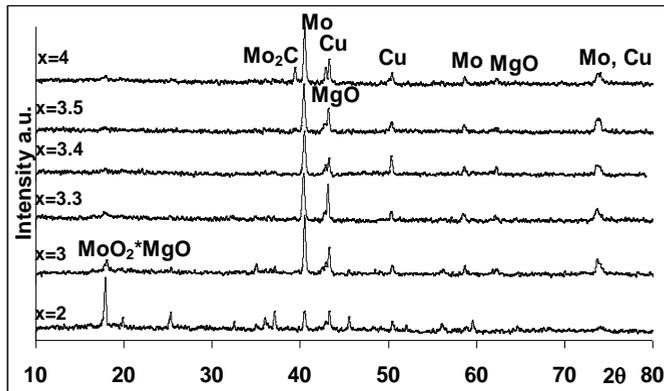
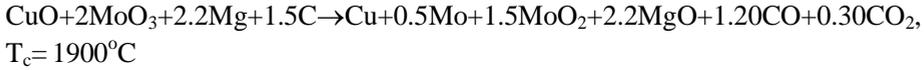
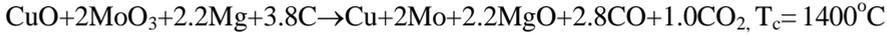


Fig. 6. XRD patterns of products obtained at combustion of the  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+x\text{C}$  mixtures.

According to the chromatographic analysis results, the main gaseous products of combustion are carbon oxides: CO and CO<sub>2</sub>. It was revealed that CO/CO<sub>2</sub> ratio

changes depending on the amount of carbon in the initial mixture. The following carbon-lean ( $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+1.5\text{C}$ ) and carbon-rich ( $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.8\text{C}$ ) mixtures were studied in detail. Based on XRD and gas-chromatography analyses results, the combustion reactions for abovementioned mixtures can be presented as follows:



It was also shown that the increase of copper oxide amount turn the ratio  $\text{CO}/\text{CO}_2$  change in favor of  $\text{CO}_2$ . Thus, for the  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.8\text{C}$  mixture,  $\text{CO}/\text{CO}_2=2.8$ , but in the  $\text{CuO}+\text{MoO}_3-1.2\text{Mg}+2.15\text{C}$  mixture it makes 1.4.

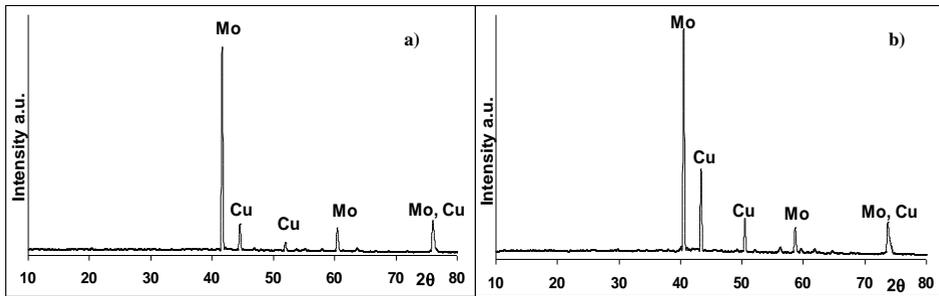


Fig. 7. XRD patterns of the leached powder obtained at combustion of  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.7\text{C}$ (a) and  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+3.4\text{C}$  (b) mixtures.

Combustion products obtained from the chosen  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.7\text{C}$  and  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+3.4\text{C}$  optimum mixtures, contain Mo, Cu, MgO. After acid treatment (10% HCl) and removing magnesia, the obtained products consist of molybdenum and copper according to XRD examinations (fig. 7). Microstructural analysis shows that target products contain flaky particles with submicron sizes (fig. 8).

Based on microstructure examinations it can be inferred that the copper rich alloys are more fine-grained. Thus, the average particle size of the combustion product for the  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+3.4\text{C}$  mixture is about 5 times smaller compared to that for the  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.7\text{C}$  mixture.

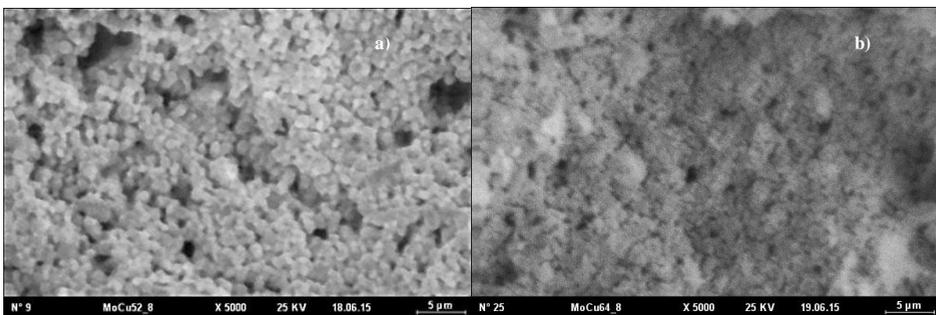


Fig.8. Microstructures of the leached powder obtained at combustion of  $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.7\text{C}$  (a) and  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+3.4\text{C}$  (b) mixtures.

Summarizing the results, it should be noted that initially thermodynamic analysis was carried out to reveal the combustion possibility in the  $\text{CuO-2MoO}_3\text{-xMg-yC}$  and  $3\text{CuO-MoO}_3\text{-xMg-yC}$  systems and optimum areas were chosen for both Cu-2Mo and 3Cu-Mo composite materials preparation. Experimental investigations revealed the combustion and phase formation peculiarities of mixtures depending on reducers' amount in the initial mixtures. The increase of carbons amount leads to decrease of combustion temperature and combustion velocity, making controlled and desirable conditions for alloys synthesis with high reduction degree. According to XRD & SEM examinations, as well as the revealed combustion features optimum mixtures for both the studied systems ( $\text{CuO}+2\text{MoO}_3+2.2\text{Mg}+3.7\text{C}$  and  $3\text{CuO}+\text{MoO}_3+1.7\text{Mg}+3.4\text{C}$ ) and gas pressure (0.3 MPa) were chosen, which correspond to the areas found by thermodynamic calculations. Afterwards, it was shown that copper's dominance makes Mo-Cu composite materials more fine-grained with submicron particle size.

### Acknowledgement

The authors acknowledge the financial support of the State Committee of Science of the Republic of Armenia (Project #13\_1D192).

### САМОРАСПРОСТРАНЯЮЩИЙСЯ ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНЫЙ СИНТЕЗ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПОРОШКОВ Mo-Cu С РАЗЛИЧНЫМ СООТНОШЕНИЕМ МЕТАЛЛОВ ИЗ ОКСИДНЫХ ПРЕКУРСОРОВ

Т. Т. МИНАСЯН<sup>1,2</sup>, С. В. АЙДИНЯН<sup>1,2</sup> и С. Л. ХАРАТЯН<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Ереванский государственный университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

Медно-молибденовые композиционные порошки с различным мольным соотношением металлов (Cu-2Mo и 3Cu-Mo) синтезированы в режиме горения, восстановлением оксидных прекурсоров смесью  $\text{Mg} + \text{C}$ , с применением метода термокинетического сопряжения реакций. Оценки состава продуктов, адиабатической температуры и оптимальных областей для полного восстановления обоих металлов в зависимости от соотношения восстановителей и давления инертного газа были проведены методом термодинамического анализа.

Закономерности горения, а также формирования фазового состава и микроструктуры для обеих систем были исследованы термпарным методом в сочетании с методами рентгенофазового и микроструктурного анализов. Определены оптимальные условия получения композиционных порошков Cu-2Mo и 3Cu-Mo в режиме медленного низкотемпературного горения.

**ՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ԵԱՆՅՈՒԹԵՐԻՑ ՄԵՏԱԿՆԵՐԻ ՏԱՐԲԵՐ  
ՆԱՐԱԲԵՐԱԿՅՈՒԹՅԱՐԲ Mo-Cu ԿՈՄՊՈԶԻՑԻՈՆ ՓՈՇԻՆՆԵՐԻ  
ՍՏԱՅՈՒՄԸ ԲԱՐՉՐՁԵՐՄԱՍՏԻՃԱՆԱՅԻՆ ԻՆՔՆԱՏԱՐԱԾՎՈՂ ՍԻՆՈՒԵԶԻ  
ԵՂԱՆԱԿՈՎ**

**S. S. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Ս. Վ. ԱՅԳԻՆՅԱՆ և Ս. Լ. ԽԱՌԱՏՅԱՆ**

Մետաղների տարբեր մոլային հարաբերակցությամբ պղինձ-մոլիբդեն կոմպոզիցիոն փոշիները ( $Cu-2Mo$  և  $3Cu-Mo$ ) սինթեզվել են այրման ռեժիմում օքսիդային ելանյութերը  $Mg+C$  խառնուրդով վերականգնելիս՝ կիրառելով ռեակցիաների ջերմակինետիկական զուգորդման մոտեցումը: Թերմոդինամիկական հետազոտության եղանակով դնահատվել են արգասիքների բաղադրությունը, այրման ադիաբատ ջերմաստիճանը և երկու մետաղների լրիվ վերականգնման օպտիմալ տիրույթները՝ կախված վերականգնիչների քանակությունից և ինքու գազային միջավայրի ճնշումից: Այրման, ինչպես նաև ֆազային բաղադրության ու միկրոկառուցվածքի ձևավորման օրինաչափություններն ուսումնասիրվել են ջերմազուգային եղանակով՝ համադրված ռենտգենաֆազային և միկրոկառուցվածքային հետազոտության եղանակների հետ: Գտնվել են  $Cu-2Mo$  և  $3Cu-Mo$  կոմպոզիցիոն փոշիների ստացման օպտիմալ պայմանները ցածր ջերմաստիճանային դանդաղ այրման ռեժիմում:

**REFERENCES**

- [1] Davis J.R. // Copper and Copper Alloys, ASM International, USA, 2001.
- [2] Egorov A.V., Kostornov A.G., Koshelev V.A., Mel'nikov G.N., Pustogarov A.V., Semenets V.P., Chernyshev L.I. // Soviet Powder Metallurgy and Metal Ceramics, 1987, v.26, №2, p. 137.
- [3] Dirks A.G., van den Broek J.J. // Journal of Vacuum Science and Technology A, 1985, v.3, p. 2618.
- [4] Wang X, Hu L, Wang H, Wang E. // Rare Metal Materials and Engineering, 2011, v. 40, №5, p. 902.
- [5] Ziebert C., Stueber M., Leiste H., Ulrich S., Holleck H. // Encyclopedia of Materials: Science and Technology, 2011, p.1.
- [6] Chen G.-Q., Wu G.-H., Zhu D.-Z., Zhang Q., Jiang L.-T. // Transactions of Nonferrous Metals Society of China, 2005 (English Edition), v.15, №3, p.110.
- [7] Chen G., Wu G., Jiang L., Zhu D., Sun D. // Key Engineering Materials, 2007, v. 353, p. 2883.
- [8] Belay O.V., Kiselev S.P. // Physical Mesomechanics, 2011, v. 4, №3-4, p.145.
- [9] Wahl K.J., Seitzman L.E., Bolster R.N., Singer I.L., Peterson M.B. // Surface and Coatings Technology, 1997, v. 89, p. 245.
- [10] Martínez V. de P., Aguilar C., Marín J., Ordoñez S., Castro F. // Materials Letters, 2007, v.61, p. 929.
- [11] Aguilar C., Ord'óñez S., Mar'in J., Castro F., Mart'inez V. // Materials Science and Engineering A, 2007, v. 464, p. 288.
- [12] Gu Y., Jiang G-S., Wang Z-F., Liu J-W.// Dongbei Daxue Xuebao/Journal of Northeastern University, 2010, v. 31, № 2, p. 145.
- [13] Ruan T., Wang Z., Jiang G., Tang R. // Powder Metal Technologies, 2011, v. 29 № 4, p. 250.
- [14] Johnson J.L., German R.M. // Metallurgical and Materials Transactions A, 2001, v. 32, p. 605.
- [15] Nizhenko V.I., Petrishchev V.Y., Skorokhod V.V. // Powder Metallurgy and Metal Ceramics, 2008, v. 47, №3-4, p.163.
- [16] Hu B-Q., Bai P-K, Wang Y-Z. // Journal of Functional Materials, 2012, v. 43, №8, p. 1031.
- [17] Han S, Song Y, Cui S, Xia Y. // Journal of Rare Metals, 2009, v. 33, №1, p. 53.
- [18] Jinglian F., Yubo Ch., Tao L., Jiamin T. // Rare Metal Materials and Engineering, 2009, v. 38, № 10, p. 1693.

- [19] *Tian J-M., Fan J-L., Chen Y-B., Liu T.* // Journal of Central South University (Science and Technology), vol. 2010, v. 41, № 5, p. 1736.
- [20] *Fan J., Chen Y., Han Y., Cheng H., Tian J.* // Journal of Materials Researches, 2009, v. 23, № 4, p. 363.
- [21] *Li Z., Han S.L., Jiang Y-L., Zhao D-F., Meng F.* // Material Science and Engineering of Powder Metallurgy, 2011, v. 16, № 5, p. 774.
- [22] *Sun A., Dong X., Wang X., Duan B., Wang D.* // Journal of Alloys and Compounds, 2013, v. 555, p. 6.
- [23] *Li Z., Zhai Y.* // Rare Metal Materials and Engineering, 2010, v. 39, № 1, p. 6.
- [24] *Sun A., Wang D., Wu Zh., Zan X.* // Journal of Alloys and Compounds, 2010, v. 505, p. 588.
- [25] *Merzhanov A.G., Mukasyan A.S.* // Torus Press, Moscow, 2007, p.280.
- [26] *Munir Z.A., Anselmi-Tamburini U.* // Materials Science Reports, 1989, v. 3, p. 277.
- [27] *Moore J.J., Feng H.J.* // Progress Materials Science, 1995, v. 39, p. 243.
- [28] *Varma A., Rogachev A.S., Mukasyan A.S., Hwang S.* // Advances in Chemical Engineering, 1998, v. 24, p.79.
- [29] *Aydinyan S.V., Kirakosyan H.V., Kharatyan S.L.* // International Journal of Refractory Metals and Hard Materials, 2016, v. 54, p. 455.
- [30] *Merzhanov A.G.* // International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis, 2011, v. 20, № 1, p. 61.
- [31] *Kharatyan S.L., Merzhanov A.G.* // International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis, 2012, v. 21, №1, p. 5.
- [32] *Yamukyan M.H., Manukyan Kh.V., Kharatyan S.L.* // Chemical Engineering Journal, 2008, v. 137, p. 636.
- [33] *Aydinyan S.V., Gumruyan Zh., Manukyan Kh.V., Kharatyan S.L.* // Material Science and Engineering B, 2010, v.172, p. 267.
- [34] *Manukyan Kh., Aydinyan S., Aghajanyan A., Grigoryan Y., Niazyan O., Kharatyan S.* // International Journal of Refractory Metals and Hard Materials, 2012, v. 31, p. 28.
- [35] *Shiryaev A.A.* // International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis, 1995, v. 4, № 4, p. 351.

**ELECTROLYTE-FERROELECTRIC-INSULATOR-SEMICONDUCTOR  
(EFIS) PH-SENSOR PARAMETERS**

V. V. BUNIATYAN, A. L. MANUKYAN, A. M. KHALILI and L. A. SUKIASYAN

National Polytechnic University of Armenia  
105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia  
Fax: +374 10 545 843 e-mail: 19aram91@gmail.com

Based on site-binding model of the oxide/aqueous electrolyte interface and experimental data, parameters of membrane pH-capacitive field effect-based sensors (Ba,Sr)TiO<sub>3</sub> were evaluated and calculated. Particularly, when the flat-band voltage shifts to 0.6 V with pH sensitivity of 54-59mV/pH, pH<sub>pzc</sub> changes in the range of 3.3-3.5, the calculated intrinsic buffer capacity is  $\beta_{int} \approx 0.5 \cdot 10^{15}$ , and the total number of available active surface sites  $N_s$  per unit area is  $N_s \cong 0.78 \cdot 10^{14} \text{ group/cm}^2$ .

Figs. 1, references 13.

## Introduction

As it was indicated in our previous works [1-5] due to the presence of oxygen vacancies and ionic conductance, perovskite oxides had a high catalytic activity towards oxygen reduction and oxidation, and thus were suitable for a large variety of sensor applications: magnetic sensors, pyroelectric detectors, optical memories and electro-optic modulators, microwave capacitors, solid-oxide fuel cells (SOFC), capacitively coupled electrolyte-conductivity contactless sensors. They were also used as sensing material in oxygen, carbon monoxide, hydrocarbon, nitrite oxide, humidity, ethanol, hydrogen peroxide, etc. Barium strontium titanate (BST) belongs to the most popular ferroelectric materials exhibiting unique ferroelectric, pyroelectric, piezoelectric, microwave and electro-optic properties. Recently, BST films of various compositions have been used as pH-sensitive material in semiconductor field-effect-based pH sensors [1-2]. During last decade many pH-sensitive materials, such as, SiO<sub>2</sub>, Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, WO<sub>3</sub>, SnO<sub>2</sub>, PbTiO<sub>3</sub>, Li<sub>2x</sub>Ca<sub>0.5-x</sub>TaO<sub>3</sub>, GdTixOy, AlN, etc. [6-9] have been investigated.

In spite of numerous studies on SiO<sub>2</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> insulators, as well as on physico-chemical and material sensing parameters and characteristics of EIS

systems based thereon, there are no data on the BSTelectrolyte-based EIS sensors so far.

In this work, based on site-binding model [10] and Gouy-Chapman-Stern theory[11] describing the sensitivity in terms of the intrinsic buffer capacity and the differential capacitance, as well as using the experimental data obtained in [1-5], parameters of (Ba,Sr)TiO<sub>3</sub> sensing pH-capacitive membrane based on field effect were evaluated and calculated. Particularly, the pH<sub>pzc</sub> and intrinsic buffer capacity, as well as available surface site concentration for the (Ba<sub>0.25</sub>Sr<sub>0.75</sub>TiO<sub>3</sub>) – insulator (SiO<sub>2</sub>)-pSi field effect based capacitive pH- sensors were calculated for the first time.

### Calculation procedure

As it was indicated in [1-3], for the electrolyte-ferroelectric (Ba<sub>0.25</sub>Sr<sub>0.75</sub>TiO<sub>3</sub>)-insulator (SiO<sub>2</sub>)-pSi field effect-based capacitive pH-sensors experimentally proved that BST exhibited high sensitivity (48-59mV/pH, and even more, Fig.1) with hysteresis less than 2 mV(or 0.035 pH) in the pH range from 3 to 11. That is comparable with values reported for Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (54 mV/pH), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (49–57 mV/pH) and Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (55–59 mV/pH[3,6]) films, which have often been utilized as pH-sensitive transducer material in ion-sensitive field-effect transistors or capacitive field-effect sensors. According to site-binding theory [10], the presence of ion-specific binding sites at the surface of the insulator exposed to the electrolyte is responsible for the ion-dependent charge distribution on the insulator layer which in turn leads to change of surface potential and shift of flat-band voltage in insulator-semiconductor system.

On the other hand, based on experimental measurement data obtained for MIS and E(BST)IS structures, it was established that in comparison with bare p-Si-SiO<sub>2</sub> structure, the C-V curves and flat-band voltage of p-Si-SiO<sub>2</sub>-BST structure shifted  $\Delta V_{FB} \sim 0.6V$  to more negative gate voltage. This is the first indication of the presence of additional positive charges (conditioned not only by Ba<sup>2+</sup>, Si<sup>2+</sup> or Ti<sup>4+</sup>, but oxygen vacancies too) in the BST/SiO<sub>2</sub> and electrolyte-BST interfaces. Using the method for determination of pH<sub>pzc</sub> developed in [12] and results obtained in [1-3] for the BST-based E(BST)IS structure with sensitivity of (54-59) mV/pH one can estimate the pH<sub>pzc</sub> according to this procedure. We used the equation  $\Delta V_{FB}(pH) = B - \psi(pH)$ , where  $B = \varphi_r - \phi^M / q + \chi_s$ ,  $\varphi_r = (\varphi_{r/H} + E_H)$  is reference electrode potential relative to vacuum, E<sub>H</sub> is the normalized hydrogen electrode potential,  $\varphi_{r/H}$  is reference electrode potential relative to the normalized hydrogen electrode,  $\psi(pH)$  is the potential at the insulator-electrolyte interface,  $\phi^M / q$  is the metal work function,  $\chi_s$  is the surface dipole potential on the solvent,  $\Delta V_{FB}$  is the difference of flat-band voltages of E(BST)IS and MIS structures.

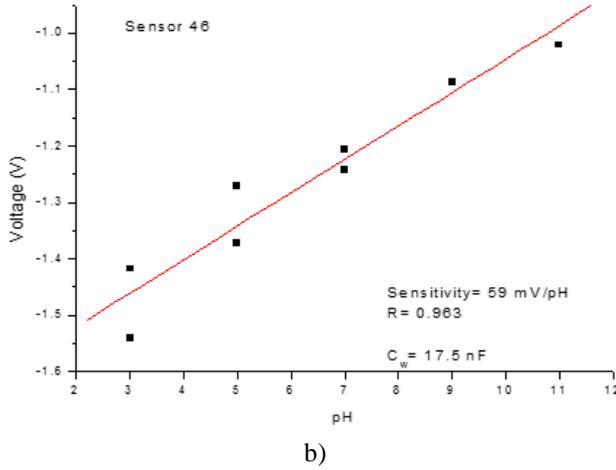
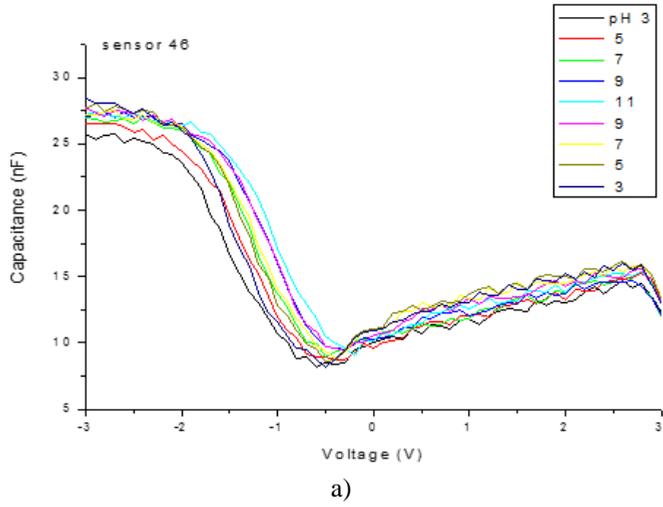


Fig. Typical set of C–V curves (a) and calibration curve (b) calculated from the linear region of the C–V curves at ~60% of the maximum capacitance of an EFIS sensor with a 100 nm thick  $\text{Ba}_{0.25}\text{Sr}_{0.75}\text{TiO}_3$  layer measured in Titrisol buffer solutions with different pH values from pH 11 to pH 3[1-2].

According to experimental studies of the pH response of E(BST)IS structure, the dependence of surface potential on the BST membrane is sufficiently linear. The linear relationship between  $\varphi$  and  $\text{pH}_{\text{pzc}}$  can be expressed as [12],

$$\psi = \Delta\text{pH} \times S,$$

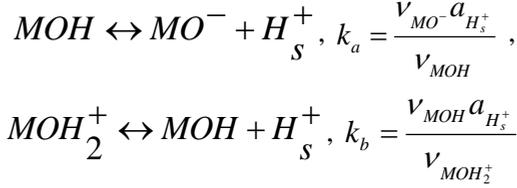
where  $\Delta\text{pH} = \text{pH} - \text{pH}_{\text{pzc}}$  and  $S$  is the pH sensitivity.

Using the values  $E_{\text{H}} = 4.715 \pm 0.015\text{V}$ ,  $\varphi_{\text{r/H}} = 0.2 \pm 0.003\text{V}$  for Ag/AgCl reference electrode at  $25^\circ\text{C}$ ,  $\chi_s = 0.03\text{V}$ , and  $\Phi^{\text{M}}/q = 4.15\text{V}$  (for Al), we obtain  $B = 0.796 \pm 0.018\text{V}$ [12]. Based on these data for the sensitivity of  $S \approx (55 \div 59 \text{ mV/pH})$  we obtain  $\text{pH}_{\text{pzc(BST)}} \approx 3.5 \div 3.3$ .

Assuming that  $\text{pH}_{\text{pzc}}$  for BST is about 3.3, we can calculate the surface potential via

$$\psi(\text{pH}) = S(\text{pH}_{\text{pzc}} - \text{pH}).$$

A change in the pH will change the oxide surface potential. At  $\text{pH} > \text{pH}_{\text{pzc}}$  the oxide surface is charged negatively and at  $\text{pH} < \text{pH}_{\text{pzc}}$  positively. The resulting pH-dependent electrical surface charge of the gate insulator will lead to a modulation of the capacitance of the E(BST)IS structure. For calculation of the intrinsic buffer capacity  $\beta_{\text{int}}$ ,  $a_{H_s^+}$  and the total number of available surface sites  $N_s$ , as the key parameters determining the pH-sensitivity, let's assume that  $\text{pH}_{\text{pzc}(\text{BST})} \approx 3.3$  and take for  $k_b$  and  $k_a$  values for the BST as in  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , that is  $\text{p}k_a = 4$ ,  $\text{p}k_b = 2$ , where  $k_b$  and  $k_a$  are respectively, the intrinsic dissociation constants, for the surface reactions[10,11,13].



where  $a_{H_s^+}$  is surface activity of  $H^+$  and  $a_{H_s^+} = a_{H_b^+} \exp\left(-\frac{q\psi}{kT}\right)$ ,  $a_{H_b^+}$  is the activity of  $H^+$  in bulk solution,  $v_i$  is the surface activity of species  $i$  (the number of sites per unit area).

Taking into account that based on site-dissociation model and the Gouy-Chapman-Stern theory, the general expression for the  $\text{pH}$  sensitivity  $S$  of the EIS system, derived in [10,11,13] is:

$$S = \frac{\delta\psi_0}{\delta_p H_B} = -2.3 \frac{kT}{q} \alpha \text{ with } \alpha = \frac{1}{\left(\frac{2.3kT C_{\text{dif}}}{q^2 \beta_{\text{int}}}\right) + 1}, \quad (1)$$

where  $\beta_{\text{int}}$  is the intrinsic buffer capacity which characterizes the ability of the oxide surface to deliver or take up protons,

$$\beta_{\text{int}} = \frac{N_s a_{H_s^+}^2 + 4k_a a_{H_s^+} + k_a k_b^2}{\left(k_a k_b + k_b a_{H_s^+} + a_{H_s^+}^2\right)^2} 2.3 a_{H_s^+}, \quad (2)$$

$$a_{H_s^+} = \frac{k_b C_{dif} \psi + \sqrt{(k_b C_{dif} \psi)^2 + 4k_a k_b (q^2 N_s^2 - C_{dif}^2 \psi^2)}}{2(q N_s k_b - C_{dif} \psi)}. \quad (3)$$

$C_{dif}$  is the differential double-layer capacitance, which is mainly determined by the ion concentration of the bulk solution via the corresponding Debye length,  $k$  is the Boltzmann constant and  $T$  is the absolute temperature,

$$\frac{1}{C_{dif}} = \frac{x}{\varepsilon \varepsilon_0} + \frac{1}{\left( \frac{2\varepsilon \varepsilon_0 z^2 q^2 n^0}{kT} \right)^{1/2} \cosh\left( \frac{zq\varphi_2}{2kT} \right)},$$

where  $\varepsilon_0$  is the permittivity of the free space,  $\varepsilon$  is the relative permittivity,  $n^0$  is concentration of each ion in the bulk,  $x$  is the diffusion layer distance from the surface.  $\varphi_2$  is the potential at  $x$ ,  $z$  is the valency of ions,  $q$  is the elementary charge.

This expression shows that the differential capacitance is made up of two components. The former part of this expression describes the contribution of the Stern layer the latter part describes the diffuse layer contribution. A high buffer capacity can be achieved when the amount of surface sites is high, as follows directly from expression of  $\beta_{int}$ . A lower number of surface sites or a higher value for the Stern layer capacitance will reduce the sensitivity. Thus, it can be concluded that the intrinsic buffer capacity is the major parameter influencing the sensitivity. Maximum Nernstian sensitivity (59.2 mV/pH at 25°C) can be obtained only in the case that  $\alpha \Rightarrow 1$ . Condition  $\alpha=1$  is reached for oxides with a large value of the surface-buffer capacity,  $\beta_{int}$  (high density of surface-active sites) and a low value of the  $C_{dif}$  (low electrolyte concentration).

Based on our previous experimental results obtained for E(BST)IS sensors with the sensitivity of  $S \approx 56 \text{ mV/pH}$  [1-3] and assuming that  $C_{dif} \approx 0,8 \text{ F/m}^2$  [10-11,13], from the Eq.(1-2) we can evaluate  $\alpha$  and  $\beta_{int}$ .

$$S \approx 55 \cdot 10^{-3} \text{ V/pH} = 59,3 \cdot 10^{-3} \alpha, \quad \alpha \approx 0,944 \text{ and } \beta_{int} \approx 0,5 \cdot 10^{15}.$$

Then, having the value of the  $\beta_{int}$ , using the above obtained and assumed parameters, for the case of  $\psi \approx 0,18 \text{ V}$  (which corresponds to  $pH_B = 1$  (0.1M solution), from Eq.(2-3) for  $N_s$  one can obtain:

$$N_s \cong 0,7810^{15} \text{ group/cm}^2 = 0,7810^{14} \text{ group/cm}^2.$$

The higher the total number  $N_s$  of available surface sites per unit area, the higher pH-sensitivity can be obtained.

## Conclusions

Using the measured values of the flat band voltages of MIS and EIS structures, measured value of sensitivity as well as calculated material parameters B, based on analytical expressions describing the sensitivity of field effect capacitive EIS pH-sensors (based on the combination of the Gouy-Chapman-Stern theory with the site-dissociation model) in terms of the intrinsic buffer capacity of the surface and the differential capacitance, it is possible to determine and calculate the main important parameters of E(BST)IS pH-sensors.

### ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОЛИТ-СЕГНЕТОЭЛЕКТРИК-ДИЭЛЕКТРИК-ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО (EFIS) PH-ДАТЧИКА

**В. В. БУНИАТЯН, А. Л. МАНУКЯН, А. М. ХАЛИЛИ и Л. А. СУКИАСЯН**

Параметры мембранных рН-емкостных датчиков  $(\text{Ba,Sr})\text{TiO}_3$ , основанные на эффекте поля, оцениваются и рассчитываются на основе модели местной связи в приповерхностном слое оксид/электролит и экспериментальных данных. В частности, при смещении напряжения плоских зон около 0.6 V и рН чувствительности 54-59mV/pH получено, что  $\text{pH}_{\text{pzc}}$  изменяется в диапазоне 3.3-3.5, расчетная внутренняя буферная емкость  $\beta_{\text{int}} \approx 0.5 \cdot 10^{15}$ , а общее число возможных активных поверхностных состояний  $N_s$  на единицу площади составляет  $N_s \approx 0.78 \cdot 10^{14} \text{ group/cm}^2$ .

### ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏ-ՍԵԳՆԵՏՈԷԼԵԿՏՐԻԿ-ԴԻԷԼԵԿՏՐԻԿ-ԿԻՍԱՆԱԽՈՐԴԻԶ (EFIS) PH-ՍԵՆՍՈՐԻ ՊԱՐԱՄԵՏՐԵՐԸ

**Վ. Վ. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆ, Ա. Լ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Մ. ԽԱԼԻԼԻ և Լ. Ա. ՍՈՒԳԻԱՍՅԱՆ**

Հիմնվելով օքսիդ/էլեկտրոլիտ ենթամակերևութային շերտում տեղային կապերի մոդելի և փորձնական տվյալների վրա, գնահատվում և հաշվարկվում են  $(\text{Ba, Sr})\text{TiO}_3$  մեմբրանով դաշտային երևույթի վրա հիմնված pH-ունակային սենսորի պարամետրերը: Ընդունելով հարթ գոտիների շեղման լարումը մոտավորապես 0.6V, pH-զգայնությունը 54-59 mV/pH, ստացվում է, որ  $\text{pH}_{\text{pzc}}$ -ը փոփոխվում է 3.3-3.5-ի սահմաններում, հաշվարկային ներքին բուֆերային ունակությունը  $\beta_{\text{int}} \approx 0.5 \cdot 10^{15}$ , իսկ հնարավոր մակերևութային ակտիվ վիճակների քանակը  $N_s \approx 0.78 \cdot 10^{14} \text{ group/cm}^2$ :

## REFERENCES

- [1] Buniatyan V.V., Abouzar M.H., Martirosyan N.W., Schubert J., Gevorgian S., Schöning M.J., Poghossian A. // Phys. Status Solidi, 2010, A 207 (4) p. 824.
- [2] Buniatyan V., Martirosyan N., Abouzar M.H., Schubert J., Zander W., Gevorgian S., Schöning M.J., Poghossian. A. // Proc. Sensors, 2009, v II, ISBN 978-3-9810993-Nürnberg (Germany) 26-28 May, p. 317.
- [3] Huck C., Poghossian A., Kerroumi L.I., Schusser S., Backer M., Zander W., Schubert J., Buniatyan V., Martirosyan N., Wagner P., Schoening M. // Material. Electroanalysis, 2014, v. 26, p. 980.

- [4] Huck C., Poghossian A., Bäcker M., Reisert S., Kramer F., Begoyan V.K., Buniatyan V.V., Schöning M.J. // *Physica Status Solidi*, 2015, A 212, p. 1254.
- [5] Huck C., Poghossian A., Bäcker M., Reisert S., Kramer F., Begoyan V.K., Buniatyan V.V., Schöning M.J. // *Physica Status Solidi*, 2015, A 212, №6, p.1254.
- [6] Poghossian A., Schöning M.J. // *Encyclopedia of Sensors*, American Scientific Publishers, 2006, v. 9, ISBN 1-58883-065-9, p. 463.
- [7] Phan Q.N., Bohnke C., Emery J. // *Solid State Ionics*, 2005, v.176, p. 495.
- [8] Anh D.T.V., Olthuis W., Bergveld P. // *Sens. Actuators*, 2004, p. 165.
- [9] Her J.L., Wu M.H., Peng Y.B., Pan T.M., Weng W.H., Pang S.T., Chi L. // *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2013, v.8, p.606.
- [10] Yates D. E., Levine S., Healy T.W. // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1974, v.70, p.1807.
- [11] Van Hal R.E.G., Eijkel J.C.T., Bergveld P. // *Advances in Colloid and Interface Science*, 1996, p.31.
- [12] Poghossian A. // *Sensors and Actuators*, 1997, p. 551.
- [13] Van Hal R.E.G., Eijkel J.C.T., Bergveld P. // *Sensors and Actuators B* 24, 1995, p. 201.

**ON SENSITIVITY OF ELECTROLYTE-FERROELECTRIC-INSULATOR  
(EFIS) PH-SENSORS**

**V. V. BUNIATYAN, A. L. MANUKYAN, A. M. KHALILI and L. A. SUKIASYAN**

National Polytechnic University of Armenia  
105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia  
Fax: +374 10 545 843 E-mail: 19aram91@gmail.com

The possible adsorption mechanisms of  $H^+$  ( $OH^-$ ) in (Ba, Sr)TiO<sub>3</sub>-based field effect capacitive EIS sensors are discussed. To explain pH-sensing mechanisms in these structures, it is suggested to regard some new factors, namely: I) the fact of the presence of oxygen vacancies; II) the crystallographic orientation of sensing plane; III) the initial polarization of BST film.

Figs. 4, references 28.

### **Introduction**

Measurement of analytes in aqueous solution is very important for environmental and industrial monitoring, bio-agricultural and medical processes, military applications, etc. One of the most informative parameter of the electrolyte solutions is the pH. Exploring new materials with high sensitivity and efficiency for the immobilization and detection of biosignals and conversion of biochemical signal into quantifiable electronic signal is of importance in biosensor research. Among the variety of proposed concepts and different types of biochemical sensors for measuring pH of electrolyte solutions, the integration of chemically or biologically active materials with semiconductor field-effect devices based on an EIS (electrolyte-insulator-semiconductor) system is one of the most attractive approaches [1,2]. The concept of EIS device is based on the theory of metal-insulator-semiconductor field-effect capacitance where metal gate is substituted by the electrolyte and a reference electrode. Change of pH in electrolyte leads to corresponding change of surface potential and thus leads to change of flat-band voltage (i.e. insulator-semiconductor interface depletion layer capacitance) of EIS device. On the other hand, it is well known that due to the presence of oxygen vacancies and ionic conductance, perovskite oxides have a high catalytic activity towards oxygen reduction and oxidation, and thus suitable for a large variety of

sensor applications: magnetic sensors, pyroelectric detectors, optical memories and electro-optic modulators, microwave capacitors, solid-oxide fuel cells (SOFC), as a sensing material in oxygen, carbon monoxide, hydrocarbon, nitrite oxide, humidity, ethanol, hydrogen peroxide, and other sensors [1,2].

In recent years, various high-k dielectric materials (e.g.  $\text{HfO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ ,  $\text{AlN}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Si}_3\text{N}_4$ ,  $\text{PZT}$ )[1,2] have been used as pH sensitive membranes in EIS devices because of their good sensing performance. Particularly in [3-5], the barium-strontium titanate ( $\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x}\text{TiO}_3$ ) is used as pH sensitive membrane for the first time, showing very high sensitivity 48...59mV/pH (even 60mV/pH for certain samples), from which it can be concluded that BST films are promising alternative gate material for capacitive field-effect pH sensor system.

While the BST ferroelectric, pyroelectric, piezoelectric, microwave and electro-optic properties have been well studied [6-8], to our knowledge, very little is known so far about the interaction of electrolyte solutions with ferroelectric oxide surfaces and therefore about pH-sensing mechanisms of BST thin films.

In this context the aim of the present paper is to study the sensing mechanisms and physico-chemical processes which take place in electrolyte-BST interface.

## Theoretical model

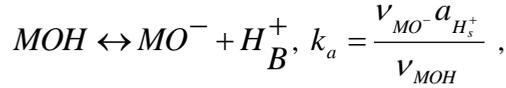
There are two general approaches in colloid chemistry to describe the titration data of oxides. The one is the porous gel model [9], according to which  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$  and counter ions can penetrate into porous layers on the surface of the oxide. In this way quite large amounts of charge could be developed, but there is no independent evidence for porous layers on most oxide surfaces, except for silica.

The second approach describes the charging mechanism of oxides by surface reactions which are based on the so-called site-binding (site-dissociation) model together with the double-layer theory [10-13], which is widely used up to now. The principal features of these theories are:

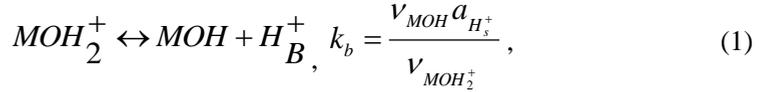
- Interactions take place at specific sites;
- Interactions can be described via mass law equations;
- Surface charge results from these interactions;
- The effect of surface charge on the interaction can be taken into account by applying the double layer theory.

The theory, which describes the interaction between an inorganic insulator and an adjacent electrolyte, is based on the assumption that the surface contains a discrete number of surface sites which can dissociate. The surfaces of these oxides contain hydroxyl groups, which act as discrete sites for chemical reactions of the surface when it is brought into contact with an electrolyte solution. According to the site-binding model, the surface of any metal oxide always contains only one type of neutral amphoteric hydroxyl groups,  $\text{MOH}$ , where M represents metal ion. The surface charging mechanism for oxides is the adsorption of proton or hydroxyl ions by surface hydroxyl groups to form positive or negative sites respectively.

Depending on the pH value of the solution, the neutral surface hydroxyl sites of oxides are either able to bind ( $\text{MOH}_2^+$ ) or release ( $\text{MO}^-$ ) a proton according to the following reactions [10-13]: in acidic medium



and in alkaline medium



where  $v_i$  is the surface activity of species  $i$ ,  $k_a$ ,  $k_b$  are chemical equilibrium constants and  $\text{H}_B^+$  represents the protons in the bulk of the solution.

Returning to  $\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x}\text{TiO}_3$ , we think that for understanding and explanation of its pH-sensing mechanisms, a few features that BST films possess should be taken into account. First, the chemistry of the transition metal oxides (TMO) can strongly influence the adsorption mechanism. On the other hand, it is well known that the properties of BST and its surface directly depend on the fabrication process and the methods of surface treatment, which can change the total number sites of surface and the ratio of positively/negatively charged sites. Based on the results obtained in [14-15] where diluted NaCl is used as a typical univalent supporting electrolyte, it is found that both types of surface sites ( $\text{MOH}_2^+$  and  $\text{MO}^-$ ) are more sensitive towards  $\text{H}^+$  than to such ions as  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , etc. Thus, the effect of ion-containing solutions on the process of  $\text{H}^+$  ion dissociation/association on the BST surface may be neglected to a first approximation.

In the present paper, using the above mentioned and well-established site-binding theory and results as a basic concept [10-13], we suggest that the following factors can also affect sensing processes of BST. Particularly, for the BST to account for the fact that both signs of charge were experimentally observed [3-5], the site considered should be also amphoteric, which means it can act as a proton donor or acceptor. This means that each surface site can be neutral, act as a proton donor (acid reactions) or as a proton acceptor (alkaline reactions). We therefore assume that the oxide surface contains sites in three possible forms: negative ( $\text{MO}^-$ ), neutral ( $\text{MOH}$ ), and positive ( $\text{MOH}_2^+$ ). This surface property is schematically represented in Fig.1[1].

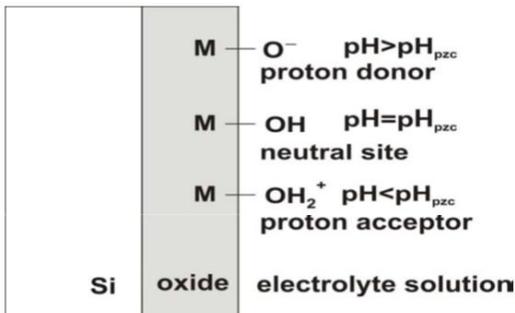


Fig. 1. Electrolyte-oxide interface. Depending on the electrolyte pH, the surface groups can be neutral ( $\text{MOH}$ ), negative ( $\text{MO}^-$ ) or positive ( $\text{MOH}_2^+$ );  $pH_{pzc}$ : pH value at the point of zero charge.

Second, as BST has a cubic structure [6-8], these sites amount should also depend on crystallographic ( $h, k, l$ ) directions and surfaces (Fig.2).

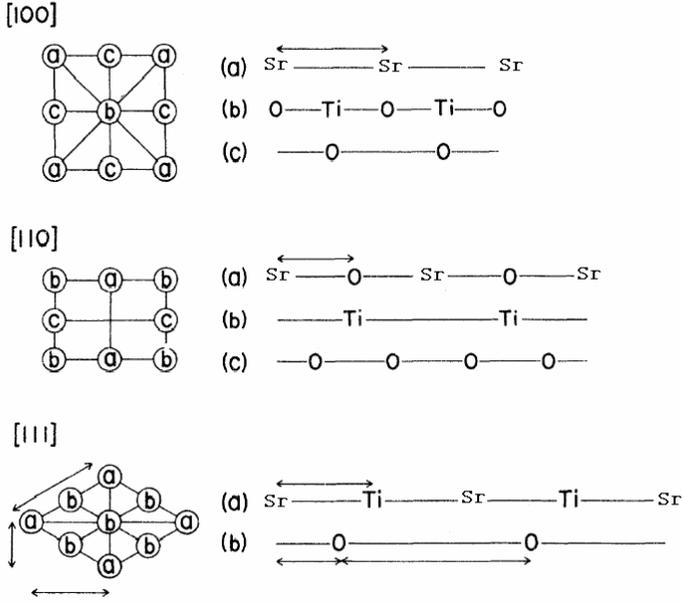


Fig. 2. Atomic arrangements for the  $\langle 100 \rangle$ ,  $\langle 110 \rangle$  and  $\langle 111 \rangle$  axial directions in  $\text{SrTiO}_3$ .

The unit cells of cubic  $\text{SrTiO}_3$  lattice sectioned by three different planes, (100), (110) and (111), are shown in Fig. 3a-c. For example, for any given planar direction ( $h, k, l$ ) of a perovskite structure, there are always two distinct types of alternating equally spaced atomic planes having different areal densities of three constituent elements; in this case, Sr(Ba), Ti and O. For instance, the (100)  $\text{SrTiO}_3$  surface can exhibit two different types of atomic alternating planes. One is formed by a  $\text{TiO}_2$  plane and the other by a SrO plane (Fig.3.) [16]. The  $\text{SrTiO}_3$  primitive unit cell contains five atoms which is also the case for other  $\text{ABO}_3$  perovskites. Oxygen ions in a cubic unit cell of  $\text{SrTiO}_3$  form a perfect octahedron, thus internal titanium ion in its center is closer to O atoms ( $RTi-O=a_0/2$ ) than strontium ions outside oxygen octahedron ( $RSr-O=a_0/\sqrt{2}$ ). Therefore, chemical bonding along Ti-O bonds could be stronger than for Sr-O bonds.

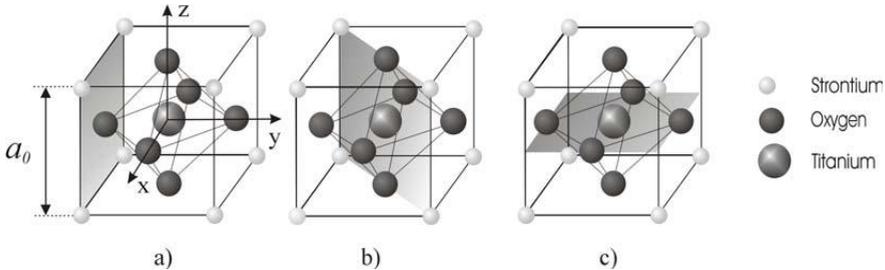
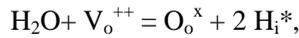


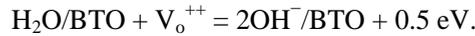
Fig. 3. The structural units of cubic  $\text{SrTiO}_3$  crystal cross-sectioned by three different planes: a) the (100) surface containing  $\text{O}_2^-$  and  $\text{Sr}^{2+}$  ions, b) the (110) surface containing  $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{O}^{2-}$  and  $\text{Sr}^{2+}$ , c) the (001) surface containing  $\text{Ti}^{4+}$  and  $\text{O}_2^-$  ions.  $a_0$  is the lattice constant.

Moreover, it is found that the SrO(BaO)-terminated perovskite oxide SrTiO<sub>3</sub> favors dissociative adsorption, whereas on the TiO<sub>2</sub>-terminated surface molecular adsorption is more stable [17].

Third, we assume that oxygen vacancies, which are inevitably presented in perovskite oxides, can play two important roles in the pH sensing processes of examined sensors. As it is well established [18] by the experimental studies on the SrTiO<sub>3</sub> (100) surface that no evidence for water dissociation on clear surfaces is found, there is strong suggestion that water molecules dissociate at defect sites. The water generally preferentially dissociates on defect sites of oxide surfaces i.e. point defects are the active sites for water dissociation [19-20]. In a wet atmosphere (especially in electrolyte solutions) oxygen ion vacancies V<sub>o</sub><sup>++</sup> will be readily filled with an oxygen ion and interstitial protons, H<sub>i</sub><sup>\*</sup> being introduced into the crystal. It is expected to be as:



where O<sub>o</sub><sup>x</sup> is the oxygen ion at the oxygen site [21]. The initial physisorption of molecular water is enhanced by a high oxygen vacancy surface concentration, creating a more positively charged surface. The reaction of proton exchange depends on the diffusion of hydrogen ions and hydroxyl groups through the insulator (BST). At the same time the water can dissociate at an oxygen vacancy into two hydroxyl species, which are about 0.4 to 0.5 eV lower in energy [22,23], that is,



Since H<sub>2</sub>O prefers to dissociate at oxygen vacancy site, more vacancies result in more OH<sup>-</sup> and H<sup>+</sup> on the (STO) BTO surface.

It is also reasonable to assume that there are OH<sup>-</sup> species already present both on the surface and in the film before water adsorption. Therefore, the film shows evidence of hydroxyl uptake before the adsorption experiment. This agrees with the observations of [22,23], where the difficulty in obtaining, for example, a pristine TiO<sub>2</sub> surface without OH<sup>-</sup> species, even under very clean UHV has been pointed out.

The alkaline character of a hydroxyl group depends strongly on the covalence of the O-H bonds and then on the oxygen coordination. Therefore, the hydroxyl groups present on the oxide surface may be more or less alkaline depending on the oxygen coordination. When water first adsorbs and thereafter decomposes on the surface, OH-groups, produced from the water decomposition, will link to metal cations of the surface (M= Ti, Ba, Sr) and oxygen vacancies (V<sub>o</sub><sup>++</sup>) present on the surface and the remaining H groups can link to O atoms, adjacent to the M cations of the surface. In the bulk of BST each oxygen atom is coordinated to several ions: two titanium ions and maximum 4 Ba(Sr) ions (may be less, when Ba<sup>+</sup>, Sr<sup>+</sup> ions or a vacancy is present). The oxygen atoms present on the surface are less coordinated than the ones present in the bulk but it can be assumed that they have more than one link to the cations. Therefore, they have an alkaline nature. H groups can then link to

these atoms. Thus, depending on the coordination of the oxygen atoms, different hydroxyl groups can be formed on the oxide surface with different alkaline character. For instance, the oxygen atoms of the hydroxyl groups linked to metal cations (Ti, Ba, Sr) are di-coordinated (can show more alkaline character) and the O atoms of the hydroxyl groups belonging to BST lattice are multi-coordinated (can show less alkaline character).

So, we assume that the oxygen vacancies  $V_o^{++}$  “showing” positively charged donor properties [24] and having higher concentration on the surface than in the interior, can act as binding sites for  $OH^-$  hydroxyl ions (Fig. 4). Moreover, as it has been shown experimentally [25], the proton exists in the neighborhood of the oxygen ion and appears preferentially in the site near the oxygen ion with a relatively large trapping energy. It is found that water molecules are attracted more strongly to the surfaces, where oxygen vacancies exist near the surfaces because the energy for the proton on the surface is lower than that for the proton in the interior [26], which means that proton prefers to remain on the surface rather than penetrate into the inside near the clean surface. These results indicate that the presence of surface vacancies is important for the proton absorption.

Thus, we prove that there are two dissociative adsorption sites, oxygen vacancies and on-top surface Ti. The Ti on top site is the dominant site for  $OH^-$  chemisorptions.

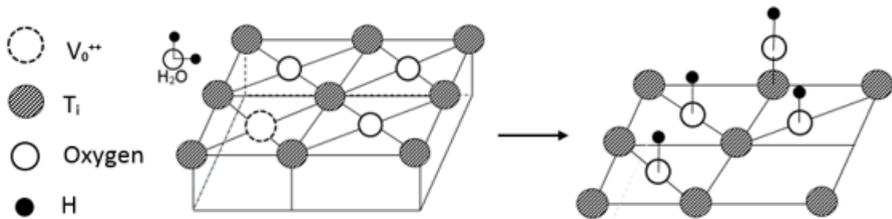


Fig. 4. Schematic diagram of two adsorption processes leading to chemisorbed  $OH^-$  at the surface of  $TiO_2$ -terminated BST (at a vacant lattice oxygen site or on top a surface Ti).

At last, as the  $BaTiO_3$  thin films have a  $P^+$  polarization, the polar nature of water means that it can interact strongly with the ferroelectric polarization changing the electrical boundary conditions, i.e. the initial physisorption of molecular water is enhanced by high oxygen vacancy surface concentration, creating a more positively charged surface. In [26] it is shown that on the (001) surface of  $BaTiO_3$  (BTO) with in-plane polarization, there are competing molecular and dissociative adsorption mechanisms. The static charge on the surface changes the depth of the physisorption well [26,27], which determines the average residence time of the precursor on the surface leading to a greater chance of finding a chemisorption defect site. Typical molecular and dissociative adsorption energies are  $\sim 0.1$  to  $0.2$  eV and  $\sim 1.0$  eV, respectively [28].

## Conclusions

Based on the above described theories and analyses, we can conclude that:

- (i) for the accurate and precise evaluation of pH sensitivity mechanisms of the BST thin films it is necessary to combine the structural, chemical and energetic information;
- (ii) the hydrophilic character of the BST film and the existence of a negatively charged surface can be ascribed to the presence of hydroxyl groups on the oxide surface;
- (iii) depending on crystallographic direction (plane) there can exist different competing sites for dissociative adsorption ( $v^{o++}$ , on-top Ti and (Ba,Sr) lattice atoms. For example, for (100) of  $SrTiO_3$ , the on-top surface Ti is the dominant  $O^{H-}$  chemisorption site; and the concentration of  $v^{o++}$  favors initial physisorption;
- (iv) the pH sensitivity is dependent on crystallographic and coordination condition of BST surface components, mainly on coordination of oxygen atoms. Sensitivity of some samples, which is higher than that of Nernstian, can be explained by twofold roles of  $V_o^{++}$ ;
- (v) the polarization effects of BTO surfaces should be taken into account.

To reveal the role of each of these factors regarding pH-sensitivity of BST films, more additional quantitative and comparative measurements are required.

## О ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЭЛЕКТРОЛИТ- СЕГНЕТОЭЛЕКТРИК- ДИЭЛЕКТРИК(EFIS) PH-СЕНСОРОВ

**В. В. БУНИАТЯН, А. Л. МАНУКЯН, А. М. ХАЛИЛИ и Л. А. СУКИАСЯН**

Обсуждаются возможные механизмы адсорбции  $H^+(OH^-)$  в  $(Ba,Sr)TiO_3$  pH-емкостных EIS датчиков, основанные на эффекте поля. Для объяснения механизмов pH-чувствительности в этих структурах предлагается учитывать несколько новых факторов, а именно, наличие кислородных вакансий, кристаллографическую ориентацию чувствительной плоскости, начальную поляризацию BST пленки.

## ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏ-ՍԵԳՆԵՏՈՒԵԿՏՐԻԿ-ԴԻԷԼԵԿՏՐԻԿ (EFIS) PH-ՍԵՆՍՈՐԻ ԶԳԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

**Վ. Վ. ԲՈՒՆԻԱՏՅԱՆ, Ա. Լ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Մ. ԽԱԼԻԼԻ և Լ. Ա. ՍՈՒՔԻԱՍՅԱՆ**

Քննարկվում է  $H^+(OH^-)$ -ի կլանման հնարավոր մեխանիզմները  $(Ba,Sr) TiO_3$ -ի վրա հիմնված ունակային EIS սովորյալներում: Առաջարկվում է, որ pH-ի զգայուն մեխանիզմների բացատրելու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել մի քանի նոր գործոններ, ավելի հստակ թվում են վականսիաների առկայությունը, զգայուն թաղանթի բյուրեղագիտական հարթության կողմնորոշումը, BST թիթեղի նախնական բևեռացումը:

## REFERENCES

- [1] *Poghossian A., Schöning M.J., Dickey E.C., Pishko M.V.* // Encyclopedia of Sensors, American Scientific Publishers, Stevenson Ranch (USA), 2006, v. 9, ISBN 1-58883-065-9, p. 463.
- [2] *Her J.L., Wu M.H., Peng Y.B., Pan T.M., Weng W.H., Pang S.T., Chi L.* // Int. J. Electrochem. Sci., 2013, v. 8, p.606.
- [3] *Buniatyan V.V., Abouzar M.H., Martirosyan N.W., Schubert J., Gevorgian S., Schöning M.J., Poghossian A.* // Phys. Status Solidi, 2010, A 207 (4), p. 824.
- [4] *Buniatyan V., Martirosyan N., Abouzar M.H., Schubert J., Zander W., Gevorgian S., Schöning M.J., Poghossian. A.* // Proc. Sensors, 2009, v II, ISBN 978-3-9810993-Nürnberg (Germany) 26-28 May, p. 317.
- [5] *Huck C., Poghossian A., Bäcker M., Reisert S., Kramer F., Begoyan V.K., Buniatyan V.V., Schöning M.J.* // Physica Status Solidi, 2015, A 212, p.1254.
- [6] *Dawber M., Raba J.F., Scott J.F.* // Rev. of Modern Phys., 2005, v.77, p. 1083.
- [7] *Gevorgian S.Sh., Tagantsev A.K., Vorobiev A.K.T.* // Springer-Verlag, 2013, London, p. 243.
- [8] *Damjanovic D., Muralt P., Setter N.* // IEEE Sensors Journal, 2001, v.1, №3, p. 191.
- [9] *Perram J.W., Hunter R.J., Wright H.J.L.* // Aust. J. Chem., 1974, v.27, p. 461.
- [10] *Yates D.E., Healy T.W.* // J. Colloid Interface Sci., 1975, v. 52, p. 222.
- [11] *Yates D.E., Levine S., Healy T.W.* // J. Chem. Soc. Faraday Trans, 1974, v.70, p. 1807.
- [12] *Van Hal R.E., Eijkel J.C.T., Bergveld P.* // Advances in Colloid and Interface Science, 1996, p. 31.
- [13] *Anh D.T.V., Olthuis W., Bergveld P.* // Sens. Actuators, 2004, p165.
- [14] *Fung C.D., Cheung P.W., Ko W.H.* // IEEE Transaction on Electron Devices, 1986, v. ED-33, p. 8. [15] *Bousse L., de Rooij N.F., Bergveld P.* // IEEE Transaction on Electron Devices, 1983, v. ED-30, p.1263.
- [16] *Duncan D.A., Allegretti F., Woodruff D.P.* // A quantitative structure determination, 2012.
- [17] *Evarestov R.A., Bandura A.V., Alexandrov V.E.* // Surf. Sci., 2007, v.601, p. 1844.
- [18] *Henderson M.A.* // Surf. Sci , 2002, p.308.
- [19] *Wang J.L., Gaillard F., Pancotti A., Gautier B.G., Vilquin B., Pillard V., Rodrigues G.L.M., Barrett N.* // J. Phys. Chem., 2012, C116, p. 21802.
- [20] *Wang J.L., Vilquin B., Barrett N.* // Appl. Phys. Lett., 2012.
- [21] *Yoshino M., Kato K., Mutiara E., Yukawa H., Morinaga M.* // Material Transactions, 2005, v.46, p.1131.
- [22] *Wendt S., Frerichs M., Wei T., Chen M.S., Kempter V., Goodman D.W.* // Surface Science, 2004, v.565, p.107.
- [23] *He D.Y., Qiao L.J., Volinsky A.A., Bai Y., Wu M., Chu W.Y.* // Appl. Phys. Lett., 2011.
- [24] *Robertson J.* // Solid-State Electronics, 2005, v.49, p.283.
- [25] *Weber G., Kapphan S., Wolecke M.* // Phys. Rev., 1986, p. 8406.
- [26] *Shimojo F.* // Science and Technology of Advanced Materials, 2007, v.8, p.584.
- [27] *Geneste G., Dkhil B.* // Phys. Rev., 2009, B 79, 235420.
- [28] *Zhao M. H., Bonnell D.A., Vohs J.M.* // Surf. Sci., 2008, v.602, p. 2849.

## НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 546 + 543.73

### ВЛИЯНИЕ ГАШЕНОЙ ИЗВЕСТИ НА СТРУКТУРИРОВАНИЕ БЕНТОНИТОВОЙ СУСПЕНЗИИ

Л. С. АЙРАПЕТЯН

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

Поступило 15 X 2015

Методами турбидиметрии и Z-потенциометрии исследовано влияние гашеной извести на процессы структурирования суспензии бентонитовой глины. В качестве объекта исследования была использована бентонитовая глина Саригюхского месторождения Тавушского региона (Армения). Выявлены изменения Z-потенциала и распределение частиц по размерам (РЧР) бентонитовых частиц.

Рис. 3, табл. 3, библиографические ссылки 12.

Из литературы известно, что набухаемость, электрокинетические и другие поверхностные свойства глины значительно зависят от добавок. Электростатические взаимодействия между частицами в водной среде существенно влияют на свойства раствора. Стабильность коллоидной системы может определяться величиной Z-потенциала. В дисперсных системах с высокими значениями Z-потенциала частицы отталкиваются друг от друга, в то время как меньшие значения Z-потенциала приводят к агрегации частиц [1-6].

При добавлении  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  к Na-бентонитовой суспензии имеет место изменение Z-потенциала и вязкости. Добавление небольших количеств извести (до 2%) не вызывает изменений в Z-потенциале, что объясняется адсорбцией  $\text{Ca}^{2+}$ -ионов и реакцией ионов  $\text{OH}^-$ , увеличивающих отрицательный заряд поверхности. При этом вязкость претерпевает незначительное изменение. Увеличение же количества извести (до 3%) приводит к быстрому снижению Z-потенциала, сопровождающемуся

быстрым увеличением вязкости и изменением внешнего вида хлопьев. Увеличение количества извести (до 4%) приводит к более медленному уменьшению Z-потенциала, но вязкость системы продолжает быстро увеличиваться с образованием отдельных крупных хлопьев. Увеличение количества  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (до 6%) вызывает небольшое изменение Z-потенциала и небольшое снижение вязкости [7]. Z-потенциал используется для количественного объяснения свойств дисперсий в водном растворе и взаимодействия между заряженными частицами в жидкой среде, а также дает важную информацию о поведении частиц в диспергирующей среде и стабильности дисперсии [8].

Z-потенциал Na-бентонита резко уменьшается с 44.5 до 32 мВ при добавлении NaCl. Снижение связано, по всей вероятности, со сжатием диффузного двойного слоя ионов  $\text{Na}^+$  при добавлении  $\text{Na}^+$ . Z-потенциал бентонита Ca-формы увеличивается с 17 до 27 мВ в том же диапазоне концентраций NaCl, вероятно, в результате ионного обмена и расширения двойного слоя [9].

Z-потенциал образца зависит от pH. NaOH и  $(\text{Ca}(\text{OH})_2)$  были использованы для корректирования pH суспензии. Значение Z-потенциала частиц при pH 8.23 равно -13.7 мВ. Тем не менее, отрицательный заряд частиц меняется и становится положительным при высоких значениях pH 11-12 при использовании  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  для регулировки pH среды. Кроме того, концентрация ионов  $\text{CaOH}^+$  увеличивается с повышением pH от 10 до 12. С увеличением концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и ионов  $\text{CaOH}^+$  в суспензии значение Z-потенциала смещается в сторону более положительных значений из-за адсорбции ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{CaOH}^+$  на негативно заряженных участках поверхности суспендированных частиц. Как правило, поливалентные ионы (например  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) имеют тенденцию к изменению поверхностного заряда за счет адсорбции на поверхности противоположно заряженных участков. С другой стороны, Z-потенциал суспендированных частиц в присутствии одновалентных катионов, таких, как  $\text{Na}^+$ , не имеет аналогичной тенденции. Увеличение концентрации ионов  $\text{OH}^-$  и pH также увеличивает отрицательный заряд частиц, следовательно, значения Z-потенциала смещаются в сторону более отрицательных значений. При введении в систему гашеной извести Z-потенциал частиц изменяется и при высоких значениях pH становится положительным. Это может быть связано со специфической адсорбцией растворенных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $(\text{CaOH})^+$  на частицах [10]. Предполагается, что  $\text{Ca}^{2+}$  могут действовать как потенциалопределяющие ионы, которые имеют наибольшее влияние на Z-потенциал системы [11, 12].

## Методика эксперимента

**Определение мутности (FTU) турбидиметрическим методом.** Турбидиметрические измерения проводились на приборе "Turbidimeter HI 93703 (HANNA)".

**Определение Z-потенциала и распределение частиц по размерам.** Для определения распределения частиц по размерам и Z-потенциала был использован инструмент серии "Maveln Z – Sizer Nano" с применением ячейки из полистирола размером 12 мм. Были использованы гашеная известь ("ч.д.а.") и бентонит (натриевой формы).

**Проведение флокуляции.** Режимы флокуляции – быстрое перемешивание от 60 до 80 оборотов в минуту в течение 5 мин (стадия смешивания). Затем скорость уменьшается до 30 оборотов в минуту в течение 5 мин. Далее идет период осаждения флоков в течение 5 мин. Флокуляцию проводили с использованием флокулятора "Jar-Test Flocculator 2000" (Kemira). Флокулятор представляет собой устройство с шестью вращающимися лопастями и шестью стаканами. Были приготовлены бентонитовые суспензии с содержанием бентонита 1, 3 и 5 г/л. Намеченная доза флокулянта добавляется в каждый стакан с помощью пипетки.

### Обсуждение результатов

В табл. 1 представлены значения Z-потенциалов поверхности бентонитовых частиц с различными дозами извести. Из табл. 1 и рис. 1 следует, что бентонитовые частицы обладают отрицательным поверхностным зарядом, который составляет -38.6. С увеличением количества вводимой извести в состав бентонитовой суспензии наблюдается уменьшение этого значения в абсолютной величине.

Таблица 1

**Z-потенциал поверхности бентонитовых частиц в зависимости от массового соотношения извести к бентониту (К)**

	Бентонит, г	Гашеная известь, г	К	Z-потенциал
Исх.	—	0	0	-38.6
1	1	0.2	0.2	-12.9
2	1	0.4	0.4	-13.4
3	1	1.0	1.0	-12.3
4	1	2.0	2.0	-7.0
5	3	0.2	0.067	-15.8
6	3	0.4	0.133	-12.0
7	3	1.0	0.33	-11.3
8	3	2.0	0.67	-10.8
9	5	0.2	0.04	-25.8
10	5	0.4	0.08	-22.0
11	5	1.0	0.20	-14.0
12	5	2.0	0.40	-13.0

Из таблицы следует, что с увеличением  $K$  наблюдается уменьшение  $Z$ -потенциала в абсолютной величине. При этом наблюдается уменьшение значений мутности суспензии. Это можно объяснить именно изменением поверхностного заряда в сторону его нейтрализации, что способствует сближению отдельных частиц и образованию агломератов. В этом случае механизм флокуляции, по-видимому, является результатом нейтрализации поверхностного заряда (см. также табл.2). Наиболее резкое снижение значения мутности при увеличении дозировки гашеной извести наблюдается при  $K$  0-0.2. При этом уменьшение  $Z$ -потенциала (в абсолютной величине) доходит до 12-15. А мутность суспензии резко уменьшается от 3000 до 30  $FTU$ . Дальнейшее уменьшение поверхностного заряда наблюдается при  $K$  0.2-1.5, что приводит к уменьшению  $Z$ -потенциала (от -12 до -7) и лишь к незначительному уменьшению мутности – от 30 до 20  $FTU$ .

Таблица 2

**Дозирование гашеной извести**

Дозировка гашеной извести	Концентрация бентонитовой суспензии, г/л					
	1.0		3.0		5.0	
$z$	мутность, $FTU$	CaO/бентонит	мутность, $FTU$	CaO/бентонит	мутность, $FTU$	CaO/бентонит
0	450	0	1540	0	3100	0
0.1	81	0.1	1180	0.033	2065	0.02
0.2	42.8	0.2	1100	0.067	1830	0.04
0.3	20.1	0.3	205	0.10	111	0.06
0.5	32.8	0.5	173	0.167	90.2	0.10
0.8	22.5	0.8	77.7	0.267	39.9	0.16
1.2	20	1.2	77.5	0.40	40.9	0.24

В табл. 3 представлены значения средних размеров и стандартного отклонения размеров частиц в зависимости от массового соотношения извести к бентониту ( $K$ ). Из данных таблицы следует, что с увеличением  $K$  происходит уменьшение среднего размера частиц и соответственно значения стандартного отклонения размеров, т.е. по мере структурирования происходит сужение РЧР (рис. 1-3). Так, если у исходного образца бентонитовых частиц РЧР находится в области от 50 до 1500  $nm$ , причем с тримодальным РЧР, то по мере увеличения  $K$  РЧР сужается, тримодальное структурирование переходит в бимодальное и при сравнительно больших значениях  $K$  РЧР становится мономодальным.

Уменьшение значения мутности можно объяснить уменьшением стандартного отклонения по ходу увеличения дозирования гашеной из-

вести. Этот фактор превагирует над фактором уменьшения среднего размера частиц. Если стандартное отклонение уменьшается в несколько раз, то средний размер частиц уменьшается лишь на 20-30% от общего значения (табл. 3). В результате наблюдается уменьшение мутности системы.

Таблица 3

**Средний размер и среднее отклонение размеров частиц в зависимости от массового соотношения извести к бентониту (К)**

	К	Средний размер частиц, нм	Среднее отклонение, нм
Исх.	0	1268	689.4
1	0.2	1386	509.0
2	0.4	1436	216.2
3	1.0	1038	109.0
4	2.0	761	55.86
5	0.067	925.5	370
6	0.133	332	33.46
	0.332	547.7	182
7	0.33	397.3	41
8	0.04	343.9	37.24
9	0.08	533.4	57.92
10	0.20	424.8	53.27
11	0.40	737.9	72.05

Здесь немаловажное значение имеет и тот факт, что в первую очередь при структурировании бентонитовой суспензии исчезает первый пик РЧР, который отвечает за частицы коллоидного размера.

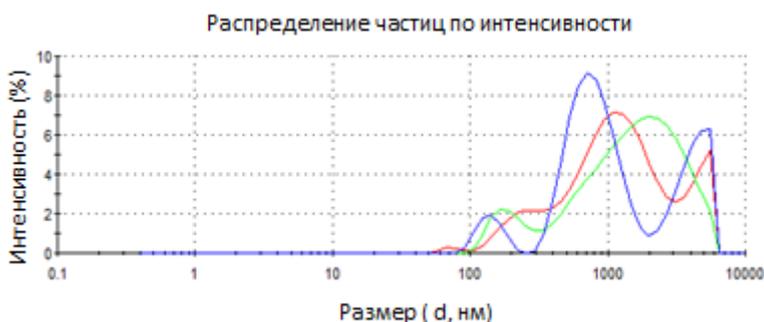


Рис. 1. Распределение частиц по размерам бентонитовой глины.

Вклад таких частиц в мутность общей массы очень большой, поэтому после первых порций подаваемой извести наблюдается резкое снижение мутности (от 3000 до 30-40 FTU) (рис. 1 и табл.1). Из рис. 1 следует, что РЧР исходной бентонитовой суспензии довольно широкое и

простирается от 50 нм до 10-20 мкм, что и естественно, поскольку бентонит – осадочная порода, и является результатом выветривания различных алюмосиликатных пород и, по всей видимости, образовавшиеся при выветривании частицы отличаются друг от друга своей дисперсностью. РЧР бентонитовых частиц имеет ярко выраженные три пика в областях: 1)100-200; 2)800-1000 нм и 3)15 мкм. Усредненные значения интенсивности этих пиков составляют 12.4; 69.1 и 17.7%, соответственно.

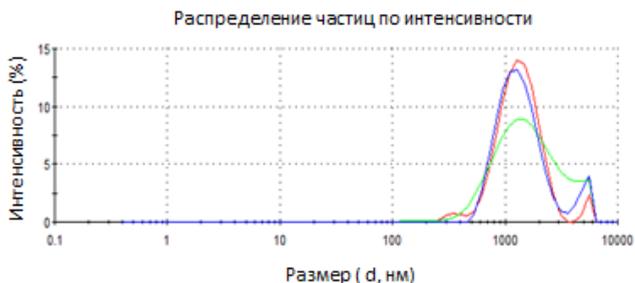


Рис. 2. Распределение частиц бентонита по размерам (0.2 г Ca(OH)<sub>2</sub> на 1 г бентонита).

При введении в бентонитовую суспензию извести в количестве 0.2 г на 1.0 г бентонита ( $K - 0.2$ ) интенсивность первого пика по отношению к основному пику РЧР составляет около 6% (рис. 2). Когда в исходной суспензии это отношение составляет около 20% (рис. 2), т.е. после введения в бентонитовую суспензию извести интенсивность пика мелких частиц уменьшается в 3 раза. При увеличении количества вводимой в суспензию гашеной извести в расчете 0.4 г на 1 г бентонита РЧР становится мономодальным и довольно узким (рис. 3).



Рис. 3. Распределение частиц бентонита по размерам (0.4 г Ca(OH)<sub>2</sub> на 1 г бентонита).

При сравнении РЧР, представленных на рис. 1-3, четко прослеживается, что при увеличении дозы извести флокулируют крупные и самые мелкие частицы. Резко сужается РЧР. Если у исходного образца РЧР составляет 50-20000 нм, то после введения в состав суспензии 0.2 г извести РЧР сужается и составляет 300-5000 нм. При увеличении дозы

известии до 0.4 г РЧР становится очень узким и составляет 900-2000 нм. При этом средний размер частиц – 1268, 1386 и 1436 нм, соответственно.

В заключение отметим, что по мере увеличения дозы гашеной известии при структурировании бентонитовой суспензии происходит уменьшение среднего размера и стандартного отклонения размеров частиц, а также уменьшается поверхностный заряд бентонитовых частиц, что обеспечивает структурирование по механизму нейтрализации поверхностного заряда. Показано, что с помощью  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  можно увеличить интервал минимального дозирования. Установлено также, что происходит сужение РЧР, и на этом фоне наблюдается снижение значений мутности.

## **ՆԱՆԳԱԾ ԿՐԻ ԱՉԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԵՆՏՈՆԻՏԱՅՅԻՆ ԿԱՍՈՒՅԹԻ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՅՆԱՅՄԱՆ ՎՐԱ**

**L. S. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ**

*Պղտորաչափական և Z-պոտենցիամետրիական եղանակներով ուսումնասիրվել է բենտոնիտային կավի կախույթի կառուցվածքայնացման վրա հանգած կրի ազդեցությունը: Որպես ուսումնասիրության առարկա կիրառվել է Սարիգյուղի (ՀՀ, Տավուշի մարզ) հանքի բենտոնիտային կավը: Ցույց է տրվել, որ հանգած կրի քանակության ավելացման հետ բենտոնիտային կախույթի կառուցվածքայնացման ժամանակ տեղի է ունենում մասնիկների միջին չափերի և դրանց բաշխման ստանդարտ շեղումների փոքրացում, ինչպես նաև նկատվում է կավային մասնիկների մակերևութային լիցքի արժեքների փոքրացում: Ենթադրվում է, որ լիցքի փոքրացումը նպաստում է մասնիկների կառուցվածքայնացմանը: Այս դեպքում նկատվում են նաև մասնիկների ըստ չափերի բաշխվածության նեղացում և կախույթի պղտորության աստիճանի նվազում:*

## **INFLUENCE OF SLAKED LIME ON THE BENTONITE SUSPENSION STRUCTURING**

**L. S. HAYRAPETYAN**

Yerevan State University

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

E-mail: lusinehayrapetyan@mail.ru

The influence of hydrated slaked lime on particle size distribution (PSD) in structuring of bentonite clay suspension has been investigated by turbidimetry and Z-potentiometry methods. Bentonite clay from Sarigyukh Tavush region (Armenia) deposits was used for the investigation.

With increasing the doses of slaked lime in structuring the bentonite suspension, the average size and standard deviation of the particle size, as well as the surface charge of bentonite particles are reduced. It was shown that by using  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  the minimum dosing interval could be increased. There is a narrowing of the particle size distribution and based on that a decrease in turbidity values takes place.

Reducing the value of the turbidity can be explained by a decrease in the standard deviation when increasing the dosage of slaked lime. This factor is prevalent in reducing

the average particle size. If the standard deviation is reduced by several times, the average particle size is reduced only by 20-30% of total values. As a result the decrease in the turbidity of the system takes place. Here it is important to mention the fact that first peak of PSD disappears when structuring bentonite suspension, which is caused by particles of colloidal size. The contribution of such particles to the turbidity of the total mass is very large, so a sharp decrease in turbidity (FTU from 3000 to 30-40 FTU) is noticed after the first portions of slaked lime addition.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Chen F.H.* Foundations on expansive soils. Elsevier Scientific Publishing Company, New York, 1975, p. 280.
- [2] *Bell F.G.* // Bulletin of the Association of Engineering Geologist, 1976, v.13(4), p.267.
- [3] *Cokca E.* // J.Geotechnical and Geoenvironmental Engineering ASCE, 2001, v. 127(7), p. 568.
- [4] *Kalkan E., Akbulut S.* // Engineering Geology, 2004, v. 73, p. 145.
- [5] *Nalbantoglu Z., Gucbilmez E.* // J.Arid Environments, 2001, p. 450.
- [6] *Bell F.G.* //Geology, 1996, v. 42, p. 223.
- [7] *Ruff C.G., Ho C.* Time-temperature strength – reaction product relationships in lime-bentonite-water mixtures. Station Project 576-S, 1965, p.55.
- [8] *Lyklema* // J. Fundamentals of Interface and Colloid Science, Academic Press, 1993, v. 1, p. 152.
- [9] *Sabah E., Aciksoz C.* // Physicochem. Probl. Miner. Process, 2012, v. 48(2), p.555.
- [10] *Ren W.* Master thesis. Applied Science Department of Chemical Engineering and Applied Chemistry University of Toronto, 2014.
- [11] *Foxall T., Peterson G.C, Rendall H.M., Smith A.L.* // Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions, 1970, v. 75(I), p. 1034.
- [12] *Thompson W.D., Pownall G.P.* // Journal of Colloids and Interface Science, 1989, v. 131, p. 74.

## ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.314.07

### NEW GENERATIONS OF OPTICALLY ACTIVE NON-PROTEINOGENIC $\alpha$ -AMINO ACIDS, SYNTHESIS AND STUDY

A. S. SAGHYAN<sup>a,b</sup>, A. F. MKRTCHYAN<sup>a,b</sup>, H. M. SIMONYAN<sup>a,b</sup>,  
N. A. HOVHANNISYAN<sup>a,b</sup>, A. M. HOVHANNISYAN<sup>a,b</sup>,  
P. LANGER<sup>c</sup> and Yu. N. BELOKON<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Scientific and Production Center “Armbiotechnology” of NAS RA  
14, Gyurjyan Str., 0056, Yerevan, Armenia

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

<sup>b</sup>Yerevan State University, Chair of Pharmacy

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

Fax: (374-60)710410

<sup>c</sup>Institute of Chemistry, University of Rostock

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

<sup>d</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, RAS (RF)

28, Vavilov Str., 119991, Moscow, RF

The latest discoveries in medicinal chemistry increase day by day with the use of unnatural  $\alpha$ -amino acids. As irreversible enzyme inhibitors non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids are widely used in the synthesis of drugs and other bioactive molecules, since the cleaving effect of proteases and other enzymes is notably weakened in the case of substrates of unnatural origin. Thus, inclusion of non-proteinogenic amino acids into the drugs structure results in essential prolongation of drugs effect [1]. Therefore, unnatural  $\alpha$ -amino acids are used in the synthesis of drugs of different action as important pharmacologically active aglycons. Thus, a strong antibiotic *Leucinostatin A*, having antitumor activity is comprised of three moieties of (*S*)- $\alpha$ -methylaminopropionic acid [2]; O-methyl-*L*-threonine is used for the synthesis of an important physiologically active peptide 3-O-methylthreonine-oxytocin [3];  $\beta$ -N-amino substituted derivatives of amino acid are part of *Tuberactinomycin* [4], *Bleomycin* [5], *Edeine* [6], *Capreomycin* [7], *A-19003* [8] antibiotics, etc.  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -amino acids of different structures are important components of physiologically active cyclic peptides (*Vancomycine*), and enzyme inhibitors [9].

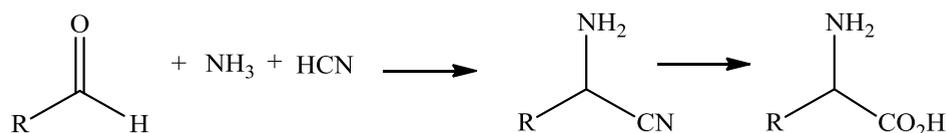
Thus, for example, *D*-allo-threonine is included into the composition of *Katanosins* [10] and *Accurninatum* [11] antibiotics; (+)-*Lactacystine* [12], and *Cyclosporin* [13] contain  $\beta$ -hydroxyleucine moiety. (*S*)-Substituted cysteine is used for the synthesis of physiologically active cysteine-containing peptides [14]. Inclusion of *D*-isoleucine into the antibiotic *Dactinomycin D* imparts to the drug anticarcinogenic activity [15]. Sympathomimetic drug N-carboxyphenylprolyllysine is part of the antihypertensive drug *Lysinopril* [16]; derivatives of *L*-lysine, *L*-oxyproline and *D*-phenylalanine are parts of anticancer drugs *Leuprolide* [17], *Octreotide* [18], *Tufts* [19]; (*S*)-2-methyl-3,4,5-trihydroxy-phenylalanine possesses antitumor activity [20], (*2S,4S*)-4-fluoroglutamic acid is an important component of antitumor drug *Methotrexat* [21], etc. (*S*)-substituted cysteines are used for the synthesis of cysteine-containing physiologically active peptides [22]. Non-proteinogenic aliphatic D-amino acids are applied as intermediates for the synthesis of many chiral drugs, for example, of antidiabetic drugs Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin and others [23].

Non-proteinogenic amino acids have also found their application in modern organic chemistry. They can be employed as chiral material for the synthesis of natural compounds and their biologically active analogs, as reagents or ligand-catalysts. In particular, synthetic non-proteinogenic amino acids are of great importance in peptide investigations, they are included into peptide structure to limit conformational flexibility of molecules. This results in enhancement of the stability to enzymes, improves pharmacodynamics and bioavailability [24]. The role of non-proteinogenic amino acids in protein engineering is very high. They are introduced into the structure of proteins to study the structure dependence of functional peculiarity of proteins [25].

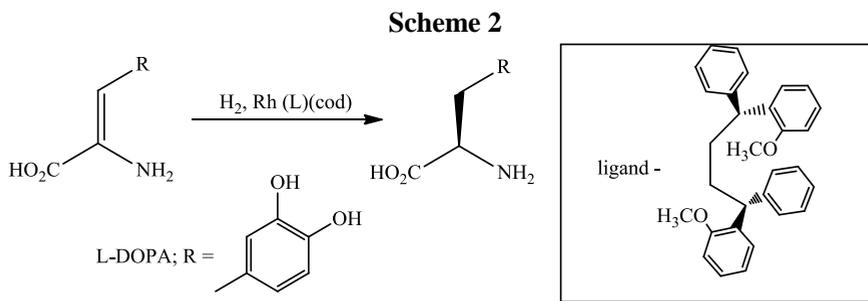
It should be noted that chiral unnatural amino acid is eligible for the use in the afore-mentioned spheres only as one enantiomerically enriched isomer. Though the microbiological methods for the synthesis and enzymatic cleavage of racemates are effective for the production of natural chiral  $\alpha$ -amino acids, they proved to be unsuccessful in the synthesis of non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids. Hence, the asymmetric methods for production of chiral biologically active molecules, in particular, of amino acids of non-proteinogenic origin are urgent and demanded today.

There are four main strategies for the production of chiral  $\alpha$ -amino acids [26]. The first strategy is selective addition of a carboxylic acid equivalent to the prochiral  $\alpha$ -carbon of an imine, as in the asymmetric Strecker reaction) (Scheme 1).

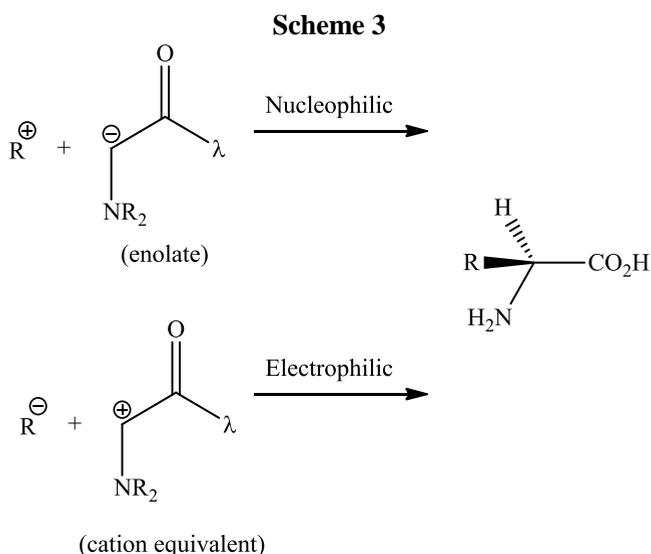
**Scheme 1**



The next one is asymmetric addition of hydrogen to  $\alpha$ -carbon of dihydroamino acids as in the case of Knowles Monsanto synthesis (Scheme 2).



The third is Corey-Link reaction, asymmetric addition of hydride to ketone: precursor of amino acid. A large number of glycine derivatives are used as precursors of electrophiles and nucleophiles followed by asymmetric addition of R-group to  $\alpha$ -carbon of the glycine moiety [27]. (Scheme 3).



There are also many other approaches for the synthesis of chiral  $\alpha$ -amino acids, e.g. electrophilic amination of enolates, nucleophilic amination of  $\alpha$ -substituted amino acids, enzymatic synthesis including enzymatic cleavage of racemates, etc. [28].

Despite a large number of efficient catalytic methods for the asymmetric synthesis of amino acids, the practical application of the existing methods is limited due to a number of important factors: the complexity of synthesis and expensive catalysts, use of toxic initial products (e.g. HCN, acetone cyanohydrin or trimethylsilylcyanide) in stoichiometric ratios limiting their applied usage in large-scale productions [29]. Besides, direct hydrolysis of optically active  $\alpha$ -aminonitriles can lead to impairment of the optical purity of target products [30].

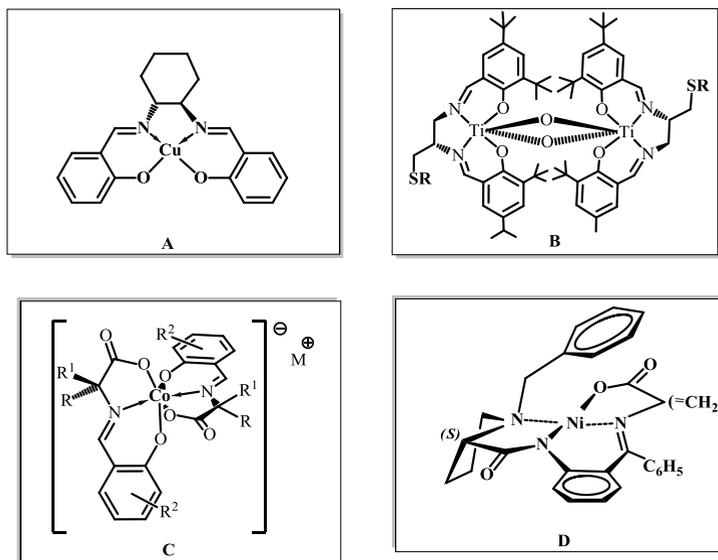
Thus, elaboration of more practical and applicable for the technology asymmetric methods for the synthesis of non-proteinogenic amino acids is still a topical and demanded task.

The direction of the asymmetric synthesis is successfully developing in research teams of the world-known scientists, such as M. Makoza [31], E. Carreira [32], K. Maruoka [33], M. Shibasaki [34], D. Seebach [35], U. Schollkopf [36], Yu. Belokon [37] and others who conduct the asymmetric synthesis of amino acids, amino alcohols, low molecular weight peptides and other chiral biologically active molecules using various chiral catalysts and auxiliaries.

In the present article we communicate the stoichiometric asymmetric synthesis of non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids with substituents of various origin in the side-chain based on the use of  $\text{Ni}^{\text{II}}$  complexes of the Schiff base of amino acids with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzyl-prolyl)aminobenzophenone (BPB).

Since 1985 the biomimetic direction of the asymmetric synthesis has been successfully developing in the SPC "Armbiotechnology" NAS RA and in the Department of Pharmacy of Yerevan State University.

Various chiral complexes of transition metal ions containing Schiff bases of amino acids and carbonyl compounds, studied in biomimetic transformation reactions of amino acids, were synthesized [1].



**Fig. 1. Chiral complexes of transition metals.**

The best results in both stereoselectivity and technological parameters were recorded in case of using square-planar  $\text{Ni}^{\text{II}}$  ion complexes with the Schiff base of amino acids (dehydroamino acids) and chiral auxiliary BPB (D) (complexes of Yu. Belokon) [38,39].

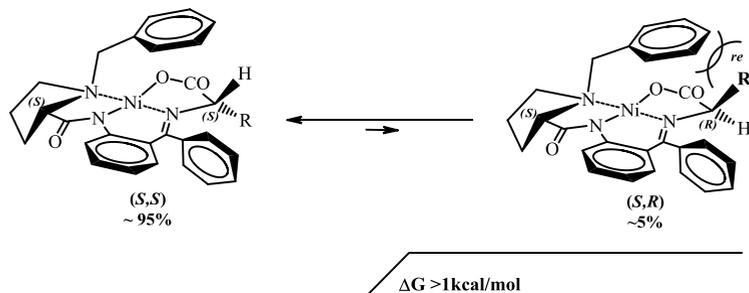
The first chiral auxiliaries – carbonyl derivatives of N-benzyl (S)-proline with 2-amino-benzaldehyde (BPBA), 2-aminoacetophenone (BPA) and 2-

aminobenzophenone (BPB) were obtained on the basis of the natural cyclic amino acid (*S*)-proline and studied in the asymmetric reactions of amino acids synthesis. The research has shown that in a series of Ni<sup>II</sup> complexes of the Schiff bases of amino acids and these carbonyl derivatives, complexes based on **BPB** chiral auxiliary have the highest enantioselectivity. Moreover, it was shown that in the absence of benzyl substitution in the pyrrolidone fragment irrespective of the size of the aldimine substituent (at the -C=N- bond) the enantioselectivity was equal to zero in conversion reactions of the amino acid moiety. However, in the case of *N*-benzylproline-containing chiral auxiliaries the stereoselectivity in synthesis of amino acids increases with the increase of substituents sizes at the aldimine carbon atom of complexes: *ee* is ~20% in case of 2-aminobenzaldehyde (*BPBA*), ~50% in case of 2-aminoacetophenone (*BPA*) and ~90% in case of 2-aminobenzophenone (*BPB*) ligands [1,40].

Complexes have a number of technological advantages:

- have the highest C $\alpha$ -H acidity of amino acid moieties and electrophilicity of the C=C bond of dehydroamino acid moieties providing quantitative procedure of the C-alkylation reaction;
- well soluble in organic solvents and practically insoluble in water solutions, thus facilitating the stages of isolation of the target and intermediate complexes from the reaction medium;
- easily destroyed in a medium of weak acids (~0.5N HCl) significantly simplifying isolation of the target amino acids from alkylated complexes;
- the main advantage of these complexes is high thermodynamic enantioselectivity.

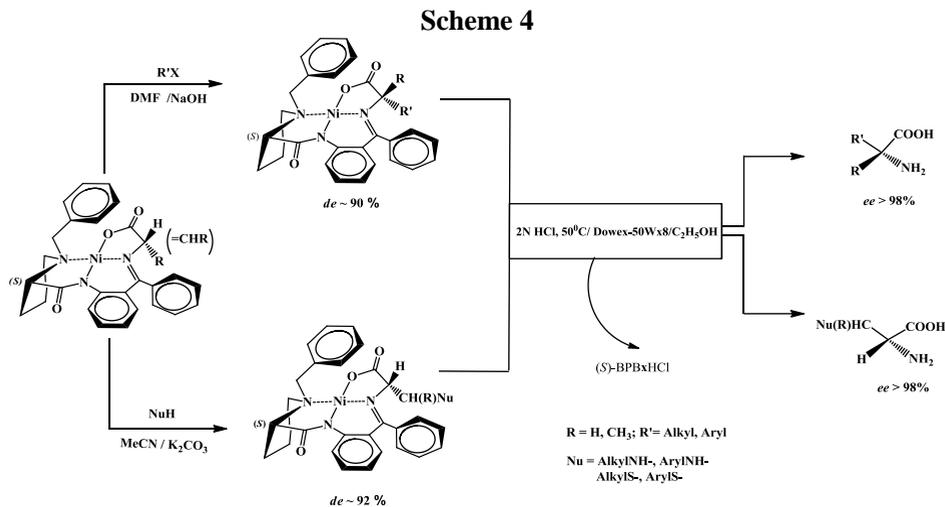
The difference between the energies of (*S,S*)- and (*S,R*)-diastereomers of these complexes is more than kcal/mol that is sufficient to reach high stereoselectivity. Thermodynamically less stable (*S,R*)-diastereomer gradually converts to a more stable (*S,S*)-diastereomer and in about 1 hour after start of the reaction, the excess of (*S,S*)-diastereomer exceeds 95% (Figure 2).



**Fig 2. Thermodynamic equilibrium between diastereomers.**

Using these complexes the efficient asymmetric synthesis of (*S*)- $\alpha$ -amino acids with various substituents in the side-chain radical was carried out. As initial amino acid synthons, Ni<sup>II</sup> complexes of the Schiff base of amino acids (glycine and

alanine) and dehydroamino acids (dehydroalanine and dehydroaminobutyric acid) with chiral (*S*)-BPB auxiliary were used. Amino acid complexes were employed in the reactions of electrophilic C-alkylation of the amino acid moiety with formation of  $\alpha$ -substituted  $\alpha$ -amino acids and dehydroamino acid complexes – in the reactions of nucleophilic Michael addition with formation of  $\beta$ -substituted  $\alpha$ -amino acids (see Scheme 4).

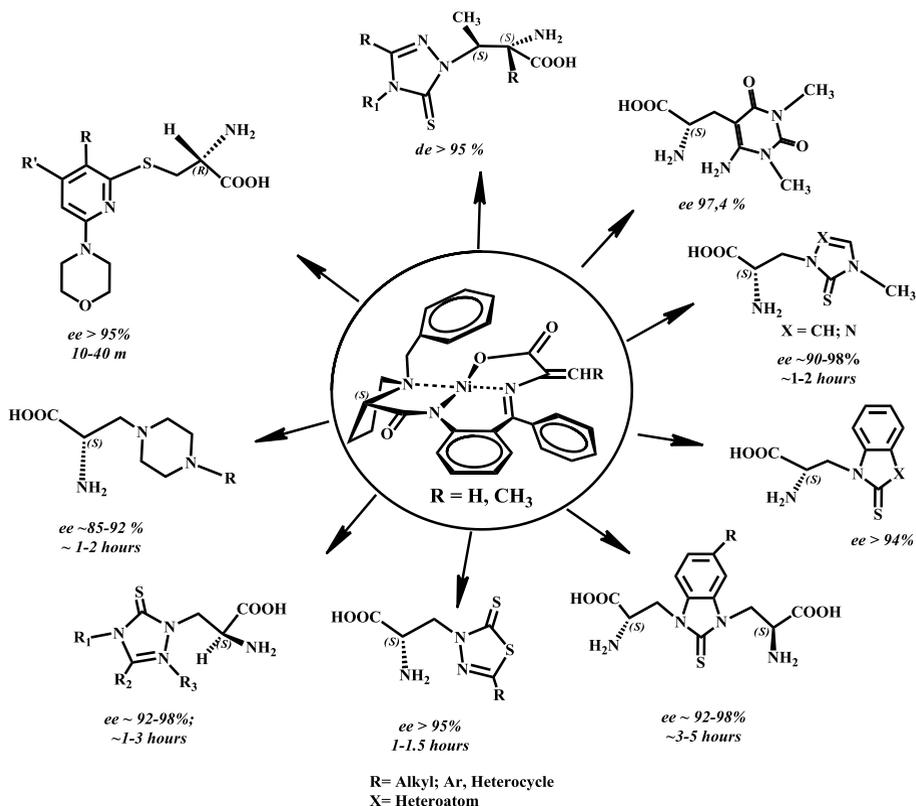


Various enantiomerically enriched  $\alpha$ - and  $\beta$ -substituted (*S*)- $\alpha$ -amino acids containing aliphatic and aromatic substituents of different structures have been synthesized by this Scheme. A total of about 80 new non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids not described in the literature have been synthesized.

According to the average data, the stereoselectivity of synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -substituted  $\alpha$ -amino acids makes up 90%.

Chiral  $Ni^{II}$  complexes of the Schiff bases of dehydroamino acids with BPB, having an active electrophilic C=C bond, prove to be suitable synthons to include heterocyclic groups into the side chain of amino acids. The asymmetric synthesis of a wide range of enantiomerically enriched heterocyclic substituted non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids of (*R*)- and (*S*)-absolute configuration was carried out through nucleophilic Michael addition of various heterocyclic amines and thiols to the dehydroamino acid moiety of these complexes followed by decomposition of diastereomeric mixtures of complexes of addition products and isolation of the target amino acids (Scheme 5).

### Scheme 5



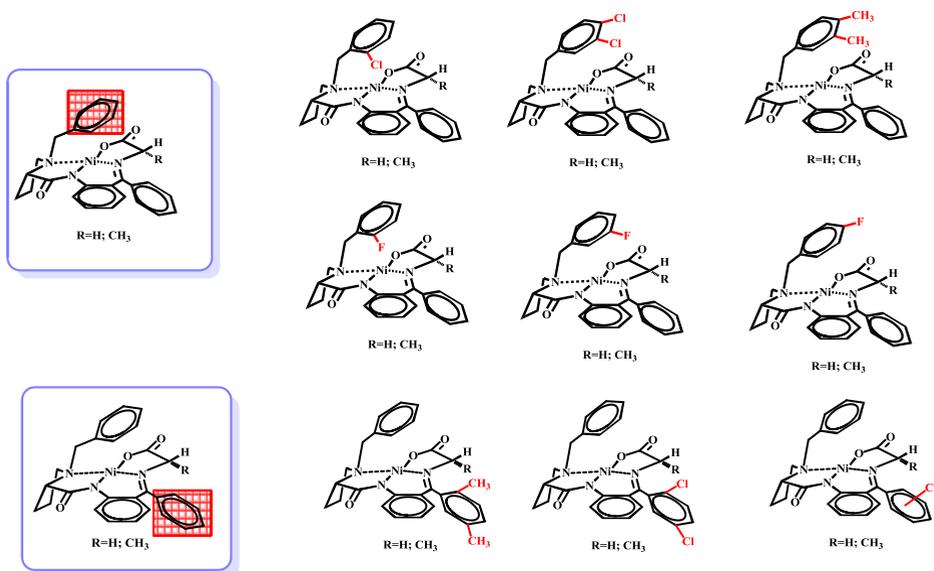
It should be noted that heterocyclic  $\alpha$ -amino acids are regarded as interesting objects for pharmaceutical research since they are alien for the body in both structure and nature of heteroatoms [41].

Under this universal Scheme we have succeeded to synthesize more than 50 new enantiomerically enriched non-proteinogenic amino acids containing various heterocyclic substituents in the side-chain radical. Furthermore, the developed strategy enables to include heterocyclic radicals of very different structures and nature into the structure of amino acids [42].

$\text{Ni}^{\text{II}}$  complexes of the Schiff base of amino acids and BPB are suitable precursors for setting up a small-scale production of optically active non-proteinogenic amino acids since 90% stereoselectivity and 1-2 hour duration for the asymmetric reactions are good technological parameters [43].

However, these factors are insufficient to use these complexes in producing isotope-labeled amino acids that are employed in PET diagnostics as radiotracers. The reason for this is the short half-life of isotopes. Thus, the time of half-life of isotopes  $^{18}\text{F}$  and  $^{11}\text{C}$  most frequently used in the composition of PET-radiopharm preparations is 109 and 29 min, respectively, while the time of asymmetric reactions for amino acids syntheses with use of  $\text{Ni}(\text{II})$  complexes with chiral auxiliary **BPB** is about 1-2 hours.

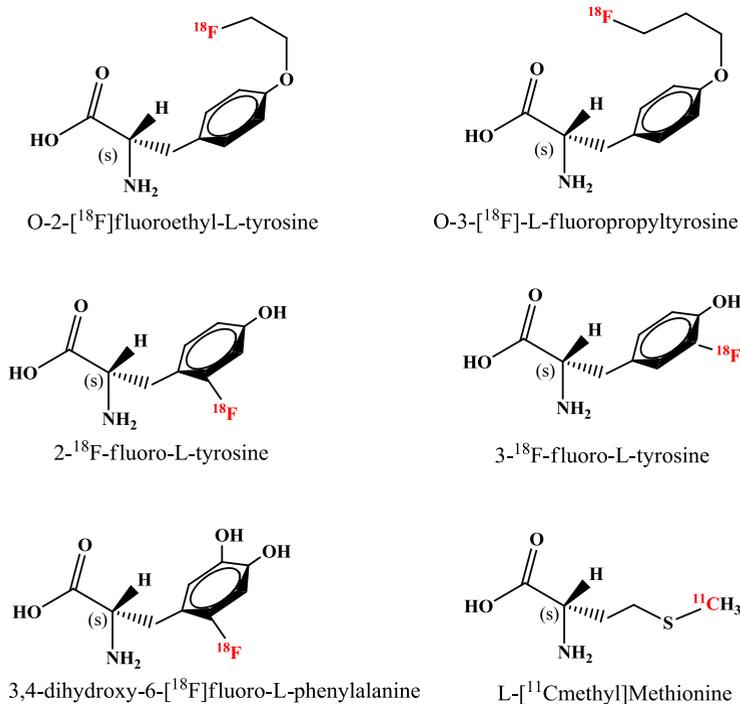
Hence, to obtain isotope-labeled amino acids, it is necessary to develop transient and highly selective techniques for the asymmetric synthesis of amino acids. To solve this problem, we modified complexes of Prof. Belokon by including additional substituents into the phenyl groups of N-benzylproline and aminobenzophenone moieties. For this, different modified Ni(II) complexes of Schiff base of amino acids containing electron-donating and electron-withdrawing substituents in these phenyl groups were synthesized (Figure 3) [1].



**Fig. 3 Structure of modified Ni<sup>II</sup> complexes.**

All these complexes were tested in the reactions of asymmetric synthesis of amino acids in both the reactions of electrophilic C-alkylation of amino acid complexes and in the reactions of nucleophilic addition of dehydroamino acid complexes. The best results in both stereoselectivity and duration of asymmetric reactions were obtained in case of using modified Ni<sup>II</sup> complexes of Schiff base of amino acids and dehydroamino acids containing chlorine or fluorine atom in position 2 of the phenyl group of N-benzylproline moiety; the enantiomeric excess of the main diastereomers of alkylated complexes made up 97% on average and the time of asymmetric reactions – 3-30 min [44].

Using these modified complexes, transient methods for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids into which various aliphatic and aromatic substituents are easily included have been later developed. This strategy is being successfully used in the Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences when synthesizing <sup>18</sup>F-labeled amino acids, particularly, (2-<sup>18</sup>F-fluoro-*L*-tyrosine (2-<sup>18</sup>F-FTYR), 3-<sup>18</sup>F-fluoro-*L*- $\alpha$ -methyl-tyrosine (3-<sup>18</sup>F-FAMT), O-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-*L*-tyrosine (<sup>18</sup>F-FET), 3,4-dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-*L*-phenyl-alanine (6-[<sup>18</sup>F]-*L*-DOPA) [45] (Figure 4).



**Fig. 4. PET radiotracers based on  $\alpha$ -amino acids.**

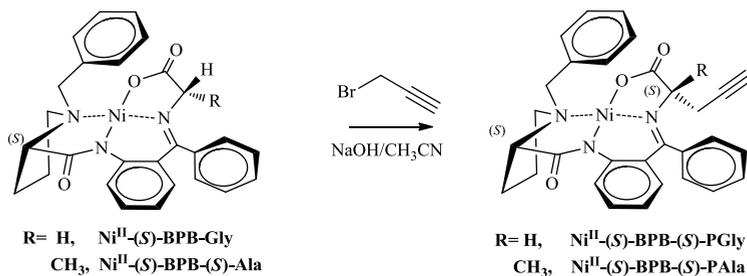
In recent years unsaturated  $\alpha$ -amino acids are of special interest in the pharmaceutical industry.

Amino acids with unsaturated bonds in the side-chain radical are interesting objects for the pharmaceutical research as they are active inhibitors of metalloproteases, Endophelium-converting enzymes and other enzymes. Specifically, acetylenic amino acids are in the spotlight of such well-known Companies as Procter and Gamble Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals and others.

It should be mentioned that the number of known unsaturated amino acids is limited. There are few natural acetylenic amino acids, isolated mainly from fungi, which have a capacity to inhibit enzymes. As to the synthetic analogs of unsaturated amino acids – the literature describes only a few of such amino acids, moreover in the form of inactive racemates [46].

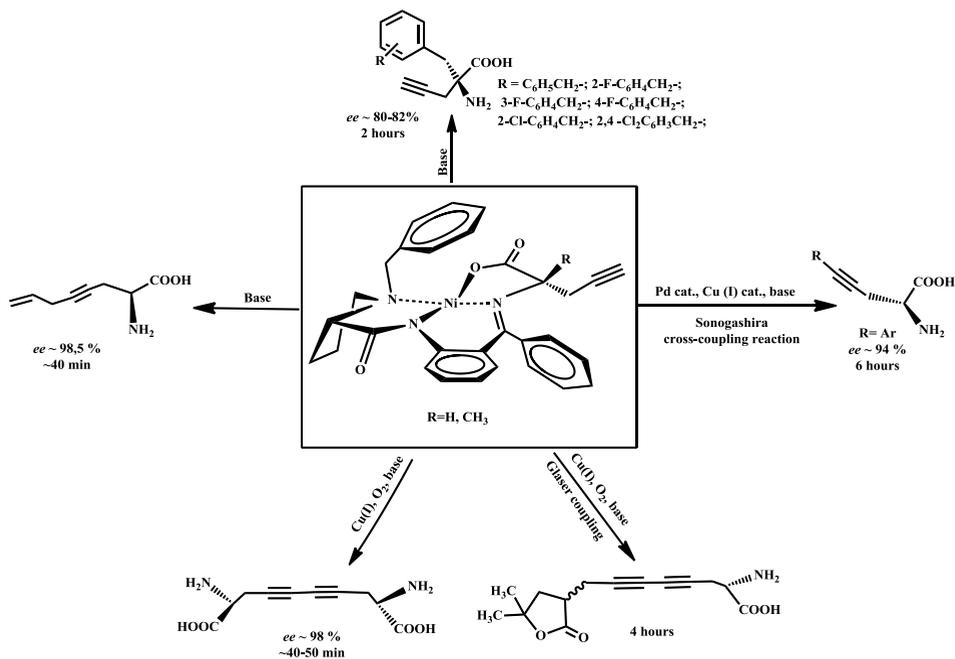
In this connection, we set the task to use the unique capacities of chiral Ni(II) complexes of Schiff bases of amino acids and BPB to include unsaturated bonds into the side group of the amino acid moiety. For this, the appropriate propargylglycine and propargylalanine complexes were synthesized by C-alkylation of the amino acid moiety from Ni(II) complexes of the Schiff base of glycine and BPB (Scheme 7).

### Scheme 7



Propargylglycine and propargylalanine complexes were investigated as the starting amino acid synthon to study other unsaturated  $\alpha$ -amino acids. Using coupling Sonogashira, Heck and Glaser reactions, different unsaturated amino acids, containing acetylene, allyl and other unsaturated groups in the side chain, were synthesized from propargylglycine and propargylalanine complexes. Dimeric amino acids containing acetylene groups as coupling links were also synthesized [47]. We also succeeded in synthesis of heterocyclic substituted amino acids containing acetylene bonds as a linking bridge (Scheme 8).

### Scheme 8



Thus, using the unique properties and enantio capacities of square-planar  $\text{Ni}^{\text{II}}$  complexes of Schiff base of amino acids and chiral carbonyl derivative of (S)-proline ((S)-BPB) more than 150 new enantiomerically pure non-proteinogenic (S)-

$\alpha$ -amino acids containing alkyl, propyl and unsaturated groups of very different structure in the side-chain radical have been synthesized.

Use of such amino acid complexes based on chiral derivative of (R)-proline [(R)-BPB] will enable to conduct the asymmetric synthesis of similar non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids of (*R*)-absolute configuration.

Chemical structures, absolute configurations, the degree of chemical and enantiomeric purity of the synthesized non-proteinogenic amino acids and their intermediate complexes were investigated and established by modern physicochemical methods of analysis (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, X-ray structural analysis, elemental analysis, chiral HPLC and GLC, IR, polarimetric measurements, etc.).

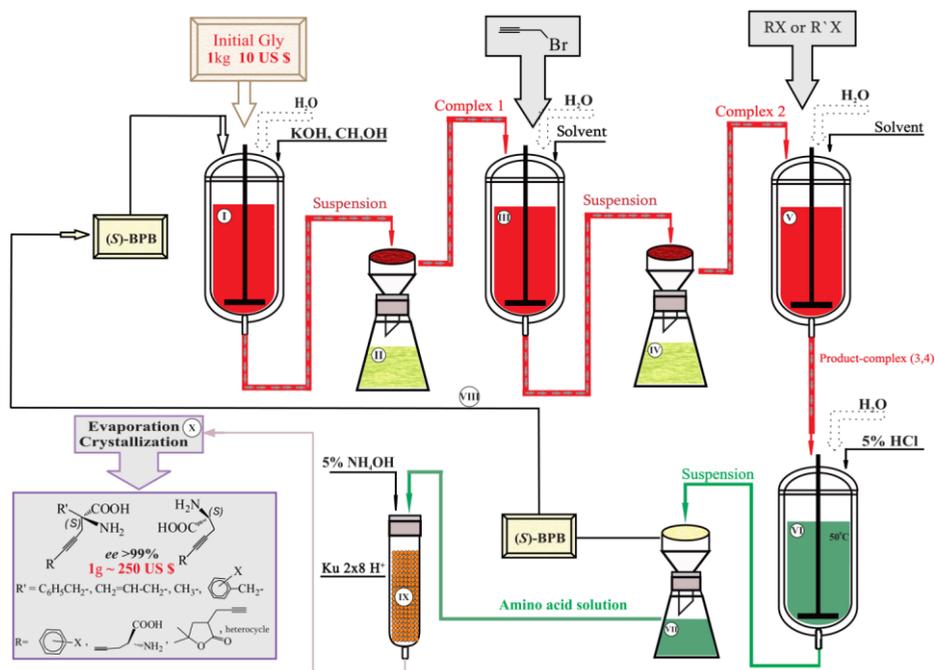
Specific data of synthesized compounds are not cited in this paper due to a large volume, however all analyses data unequivocally confirm chemical structure and absolute configuration, as well as high chemical and optical purity (ee>99%) of the synthesized amino acids.

Based on the obtained data an efficient technology for production of optically active non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids has been developed. It has the following technological advantages:

- The technology is universal and makes it possible to obtain different non-proteinogenic amino acids on one production line using the same starting complex.
- High stereoselectivity. *De* of the main diastereomer of the alkylation product practically for all reactions is 90% and higher. This allows to produce optically pure amino acid with more than 98-99% enantiomeric purity by one crystallization.
- Regeneration of chiral auxiliary. After each synthesis, the initial chiral auxiliary BPB regenerates with a quantitative chemical yield and complete retention of the starting optical activity. This allows to use it many times in the reactions of asymmetric synthesis of amino acids.
- **Profitability of the technology.** The technology enables to obtain expensive and important non-proteinogenic amino acids from available and cheap raw material - glycine and D,L-alanine that cost about 10 US dollars per 1 kg of the substance. And the average cost of the products - synthesized non-proteinogenic amino acids is 250 US dollars per 1 gram of the sample. By this price we realize our amino acids in the European market.

Using the developed methods a small-scale production of optically active non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids has been set up in the Scientific and Production Center “Armbiotechnology”.

The technological line on the example of production of  $\alpha$ -amino acids with unsaturated groups in the side-chain radical is presented in Figure 5.



I. Synthesis of  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-Gly complex (I); II. Filtration of complex I; III. Synthesis of  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-PGly (2); IV. Filtration of complex 2; V. Synthesis of  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-R-PGly (3) or  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-PGly-R' (4); VI. Decomposition of 3 or 4 complex; VII. Filtration of (S)-BPB; VIII. Regeneration of initial (S)-BPB; IX. Demineralization of the target amino acid; X. Evaporation of amino acid solution and crystallization.

**Fig. 5. Technological scheme for preparative production of optically active  $\alpha$ -amino acids.**

On this technological line various enantiomerically pure non-proteinogenic  $\alpha$ -amino acids realized in the European market – ACROS ORGANICS (Belgium), IRIS BIOTECH (Germany), etc. are regularly produced.

At the same time medico-biological studies of the synthesized new amino acids were conducted.

Screening of the synthesized amino acids and peptides based thereon identified compounds with a whole set of biological properties. Among compounds having antibacterial activity the following amino acids: (S)- $\beta$ -[4-allyl-3-(furan-2-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine, (S)- $\beta$ -[4-allyl-3-(2'-chlorophenyl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine and (S)- $\beta$ -[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine, as well as the following dipeptides: N-formyl-methionylalanyl-(S)- $\beta$ -[4-allyl-3-propyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine and N-formyl-(S)-methionyl-(S)- $\beta$ -[4-phenyl-3-propyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine can be mentioned. It is necessary to note that these compounds also inhibit growth of antibiotic-resistant strains of *E. coli* [48].

In the study of mutagenic/antimutagenic properties of compounds it is shown that tripeptides N-formyl-(S)-methionyl-glycyl-(S)- $\beta$ -[4-phenyl-3-propyl-5-thioxo-

1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine and (*S*)- $\beta$ -[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine and amino acid (*S*)- $\beta$ -[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine several times increase the frequency of spontaneous and *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrozoguanidine-induced mutations [49]. A number of compounds, such as (*S*)- $\beta$ -[4-allyl-3-butyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine, (*S*)- $\beta$ -[4-allyl-3-(3'-hydroxypropyl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine, (*S*)- $\beta$ -[4-propyl-3-isobutyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine and (*S*)-methoxy-5-nitrophenyl-alanine have the ability to reduce the frequency of NG-induced mutations, i.e. have antimutagenic properties [50].

Among new synthetic amino acids and peptides inhibitors of some enzymes including inhibitors of serine proteases and metalloproteases were revealed. Out of investigated compounds the strongest inhibitors of proteinase K proved to be *R*-, *S*-stereoisomers of allylglycine ( $IC_{50}$ = 5.36 mM,  $IC_{50}$ = 6.02 mM), (*2S,3R*)- $\beta$ -hydroxyleucine ( $IC_{50}$ = 3.21 mM) and (*2R,3S*)- $\beta$ -hydroxyleucine ( $IC_{50}$ = 3.43 mM), allo-*O*-ethylthreonine ( $IC_{50}$ = 3.86 mM), (*R*)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -phenylalanine ( $IC_{50}$ = 3.02 mM).

The strongest inhibiting effect on trypsin exhibited (*2R,3S*)- $\beta$ -hydroxyleucine ( $IC_{50}$ =1.9 mM) and (*2S,3R*)-hydroxyleucine ( $IC_{50}$ =1.1 mM), as well as dipeptides *N*-formylmethionyl-(*2S,3R*)- $\beta$ -hydroxyleucine ( $IC_{50}$ =0.1 mM), *N*-formylmethionyl-(*2R,3S*)-hydroxyleucine ( $IC_{50}$ =0.2 mM) and *N*-formylmethionyl-(*S*)-allylglycine ( $IC_{50}$ =3 mM) [50]. Furthermore, both stereoisomers of  $\beta$ -hydroxyleucine and *N*-formylmethionyl-(*S*)-allylglycine also have antibacterial properties.

Tripeptide alanyl-glycyl-(*S*)- $\beta$ -[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- $\alpha$ -alanine is collagenase inhibitor ( $IC_{50}$ = 0.11 mM). Kinetic studies showed that alanyl-glycyl-(*S*)- $\beta$ -[4-allyl-3-pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl] was a competing inhibitor [51]. (*S*)- $\beta$ -(*N*-enzylamino)alanine inhibits activity of bacterial aminotransferases.

*A part of this work was supported 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 and RFBR 15-53-05014 accordingly.*

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

## Experimental part

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a “Mercury-300 Varian” (300 MHz). Optical rotations were measured on “Perkin Elmer-341” polarimeter. All the reagents used were purchased from “Aldrich”. Enantiomeric purity of amino acids was determined by HPLC on the chiral phase, Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6.0  $\mu$ m 4.0 $\times$ 250 mm.

**General procedure for the synthesis of Ni<sup>II</sup> complexes of Schiff bases of amino acids with chiral auxiliaries.** A solution of 1 eq. *BPB*, 5 eq. of amino acid and 2 eq. of Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> $\times$ 6H<sub>2</sub>O in absolute MeOH was heated to 40 °C and a solution of 4 eq. KOH in MeOH was added and the whole was stirred at 50-60 °C for 2 h (in

case of obtaining glycine complex the reaction time is no more than 1 h). The reaction was monitored by TLC on SiO<sub>2</sub>, in the system CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3:1) following the disappearance of the spot of the initial **BPB**. Upon completion of the reaction, the mixture was neutralized with AcOH in 45 ml of water to pH 5-6. The precipitate was filtered off and the produced complex recrystallized from methanol.

**General procedure for the asymmetric addition of nucleophiles to the double C=C bond of the complex.** 1 eq. of the complex was dissolved in CH<sub>3</sub>CN and in the argon stream were added 2 eq. of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and 1.2 eq. of nucleophile. The addition reaction was monitored by TLC on SiO<sub>2</sub>, in the system of solvents CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (3:1). After establishment of a thermodynamic equilibrium between diastereoisomes, the reaction mixture was filtered, the K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> precipitate washed with chloroform and chloroform filtrate evaporated to dryness.

**General procedure for complex alkylation.** To 1 eq. of Ni<sup>II</sup>-(S)-BPB-S-PGly complex in DMF were added 3 eq. of finely ground NaOH, 3 eq. of alkylhalogenide. The reaction was monitored by TLC [SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOEt/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>/C<sub>7</sub>H<sub>16</sub> (1/1/1)] following the disappearance of traces of the initial complex. Upon completion of the reaction, the mixture was precipitated from water, filtered, the alkylation product crystallized from methanol.

**Decomposition of the complex and isolation of the target amino acid.** Dry precipitate of the complex was dissolved in CH<sub>3</sub>OH and slowly added to a solution of 6N HCl heated to 60°C. After disappearance of the typical for complexes red coloration, the solution was concentrated under vacuum, water added and the initial (S)-BPBxHCl filtered. From water layer the amino acid was demineralized by passing the solution through ion-exchange column with cationite Ku-2x8 in H<sup>+</sup> form, the resin was washed with 5% NH<sub>4</sub>OH. Eluate was concentrated under vacuum and the amino acid crystallized from aqua-alcohol solution.

**General procedure for determining enantiomeric yield of non-proteinogenic amino acid by HPLC analysis.**

In our work we used liquid chromatograph "Waters 2695 Separations Module" (USA) with ultraviolet detector "Waters 2487", separation column "Nautilus-E" 4.0 × 250 mm, 5 μm for enantiomers of non-proteinogenic amino acids. Separation of enantiomers of non-proteinogenic amino acids was carried out in isocratic elution mode, with 0.1 M aqua solution of NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O and CH<sub>3</sub>CN (80:20 rev./rev.) as a mobile phase, 0.5 ml/min flow rate, detection was carried out with 200 nm wavelength, column temperature -30°C, injection volume – 10 μl. Chemicals and eluents of "Sigma-Aldrich" with gradient grade > 99.9% were used for HPLC. 1 mg of the tested sample was dissolved in 1 ml of methanol in special test tubes for analysis, the sample was then inserted into a special section of chromatograph designated for the tested samples and analysis was carried out according to the developed procedure. The injection volume was 10 ml for each analysis. The results of analysis were reflected on the computer screen as a chromatogram and software enabled to automatically integrate the obtained peaks.

**ՆՈՐ ՍԵՐՆԴԻ ՕՊՏԻԿԱԳԵՍ ԱԿՏԻՎ ՈՉ ՄՊԻՏԱԿՈՒՅԱՅԻՆ  
α-ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐ, ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ**

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Վ. Մ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ, Ն. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ,  
Ա. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Պ. ԼԱՆԳԵՐ և ՅՈՒ. Ն. ԲԵԼՈԿՈՆ**

Ներկայացված Հոդվածը նվիրված է կողքային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալիչ-ներ պարունակող ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզին՝ Հիմնված  $Ni^{II}$ -ի Հետ ամինաթթուների և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի Հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների կիրառման վրա:

Սկսած 1985 թվականից ասիմետրիկ սինթեզի կենսամիմետիկ ուղղությունը Հաջողությամբ զարգացվում է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում և Երևանի պետական Համալսարանի դեղագիտություն ամբիոնում: Ստացվել են ամինաթթուների և կարբոնիլային միացությունների Շիֆի Հիմքեր պարունակող անցումային շարքի մետաղների գանազան քիրալային կոմպլեքսներ, որոնք որպես քիրալային կատալիզատորներ կամ օժանդակ ռեագենտներ Հետազոտվել են ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Սակայն ինչպես ստերեոսելեկտիվության, այնպես էլ ստեխիոլոգիական պարամետրերի առումով լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել  $Ni^{II}$ -ի Հետ ամինաթթուների կամ դեհիդրոամինաթթուների և BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի Հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների կիրառման դեպքում: Ամինաթթուների (գլիցինի և ալանինի) կոմպլեքսները կիրառվել են ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլային C-ալկիլման ռեակցիաներում՝ α-տեղակալված α-ամինաթթուների ստացման համար, իսկ դեհիդրոամինաթթուների կոմպլեքսները (դեհիդրոալանինի և դեհիդրոամինակարագաթթվի)՝ Միխայելի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներում՝ β-տեղակալված α-ամինաթթուների ստացման համար:

Հետազոտությունների արդյունքում Հաջողվել է սինթեզել կողքային ռադիկալում գանազան տեղակալիչներ պարունակող α- և β-տեղակալված α-ամինաթթուներ, որի դեպքում սինթեզի ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցում է 90%.

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ վերջին ժամանակներս դեղատաղիթյան ոլորտում հատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում չհազեցած α-ամինաթթուները, մենք մեր առջև խնդիր էինք դրել օգտագործել ամինաթթուների և BPB-ի Շիֆի Հիմքի քիրալային  $Ni^{II}$  կոմպլեքսների յուրահատկությունները ամինաթթվային մնացորդի կողքային ռադիկալում չհազեցած կապերի ներդրման համար: Այդ նպատակով  $Ni(II)$  կոմպլեքսի գլիցինային մնացորդի C-ալկիլման ճանապարհով ստացվել են Համապատասխան պրոպարգիլգլիցինային և պրոպարգիլալանինային կոմպլեքսներ, որոնք օգտագործվել են որպես ելային ամինաթթվային նախանյութ չհազեցած α-ամինաթթուների ստացման համար:

Սնտեզաչրայի, Հեկի և Գլայգերի ռեակցիաների կիրառմամբ պրոպարգիլգլիցինային և պրոպարգիլալանինային կոմպլեքսներից սինթեզվել են կողքային շղթայում ացետիլենային, ալիլային և այլ չհազեցած խմբեր պարունակող գանազան չհազեցած ամինաթթուների կոմպլեքսներ: Սինթեզվել են նաև դիմեր-ամինաթթուներ, որոնք որպես կապող օղակներ պարունակում են ացետիլենային խմբեր:

Այսպիսով, օգտագործելով ամինաթթուների և քիրալային (S)-պրոլինի կարբոնիլային ածանցյալի [(S)-BPB] Շիֆի Հիմքի առաջացրած  $Ni(II)$  Հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների յուրահատկությունները և էնանթիոհարավորությունները՝ սինթեզվել են կողքային ռադիկալում գանազան կառուցվածքի ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ օղակներ պարունակող ալիլի քան 150 նոր էնանթիոմերապես մաքուր ոչ սպիրտակուցային (S)-α-ամինաթթուներ:

Հարկ է նշել, որ օգտագործելով (R)-պրոլինի Հենքի վրա կառուցված ամինաթթվային կոմպլեքսներ, հնարավոր է սինթեզել նաև Համապատասխան (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուներ:

Ստացված տվյալների հիման վրա մշակվել է օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների արտադրության արդյունավետ տեխնոլոգիա:

Մշակված տեխնոլոգիան ներդրված է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոնի փորձարարական գծում և կազմակերպված է օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիրտակուցային  $\alpha$ -ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրություն:

Միաժամանակ իրականացվել են սինթեզված նոր միացությունների բժշկականաբանական հետազոտություններ: Սինթեզված ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների և դրանց հիմքի վրա ստեղծված պեպտիդների սկրինինգի արդյունքում բացահայտվել են այդ միացությունների մի շարք կենսաբանական հատկություններ: Ուժեղ հակամանրէային ակտիվությունը օժտված միացությունների շարքում առանձնացվել են (S)- $\beta$ -[4-ալիլ-3-(ֆուրան-2-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին, (S)- $\beta$ -[4-ալիլ-3-(2'-քլորֆենիլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին և (S)- $\beta$ -[4-ալիլ-3-(պիրիդին-3'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին ամինաթթուները, ինչպես նաև N-ֆորմիլ-(S)-մեթիոնիլ-(S)- $\beta$ -[4-ալիլ-3-պրոպիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին և ֆորմիլ-(S)-մեթիոնիլ-(S)- $\beta$ -[4-ֆենիլ-3-պրոպիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին դիպեպտիդները:

Միացությունների մոտագենային/հակամոտագենային հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ N-ֆորմիլ-(S)-մեթիոնիլպիլիլ-(S)- $\beta$ -[4-ֆենիլ-3-պրոպիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին և (S)- $\beta$ -[4-ալիլ-3-(պիրիդին-4'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին տրիպեպտիդները, ինչպես նաև (S)- $\beta$ -[4-ալիլ-3-(պիրիդին-4'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- $\alpha$ -ալանին ամինաթթուն մի քանի անգամ մեծացնում են ինքնաբուխ և ՆԳ (N-մեթիլ-N'-նիտրո-N-նիտրոզոզուանիդին) հարուցված մոտացիաների հաճախականությունը:

Սինթետիկ նոր ամինաթթուների և պեպտիդների շարքում հայտնաբերվել են նաև որոշ ֆերմենտների ինհիբիտորներ, ներառյալ սերինային պրոտեազների և մետաղապրոտեազների:

**Ներկայացված աշխարհանքը արժանացել է ճշգրիտ և բնական զիպու-թյունների ոլորտում Նայասրանի Նանրապետության 2015թ. Պերսիական մրցանակի:**

## НОВЫЕ ПОКОЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ НЕБЕЛКОВЫХ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ, СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ

А. С. САГИЯН, А. Ф. МКРТЧЯН, А. М. СИМОНЯН, Н. А. ОГАНЕСЯН,  
А. М. ОГАНЕСЯН, П. ЛАНГЕР и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

Данная статья посвящена стехиометрическому асимметрическому синтезу небелковых  $\alpha$ -аминокислот с различной природой заместителей в боковой цепи, основанному на использовании  $Ni^{II}$  комплексов основания Шиффа аминокислот с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB).

Начиная с 1985 г. биомиметическое направление асимметрического синтеза удачно развивается в НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА и на кафедре фармации Ереванского государственного университета. Были получены различные хиральные комплексы ионов переходных металлов с содержанием основания Шиффа аминокислот и карбонильных соединений, которые исследовались в асимметрических реакциях превращения аминокислот в качестве хиральных катализаторов или вспомога-

тельных реагентов. Однако наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по технологическим параметрам были зафиксированы в случае использования плоско-квадратных комплексов иона  $\text{Ni}^{\text{II}}$  с основанием Шиффа аминокислот или дегидроаминокислот и хирального вспомогательного реагента ВРВ. Комплексы аминокислот (глицина и аланина) использовались в реакциях электрофильного С-алкилирования аминокислотного остатка с образованием  $\alpha$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот, а комплексы дегидроаминокислот (дегидроаланина и дегидроаминомасляной кислоты) – в реакциях нуклеофильного присоединения по Михаэлю с образованием  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот.

В результате исследований удалось синтезировать различные  $\alpha$ - и  $\beta$ -замещенные  $\alpha$ -аминокислоты с содержанием заместителей в боковом радикале; стереоселективность синтеза при этом превышает 90%.

Анализ литературных данных показывает, что в последнее время в фарминдустрии особый интерес представляют ненасыщенные  $\alpha$ -аминокислоты, поэтому перед нами была поставлена задача использовать уникальные способности хиральных  $\text{Ni}(\text{II})$  комплексов основания Шиффа аминокислот и ВРВ для внедрения ненасыщенных связей в боковую группу аминокислотного остатка. Для этого путем С-алкилирования глицинового остатка  $\text{Ni}(\text{II})$  комплекса его основания Шиффа с ВРВ были получены соответствующие комплексы пропаргилглицина и пропаргилаланина, которые использовались в качестве исходного аминокислотного предшественника для получения ненасыщенных  $\alpha$ -аминокислот.

С использованием реакции Соногашира, Хека и Глайзера из комплексов пропаргилглицина и пропаргилаланина синтезировались предшественники различных ненасыщенных  $\alpha$ -аминокислот, содержащие ацетиленовые, алильные и другие ненасыщенные группы в боковой цепи. Были синтезированы также бис-аминокислоты, содержащие в качестве связывающего звена ацетиленовую группу.

Итого, с использованием уникальных свойств и энантиоспособности плоско-квадратных  $\text{Ni}(\text{II})$  комплексов основания Шиффа аминокислот и хирального карбонильного производного (*S*)-пролина [(*S*)-ВРВ] было синтезировано более 150 новых энантиомерно чистых небелковых (*S*)- $\alpha$ -аминокислот, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические группы разной природы в боковом радикале.

Следует отметить, что использование таких же аминокислотных комплексов на основе хирального производного (*R*)-пролина [(*R*)-ВРВ] позволит осуществить асимметрический синтез аналогичных небелковых  $\alpha$ -аминокислот (*R*)-абсолютной конфигурации.

На основании полученных данных была разработана эффективная технология производства оптически активных небелковых  $\alpha$ -аминокислот.

Разработанная технология внедрена на опытно-пилотной установке Научно-производственного центра «Армбиотехнология» и организовано малотоннажное производство оптически активных небелковых  $\alpha$ -аминокислот.

Одновременно проводились медико-биологические исследования синтезированных новых соединений. Скрининг синтезированных небелковых аминокислот и пептидов на их основе выявил соединения, об-

ладающие целым рядом биологических свойств. Среди соединений, проявляющих сильную антибактериальную активность, можно выделить, например, аминокислоты (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(фуран-2-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин, (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(2'-хлорофенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин и (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин, а также дипептиды N-формил-(S)-метионил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин и N-формил-(S)-метионил-(S)- $\beta$ -[4-фенил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин.

При исследовании мутагенных/антимутагенных свойств соединений было показано, что трипептиды N-формил-(S)-метионилглицил-(S)- $\beta$ -[4-фенил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин, (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин и аминокислота (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин также повышают частоту спонтанных и НГ (*N*-метил-*N'*-нитро-*N*-нитрозогуанидин) индуцированных мутаций в несколько раз.

Среди новых синтетических аминокислот и пептидов выявлены также ингибиторы некоторых ферментов, включая ингибиторы сериновых протеаз и металлопротеаз.

*Данной работе присуждена Государственная премия Республики Армения за 2015 год в области точных и естественных наук.*

#### REFERENCES

- [1] Сагиян А.С. Энантимерно чистые небелковые аминокислоты: способы получения. / Монография, 341 с., М., Наука, 2010, с. 451.
- [2] Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T. // Jour. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, p. 94.
- [3] Shiiro Y., Ahami S., Nakamori S. // Agr. and Biol. Chem., 1973, v. 37, p. 2053.
- [4] Yoshioka H., Akoi T., Goko H., Nakatsu K., Noda T., Sukakibara H., Take T., Nagata A., Abe J., Wakamiya T., Shiba T., Kaneko T. // Tetrahedron Letters, 1971, v.12, p. 2043.
- [5] Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A., Umezawa H. // J. Antibiot., 1972, v. 25, p. 755.
- [6] Hetinger T., Craig L. // Biochemistry, 1970, v. 9, p. 1224.
- [7] Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T. // J. Antibiot., 1976, v. 27, p. 1076.
- [8] Van Der Baan J., Barnik J., Bickelhaupt F. // J. Antibiot., 1983, v. 36, p. 784.
- [9] Amino acids, Peptides and Proteins; Special Periodical Reports // Chem. Soc., London, 1968-1995; v. 1-28.
- [10] Kato T., Hinoo H., Terui Y., Kikuchi J., Shoji J. // J. Antibiot., 1988, v. 41, p. 719.
- [11] Carr S.A., Block E., Costello C.E. // J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 2854.
- [12] Nagamitsu T., Sunazuka T., Tanaka H., Omura S., Sprengeler P.A. Smith A.B. // J. Am. Chem. Soc., 1996, v. 118, p. 3584.
- [13] Evans D. A., Weber A.E. // J. Am. Chem. Soc., 1986, v. 108, p. 6757
- [14] Bovarnick M.R. // J. Biol. Chem., 1943, v.148, p. 251.
- [15] Brockman H., Fortschr F. // Chem. Org. Naturst., 1960, p.18.
- [16] Spatola A.F. // Ann. Rep. Med. Chem., 1981, v. 16, p. 199.
- [17] Gaulet M.T. // Ann. Rep. Med. Chem., 1995, v. 30, p. 169.
- [18] Tulwiler G.F. // Ann. Rep. Med. Chem., 1983, v. 18, p.193.
- [19] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. // J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
- [20] Barrio J.R., Huang S.C., Phelps M.E. // Biochem. Pharmacol., 1997, v. 54, p. 341.

- [21] *Couturier O., Luxen A., Chatal J.F.* // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag., 2004, v. 31, p. 1182.
- [22] *Bovarnick M.R.* // J. Biol. Chem., 1943, v.148, p. 251.
- [23] *Jianjian Ji, Caiyou Chen, Jiayu Cai, Xinrui Wang, Kai Zhang, Liyang Shi, Hui Lv, Xumu Zhang* // Org. Biomol. Chem., 2015, v. 13, p. 7624
- [24] *Ma J. S.* // Chim. Oggi, 2003, v. 21, p. 65
- [25] *Aillard B., Robertson N.S., Baldwin A.R., Robins S., Jamieson A.G.* // Org. Biomol. Chem., 2014, v.12, p.8775.
- [26] *Williams R.M., Baldwin J.E., Magnus* // Vol. 7 of Organic Chemistry Series; P.D. (Eds.); Pergamon Press, Oxford 1989.
- [27] *Evans D.A., Weber A.E.* // J. Am. Chem. Soc. 1986, v. 108, p. 6757.
- [28] *Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer B., Keeler M., Strmer R., Zelinski T.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2004, v. 43, p. 788.
- [29] *Yang H., Eöng S., Lee H., Song C.* // Nature communications, v. 3, 2012, article number: 1212 DOI: 10.1038/ncomms2216.
- [30] *Banphavichit V., Mansawat W., Bhanthumnavin W.* // Tetrahedron, 2009, v. 65, p. 5849.
- [31] *Makoza M., Serafimova B.* // Rosz. Chem. 1965. v. 39. p. 123.
- [32] *Carreira E.M., Waser J.* // J. Am. Chem. Soc., 2004, v. 126, p. 5676
- [33] *Maruoka K., Ooi T.* //Chem. Rev., 2003. v. 36, p. 308
- [34] *Shibasaki M., Shibuguchi T., Fukuta Y., Akachi Y., Sekine A., Ohshima T.* // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 9539.
- [35] *Seebach D., Sting A., Hoffmann M.* // Angew. Chem. Intern. Ed., 1996. v. 35, p. 2708.
- [36] *Schollkopf U.* // Tetrahedron. 1983. v. 11, p.1799.
- [37] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I.* // Tetrahedron: Asymmetry. 1998, v. 9, p. 4249; *Belokon' Yu.N., North M., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Maleev V.I.* // Tetrahedron. 2001, v. 57, p. 2491; *Tararov V. I., Savel'eva T.F., Kuznecov N.Y.* // Ibid. 1997, v. 8. p.7983.
- [38] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov B.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, No17, p.5507.
- [39] *Белоконь Ю.Н., Сагиян А.С., Джамгарян С.М., Иванов А.С., Беликов В.М.* // Изв. АН СССР, сер.хим., 1988, № 7, с.1617.
- [40] *Казика А. И.* / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, Ленинград, 1987 г.; А.с. СССР № 1189859 // Белоконь Ю. Н., Малеев В.И., Беликов В.М., Рыжов М.Г., Казика А.И., Ваучский Ю.П.-Опубл. в Б.И., 1985, N41; А. А. Амбарцумян / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, Ереван, 2004 г.; Амбарцумян А. А., Сагиян А. С., Петросян А. А., Манасян Л. Л., Мкртчян Г. М., Аветисян А. А., Малеев В. И., Белоконь Ю. Н. // Ученые записки ЕГУ, 2004, т. 3, с. 75.
- [41] *Дангян В.Т., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Голумян Э.А., Оганесян Н.А., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагиян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 3, с. 430; *Дангян В.Т., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Голумян Э.А., Оганесян Н.А., Оганесян А.М., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагиян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, с. 491; *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Roviello G.N., Musumeci D., Roviello V.* // Amino Acids, 2014; v. 46, p. 2325; *Paloyan A.M., Stepanyan L.A., Hambardzumyan A.A., Halebyan Gh.P., Dadayan S.A., Saghyan A.S.* // Applied Biochemistry and Microbiology, 2013, v. 49, № 2, p. 106.
- [42] *Saghyan A.S., Mkrтчyan G.M., Dadayan A.S., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Mkrтчyan A.F., Mkrтчyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2013, v. 24, p. 229; *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Mkrтчyan A.F., Khachatryan L.V., Geolchanyan A.V., Samvelyan M.A., Ghochikyan T.V., Kelzhanova N., Saginayev A.T., Langer P.* // Z. Naturforsch. B, 2014, v. 69, p. 451; *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyanyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2012, v.23, p. 891; *Saghiyan A.S., Stepanyan L.A., Manasyan*

- L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Ajvazyan H.R., Panosyan H.A., Maleev V.I., Saveleva T.F.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, v. 21, p. 2638.
- [43] *Ստեփանյան Ս., Գալստյան Ս., Պողոսյան Ս.* // *ՀՀ Գիտություններ*, №2548 А, 2011; *Сагиян А.С., Степанян Л.А., Дадаян С.А., Геолчанян А.В., Паносян Г.А.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, № 3, с. 361; *Дадаян А.С., Дадаян С.А., Казарян С.Г., Погосян И.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, №2, с. 225.
- [44] *Saghyan A.S., Dadayan A.S., Dadayan S.A., Mkrtychyan A.F., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, v. 21, iss. 24, p. 2956.
- [45] *Krasikova R.N., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S., Mosevich I.K., Maleev V.I., Belokon' Yu.N., Savel'eva T.F., Sagiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan A.A.* // *Radiochemistry*, 2007, v. 49, №5, p. 512; *Krasikova R.N., Kuznetsova O.F., Orlovskaja V., Fedorova O.S., Maleev V.I., Belokon' Yu.N., Geolchanyan A., Saghyan A., Mu L., Ametamey S., Schibli R.* / *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, October 10-14, 2015, Hamburg, Germany, p. 288. *Федорова О.С., Орловская В.В., Кузнецова О.Ф., Белоконов Ю.Н., Малеев В.И., Му Л., Шибли Р., Аметамей С.Н., Геолчанян А., Сагиян А.С., Красикова Р.Н.* / «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» – «РАДИОФАРМА-2015» 17-19 июня 2015 г., г. Москва.
- [46] *Kaiser J., Kinderman S.S., Esseveldt B.C., Delft F. L., Schoemaker H.E., Blaauw R.H., Rutjes F.T.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2005, v. 3, p. 3435.
- [47] *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; *Сагиян А.С., Едоян Д.А., Мкртчян А.Ф., Овсепян Г.Ц., Цатурян А.О., Лангер П.* // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, №1, с. 67; *Сагиян А.С., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Мкртчян Г.М., Лангер П.* // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, №4, с. 588; *Pargart S., Petrosyan A., Ali Shah S., Adewale R., Ehlers P., 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.
- [48] *Melkumyan M., Avetisyan N., Oganезova G., Chitchyan M., Hovhannisyan A., Hovhannisyan N.* // *Proceedings of the Yerevan State University*, 2014, v. 3, p.35.
- [49] *Читчян М.Б., Саркисян А.С., Мелкумян М.А., Аветисян Н.С., Оганезова Г.Г., Оганесян А.М., Оганесян Н.А.* // *Биол. ж. Армении*, 2014, т. 1, v. 6, с. 26.
- [50] *Hovhannisyan N., Harutyunyan Sh., Hovhannisyan A., Hambardzumyan A., Chitchyan M., Melkumyan M., Oganезova G., Avetisyan N.* // *Amino Acids*, 2009, v.37, №3, p.531.
- [51] *Sargsyan A.S., Hovhannisyan N.A.* / *The 3rd International Scientific Conference on "Dialogous on Sciences"*. June 23-26, 2015, Yerevan, Armenia, p. 66.

**АНАЛОГИ АЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОЗИДОВ - КАРБОКСИ-,  
КАРБОКСИАЛКИЛ- И АЛКИЛСУЛЬФАНИЛПРОИЗВОДНЫЕ  
1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ**

**А. А. АРУТЮНЯН**

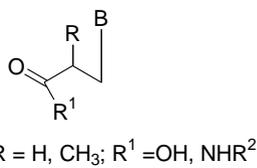
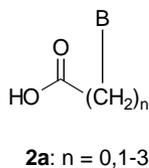
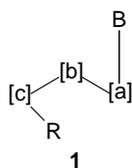
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатуян, 26  
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступило 21 XII 2015

Синтезированы замещенные 5-пиримидинилкарбоновые, уксусные и пропановые кислоты, а также алкилсульфанилэтилпроизводные 6-метилурацила и пиридо[1,2-а]пиримидина. Установлено, что замещенные 2-пропилсульфанил-5-пиримидинилпропановые кислоты с 5-метил-2-пиридином и *para*-толуидином реагируют по-разному, образуя замещенные 5-метил-2-пиридилпропанамиды и 2-(4-толуидино)-5-пиримидинилпропановые кислоты, соответственно.

Библ. ссылок 10.

Известно, что химически модифицированные природные основания нуклеиновых кислот и их нуклеозиды проявляют свойства антиметаболитов нуклеинового обмена и оказывают токсическое действие на клетки опухолей, простейших, бактерий, грибов, а ациклические нуклеозиды и их аналоги широко представлены в качестве наиболее перспективных препаратов с противовирусным действием [1,2]. Последние рассматриваются как антиметаболиты второго поколения, в которых остатки природных фураноз замещены гидроксильными, гидроксизетоксиметильными и фосфонометоксигруппами, как, например, в таких противовирусных препаратах, как ацикловир, ганцикловир, пенцикловир, цидофовир и др., схематично представленных в виде общей формулы 1.



**1, 2a,b:** B = пурины, пиримидины

**1:** [a] = O, CH<sub>2</sub>; [b] = O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CHCH<sub>2</sub>OH; [c] = O, CH<sub>2</sub>, CHOH, C(CH<sub>2</sub>OH)OCH<sub>2</sub>P(=O)(OH)<sub>2</sub>

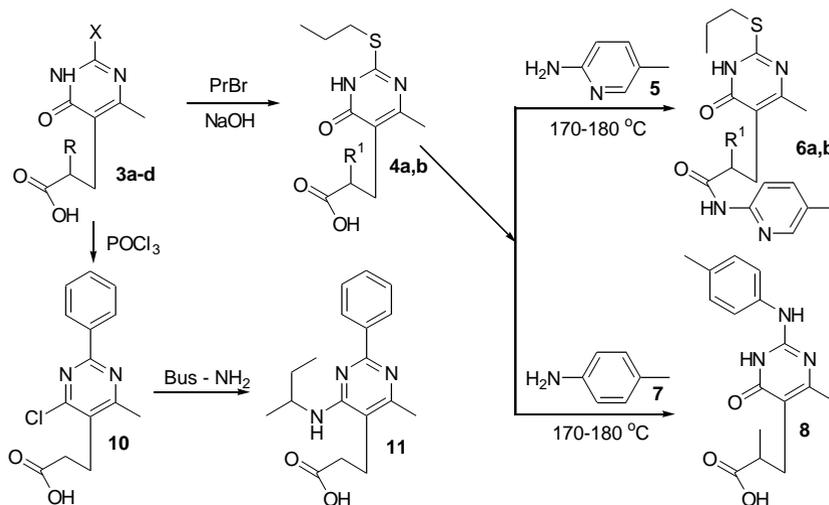
R = H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>P(=O)(OH)<sub>2</sub>

Очевидно, что алкильные и эфирные группы в ациклических нуклеозидах эффективно имитируют остаток рибозураноз и оказывают противовирусный эффект путем блокировки репликации вирусов, в связи с чем высказаны предположения о связи противовирусной активности названных нуклеозидов с межатомными расстояниями между гидроксильной группой в алкильной цепи их аналогов и атомами N<sup>1</sup> и N<sup>9</sup> пиримидинов и пуринов, соответственно [3].

Можно предположить, что замещенные пиримидинил-5-карбоновые кислоты (в том числе с карбоксильной группой в боковой цепи) могут рассматриваться как новый тип ациклических С-нуклеозидов, в которых вместо атомов кислорода в различных положениях алкильной цепи имеются карбонильные группы (схематические формулы **2a** и **2b**).

В качестве ациклических нуклеозидов могут выступать также производные с тиоэфирными группами, некоторые из которых нами были описаны ранее [4]. Исходя из вышеизложенного в качестве возможных ациклических нуклеозидов нами были синтезированы замещенные пиримидинил-5-карбоновые кислоты по схемам 1-3.

Схема 1



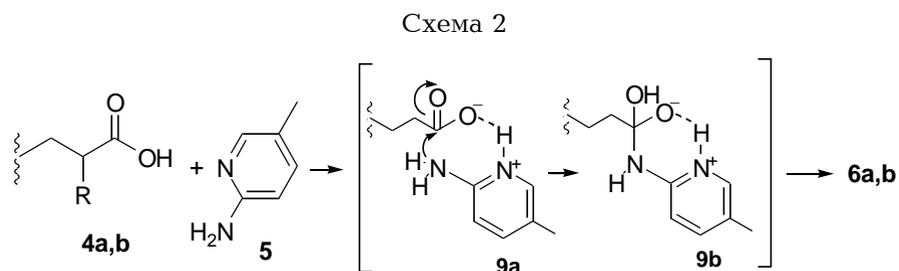
**3a-d:** X = SH, R = H (a), X = SH, R = Me (b), X = Ph, R = H (c), X = Ph, R = Me (d)

**4a,b; 6a,b:** R<sup>1</sup> = H (a), Me (b)

Алкилированием замещенных 2-тиоксо-5-пиримидинилпропановых кислот **3a,b** бромистым пропилом в щелочной среде получены 2-пропилсульфанилпроизводные **4a,b**, которые при нагревании с 5-метил-2-пиридином **5** образуют пиридил-2-пропанамиды **6a,b**, а с *para*-толуидином (**7**) – 2-(4-толуидино)пиримидинил-5-пропановую кислоту **8**. Описываемая реакция заслуживает несколько более подробного рассмотрения, поскольку в идентичных экспериментальных условиях амины **5** и **7** ведут себя по-разному.

Ранее нами были получены амиды 2-фенилзамещенных пиримидинил-5-пропановых кислот взаимодействием соединений **3c,d** с 2-пиридином и *para*-толуидином в полифосфорной кислоте (ПФК) [5]. Отметим, что в кислотах **4a,b** имеются три электрофильных центра, по которым может иметь место атака аминогруппы: по положениям 2 и 4 пиридинового кольца и карбоксильной группе. Взаимодействие кислот **4a,b** с 5-метил-2-пиридином **5** протекает хемоселективно по карбоксильной группе, приводя к образованию амидов **6a,b**, в то время как с *para*-толуидином образуется продукт нуклеофильного замещения пропилсульфанильной группы – соединение **8**.

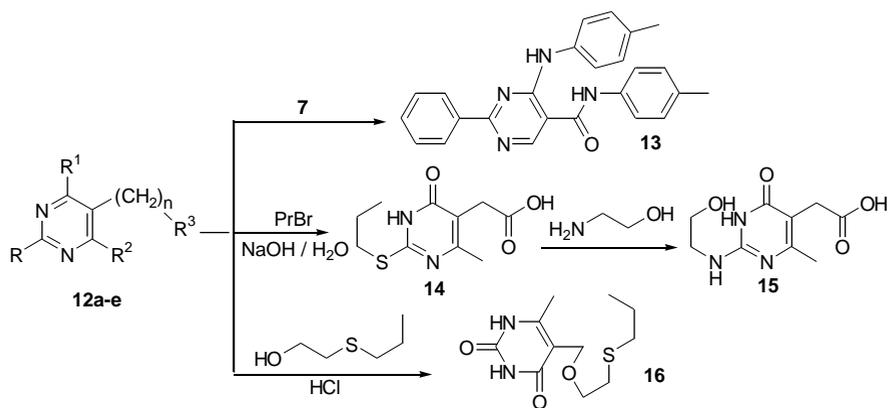
Амидирование карбоновых кислот **4a,b** 5-метил-2-пиридином **5** представляется нам протекающим через промежуточные внутренние соли с **9a,b**, из которых далее получают соединения **6a,b** по схеме 2.



В случае же *para*-толуидина реализуется другое направление реакции, о котором упоминалось выше. Взаимодействием 4-хлорпиримидинил-5-пропановой кислоты **10** [6] с избытком *втор*-бутиламина получена только замещенная 4-*втор*-бутиламинопиримидинил-5-пропановая кислота **11**.

Нами синтезированы также новые производные замещенных пиримидинил-5-карбоновой и пиримидинил-5-уксусных кислот, представленные на схеме 3.

Схема 3



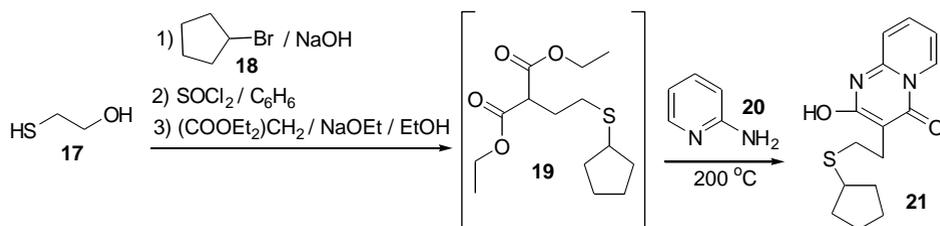
**12a-e:** R = Ph, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = COOH, n = 0 (**a**), R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = COOH, n = 1 (**b**),  
 R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = COOBu, n = 1 (**c**), R = SH, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = COOH, n = 1 (**d**),  
 R = R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = OH, n = 1 (**e**).

Показано, что 2-фенил-4-хлор-5-пиримидинкарбоновая кислота **12a** [7] при кипячении с *para*-толуидином **7** в диоксане легко образует 4-метилфениламид 2-фенил-4-*n*-толуидинопиримидин-5-карбоновой кислоты **13**.

Нами синтезированы замещенная 5-пиримидинилуксусная кислота **12b** и ее бутиловый эфир **12c**, 2-пропилсульфанил-5-пиримидинилуксусная кислота **14**, 2-(2-гидроксиэтиламино)-5-пиримидинилуксусная кислота **15** и замещенный 5-(2-пропилсульфанилэтоксиметил)-6-метилпиримидин **16**.

Осуществлен также синтез нового производного пиридо[1,2-а]пиримидина исходя из 2-сульфанил-1-этанола **17**, причем, ввиду крайне неприятного запаха промежуточных жидких продуктов, синтез целевого соединения проведен без их выделения и очистки по схеме 4.

Схема 4



Алкилированием тиола **17** 1-бромциклопентаном **18** получен 2-циклопентилсульфанил-1-этанол, который после хлорирования введен во взаимодействие с малоновым эфиром, после чего замещенный малоновый эфир **19** нагреванием с 2-пиридинамином **20** образует замещенный пиридо[1,2-а]пиримидин **21**.

Соединения с асимметрическим атомом углерода получены в виде рацематов.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках марки "Silufol UV-254" в системе этанол – дихлорэтан (1:10), проявитель – пары йода.

**2-Пропилсульфанилпиримидинил-5-пропановые кислоты 4a,b.** К раствору 0.01 моля 2-тиоксокислот **3a,b** в растворе 0.8 г (0.02 моля) NaOH в смеси 30 мл воды и 3 мл диоксана добавляют 1.35 г (0.011 моля) бромистого пропила, смесь кипятят 8 ч с обратным холодильником и оставляют на ночь. Раствор подкисляют АСОН до рН 6, оставляют на холоде, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из 60% диоксана.

**3-(4-Метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановая кислота (4a)** получена взаимодействием кислоты **3a**. Выход 2.0 г (78.1%), т. пл. 164-166°C, R<sub>f</sub> 0.56. Найдено, %: С 51.27; Н 8.40; N 10.78; S 12.38. С<sub>11</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 51.55; Н 8.29; N 10.93; S 12.51. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1694 (СО), 1642 (С=C–C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д., Гц: 1.02 (т, 3H, J = 7.3, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 1.64-1.76 (м, 2H, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 2.25 (с, 3H, 4-СН<sub>3</sub>), 2.30-2.37 (м, 2H, СН<sub>2</sub>, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО), 2.56-2.63 (м, 2H, СН<sub>2</sub>, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО), 3.05 (т, 2H, J = 7.1, SCH<sub>2</sub>), 12.00 (2H, ш, NH, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.0 (СН<sub>3</sub>), 21.0, 21.0, 22.1, 31.3, 31.9, 39.2, 39.5, 39.8, 66.2, 95.6, 117.6, 156.9, 158.8, 162.4, 173.5 (СО).

**2-Метил-3-(4-метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановая кислота (4b)** получена взаимодействием кислоты **3b**. Выход 2.1 г (76.6%), т. пл. 162-164°C, R<sub>f</sub> 0.53. Найдено, %: С 53.55; Н 6.84; N 10.52; S 11.70. С<sub>12</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.71; Н 6.71; N 10.36; S 11.86. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1815, 1706 (СО), 1639 (С=C–C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д., Гц: 1.03 (т, 3H, J = 7.3, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 1.09 (д, 3H, J = 6.6, СНСН<sub>3</sub>), 1.64-1.77 (м, 2H, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 2.23 (с, 3H, 4-СН<sub>3</sub>), 2.37-2.47 (м, 1H, СНСН<sub>3</sub>), 2.59-2.70 (м, 2H, СН<sub>2</sub>СН), 3.06 (т, 2H, J = 7.0, SCH<sub>2</sub>), 11.97 (ш, 2H, NH, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.0 (СН<sub>3</sub>), 16.5 (СНСН<sub>3</sub>), 21.2, 22.0, 29.2, 31.2, 37.3 (СН), 40.1, 116.8, 156.9, 159.3, 162.5, 176.7 (СО).

**Общая методика получения 2-пиридиламидов 6a,b и 2-толуидинопроизводного 8.** Смесь 0.01 моля 2-пропилсульфанилпропановых кислот **4a,b** и 0.011 моля 5-метил-2-пиридинамина **5** или пара-толуидина **7** нагревают на

бане Вуда 3 ч при 170-180°C, холодный плавл обрабатывают этанолом, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из ДМФА.

**N1-(5-Метил-2-пиридил)-3-(4-метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропанами́д (6a)** получен из 2-пропилсульфанилпиримидина **4a**. Выход 2.4 г (68.6%), т. пл. 248-250°C (ДМФА),  $R_f$  0.55. Найдено, %: С 58.75; Н 6.51; N 16.38; S 9.17.  $C_{17}H_{22}N_4O_2S$ . Вычислено, %: С 58.94; Н 6.40; N 16.17; S 9.25. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3190 (NH), 1694 (CO), 1651 (C=C-N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $G\zeta$ : 1.02 (т, 3H,  $J = 7.3$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.64-1.77 (м, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.27 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.28 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.48-2.54 (м, 2H,  $CH_2$ ), 2.65-2.71 (м, 2H,  $CH_2$ ), 3.06 (т, 2H,  $J = 7.2$ ,  $SCH_2$ ), 7.45 (дд, 1H,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 2.4$ , H-4,  $C_5H_3N$ ), 8.00-8.10 (м, 2H, H-3,6,  $C_5H_3N$ ), 10.17 (с, 1H,  $CH_2CONH$ ), 12.14 (1H, ш.с, NH).

**N1-(5-Метил-2-пиридил)-2-метил-3-(4-метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропанами́д (6b)** получен из 2-пропилсульфанилпиримидина **4b**. Выход 2.6 г (73.2%), т. пл. 230-232°C (ДМФА),  $R_f$  0.61. Найдено, %: С 16.05; Н 6.55; N 15.30; S 8.70.  $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ . Вычислено, %: С 59.98; Н 6.71; N 15.54; S 8.89. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3190, 3160 (NH), 1694 (CO), 1651 (C=C-N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $G\zeta$ : 1.01 (т, 3H,  $J = 7.3$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.16 (д, 3H,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$ ), 1.69 (ск, 2H,  $J = 7.3$ ,  $CH_2CH_3$ ), 2.24 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.28 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.49 (дд, 1H,  $J_1 = 13.3$ ,  $J_2 = 6.5$ ,  $CH_2$ ), 2.68 (дд, 1H,  $J_1 = 13.3$ ,  $J_2 = 7.4$ ,  $CH_2$ ), 2.85-3.00 (м, 1H, CH), 3.00-3.10 (м, 2H,  $SCH_2$ ), 7.45 (дд, 1H, H-4,  $C_5H_3N$ ), 8.00-8.10 (м, 2H, H-3,6,  $C_5H_3N$ ), 10.03 (1H, уш.с,  $CHCONH$ ), 12.36 (1H, ш.с, NH).

**2-Метил-3-[4-метил-6-оксо-2-(4-толуидино)-1,6-дигидро-5-пиримидинил]пропановая кислота (8)** получена из 2-пропилсульфанилпиримидина **4b** и *para*-толуидина **7**. Выход 2.4 г (79.7%), т.пл. 248-250°C (ДМФА),  $R_f$  0.35. Найдено, %: С 63.65; Н 6.52; N 13.75.  $C_{16}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 63.77; Н 6.35; N 13.94. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3312 (NH), 1735 (CO), 1658 (C=C-N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ /  $CCl_4$  : 1/3),  $\delta$ , м. д.,  $G\zeta$ : 1.09 (д, 3H,  $J = 6.5$ ,  $CHCH_3$ ), 2.21 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.29 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.44 (дд, 1H,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 5.6$ ,  $HCH-CH$ ), 2.58-2.72 (м, 2H,  $HCH-CH$ ), 6.99-7.04 (м, 2H) и 7.44-7.49 (м, 2H,  $C_6H_4$ ), 8.26 (ш, 1H, NH), 10.87 (ш, 2H, NH, OH).

**3-[4-втор-Бутиламино)-6-метил-2-фенил-5-пиримидинил]пропановая кислота (11)**. Раствор 1.0 г (0.0036 моля) 4-хлорпроизводного **10** и 1.0 г (0.014 моля) втор-бутиламина в 15 мл этанола нагревают в автоклаве 6 ч при 160-170°C, содержимое упаривают досуха и обрабатывают 20 мл воды, оставляют на холоду 2 ч и отфильтровывают продукт. Выход 0.82 г (72.5 %), т. пл. 290-292°C (бутилацетат),  $R_f$  0.62. Найдено, %: С 68.78; Н 7.56; N 13.20.  $C_{18}H_{23}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 68.99; Н 7.40; N 13.41. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3293 (NH), 1652 (CO), 1644 (C=C-N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ /  $CCl_4$  : 1/3),  $\delta$ , м. д.,  $G\zeta$ : 0.85 (т, 3H,  $J = 7.4$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.04 (д, 3H,  $J = 6.6$ ,  $CHCH_3$ ), 1.31-1.47 (м, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.25 (т, 2H,  $J = 7.7$ ,  $CH_2$ ), 2.37 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.70 (т, 2H,  $J = 7.7$ ,  $CH_2$ ), 3.62-3.76 (м, 1H, CH),

7.25 (д, 1H,  $J = 8.0$ , NH), 7.38-7.49 (м, 3H,  $C_6H_5$ ), 8.10-8.20 (м, 2H,  $C_6H_5$ ), 12.41 (ш.с, 1H, OH).

**2-(2-Бензил-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)уксусная кислота (12b).** К раствору 0.69 г (0.03 моля) металлического натрия в 70 мл абсолютного этанола добавляют 1.74 г (0.01 моля) гидрохлорида фенол-ацетамидина, 2.46 г (0.01 моля) триэтилового эфира 1,1,2-этантрикарбонной кислоты [8] и смесь кипятят с обратным холодильником 8 ч. Упаривают досуха этанол, к остатку прибавляют 50 мл воды, 0.4 г (0.01 моля) NaOH, раствор кипятят 3 ч с обратным холодильником, подкисляют HCl до pH 5 и оставляют при комнатной температуре. Выпавший через 5-6 дней осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.1 г (42.3%), т. пл. 281-283°C (диоксан – вода),  $R_f$  0.23. Найдено, %: C 58.5; H 4.65; N 10.58.  $C_{13}H_{12}N_2O_4$ . Вычислено, %: C 60.0; H 4.65; N 10.76. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2540 (OH), 1900, 1725 (CO), 1633 (C=C=N).

**Бутил 2-(2-бензил-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)ацетат (12c).** Смесь 1.3 г (0.005 моля) кислоты **12b** и 2 капель  $H_2SO_4$  в 40 мл бутилового спирта кипятят 8 ч с обратным холодильником, отгоняют большую часть бутанола, остаток выливают в раствор 1 г тригидрата ацетата натрия в 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.1 г (69.6%), т. пл. 208-210°C (диоксан-вода),  $R_f$  0.80. Найдено, %: C 65.72; H 6.50; N 8.65.  $C_{17}H_{20}N_2O_4$ . Вычислено, %: C 64.54; H 6.37; N 8.86. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1900, 1734 (CO), 1630 (C=C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 0.93 (с, 3H,  $J = 7.3$ ,  $CH_3$ ), 1.31-1.43 (м, 2H,  $\underline{CH_2}CH_3$ ), 1.53-1.63 (м, 2H,  $OCH_2\underline{CH_2}$ ), 3.20 (с, 2H,  $CH_2CO$ ), 3.81 (с, 2H,  $\underline{CH_2}C_6H_5$ ), 3.99 (к, 2H,  $J = 6.6$ ,  $OCH_2$ ), 7.17-7.37 (м, 5H,  $C_6H_5$ ), 11.70 (ш.с, 2H, OH).

**N5-(4-Метилфенил)-2-фенил-4-(4-толуидино)-5-пиримидинкарбоксамид (13).** Смесь 1.0 г (0.0043 моля) 4-хлорпиримидина **12a** и 1.36 г (0.013 моля) пара-толуидина в 15 мл диоксана кипятят 8 ч и оставляют на ночь. Отфильтрованный осадок промывают 20 мл воды и высушивают. Выход продукта в виде порошка желто-зеленого цвета 1.2 г (71.4 %), т. пл. 252-254 °C (DMFA),  $R_f$  0.57. Найдено, %: C 76.30; H 5.49; N 14.37.  $C_{25}H_{22}N_4O$ . Вычислено, %: C 76.12; H 5.62; N 14.20. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3298 (NH), 1675 (CO), 1639 (C=C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ /  $CCl_4$  : 1/3),  $\delta$ , м. д.: 2.36 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.38 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.09-7.14 (м, 2H,  $C_6H_4$ ), 7.16-7.21 (м, 2H,  $C_6H_4$ ), 7.42-7.50 (м, 3H, H-3,4,5, 2- $C_6H_5$ ), 7.61-7.71 (м, 4H,  $C_6H_5$ ), 8.40-8.46 (м, H-2,6, 2- $C_6H_5$ ), 9.09 (с, 1H, H-6), 10.23 (с, 1H, NH), 10.94 (с, 1H, NH).

**2-(4-Метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)уксусная кислота (14).** К раствору 2.0 г (0.01 моля) замещенной 2-тиоксо-5-пиримидинилуксусной кислоты **12d** [9] и 0.8 г (0.02 моля) NaOH в 70 мл воды и 2 мл диоксана прибавляют 1.35 г (0.011 моля) 1-бромпропана и смесь кипятят 12 ч с обратным холодильником. После подкисления

АСОН до рН 6 и стояния на холоде выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.9 г (78.5%), т. пл. 229-231°C (диоксан-вода),  $R_f$  0.36. Найдено, %: С 49.63; Н 5.71; N 11.73; S 13.40.  $C_{10}H_{14}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 49.57; Н 5.82; N 11.56; S 13.23. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1699 (СО), 1662 (C=C-N).

**2-[2-(2-Гидроксиэтиламино)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил]уксусная кислота (15)**. Смесь 1.0 г (4.1 ммоль) 2-пропилсульфанил-5-пиримидинилуксусной кислоты **14** и 0.28 г (4.5 ммоль) 2-амино-1-этанола нагревают на бане Вуда 6 ч до получения расплава, после чего маслообразный остаток темно-зеленого цвета растворяют в 30 мл воды, освещают кипячением с углем и фильтруют. Выпавший в течение 2-3 дней осадок отфильтровывают, промывают 2 мл холодной воды и высушивают. Выход 0.67 г (72.0%), т. пл. 237-239 °С (диоксан-вода),  $R_f$  0.67. Найдено, %: С 47.66; Н 5.58; N 18.20.  $C_9H_{13}N_3O_4$ . Вычислено, %: С 47.58; Н 5.77; N 18.49. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3400, 3260 (ОН, NH), 1900, 1675, 1643 (СО, C=C-N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.07 (с, 3H,  $CH_3$ ), 3.22 (с, 2H,  $CH_2$ ), 3.39-3.39 (м, 2H,  $CH_2NH$ ), 3.52-3.57 (м, 2H,  $OCH_2$ ), 4.65 (ш.с, 1H,  $CH_2OH$ ), 6.27 (уш.с, 1H,  $NHCH_2$ ), 10.80 (ш.с, 2H, ОН, СООН).

**6-Метил-5-(2-пропилсульфанилэтоксиметил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидин-2,4-дион (16)**. Смесь 0.47 г (3 ммоль) 5-гидроксиметил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндиона (**12e**), 5 мл 2-пропилсульфанил-1-этанола [10] и 1 капли соляной кислоты кипятят 6 ч с обратным холодильником, разбавляют 5 мл сухого эфира и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Выход 0.6 г (77.9 %), т. пл.  $>300^\circ C$  (диоксан-вода),  $R_f$  0.54. Найдено, %: С 51.30; Н 7.22; N 10.65; S 12.58.  $C_{11}H_{18}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 51.14; Н 7.02; N 10.84; S 12.41. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1731 (СО), 1636 (C=C-N). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д., Гц: 0.98 (т, 3H,  $^3J = 7.3$ ,  $CH_3$ ), 1.58 (скс, 2H,  $^3J = CH_2$ ), 2.15 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.48 (т, 2H,  $^3J = 7.2$ ,  $SCH_2$ ), 2.59 (т, 2H,  $^3J = 6.8$ ,  $SCH_2$ ), 3.51 (т, 2H,  $^3J = 6.8$ ,  $OCH_2$ ), 4.18 (с, 2H,  $OCH_2$ ), 10.70 (д, 1H,  $^4J = 1.7$ , NH), 10.75 (д, 1H,  $^4J = 1.7$ , NH).

**2-Гидрокси-3-(2-циклопентилсульфанилэтил)-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (21)**. К раствору 4.0 г (0.1 моля) NaOH в 50 мл 80% этанола прибавляют 7.8 г (0.1 моля) 2-сульфанил-1-этанола **17** и 16.4 г (0.11 моля) 1-бромциклопентана **18**, кипятят 5 ч с обратным холодильником, отгоняют этанол, остаток растворяют в смеси 200 мл бензола и 50 мл воды, бензольный слой отделяют, высушивают  $Na_2SO_4$  и растворители отгоняют при комнатной температуре до объема 100 мл. К остатку добавляют порциями 15.5 г (0.13 моля)  $SOCl_2$ , что сопровождается обильным выделением газов, после чего кипятят 1 ч и отгоняют около 80 мл бензола. К остатку темного цвета прибавляют несколькими порциями предварительно приготовленную смесь 24 г (0.15 моля) диэтилового эфира малоновой кислоты и 3.45 г (0.15 моля) металлического натрия в 150 мл абсо-

лютного этанола и содержимое кипятят с обратным холодильником 8 ч. Этанол упаривают в вакууме, остаток растворяют в смеси 150 мл бензола и 50 мл воды, бензольный слой отделяют, высушивают  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и отгоняют при комнатной температуре все жидкие примеси, кипящие до 200°C. К темноокрашенному неочищенному малоновому эфиру **19** прибавляют 6 г (0.064 моля) 2-пиридинамина **20** и смесь нагревают на бане Вуда 4 ч при 200°C с одновременной медленной отгонкой этилового спирта. После охлаждения к остатку прибавляют 20 мл этанола, оставляют на холоде, продукт отфильтровывают. Выход 5.6 г (30.1%, считая на 2-пиридинамин), светло-желтый порошок с т. пл. 200-202°C (этанол),  $R_f$  0.32. Найдено, %: С 62.30; Н 6.17; N 9.40; S 11.23.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.04; Н 6.25; N 9.65; S 11.04. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3413 (ОН), 1654 (СО), 1615 (C=C-C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\Delta\text{MCO-d}_6/\text{CCl}_4$  : 1/3),  $\delta$ , м. д., Гц: 1.44-1.80 (м, 6H) и 1.98-2.09 м (2H,  $4\times\text{CH}_2$ ), 2.57-2.73 (м, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.17-3.27 (м, 1H,  $\text{SCHCH}_2$ ), 7.22 (т<sub>д</sub>, 1H, H-7,  $^1J = 6.8$ ,  $^2J = 6.8$ ), 7.40 (д<sub>дд</sub>, 1H, H-9,  $^1J = 8.7$ ,  $^2J = 6.8$ ,  $^3J = 0.8$ ), 7.91 (д<sub>дд</sub>, 1H, H-8,  $^1J = 8.7$ ,  $^2J = 6.8$ ,  $^3J = 1.6$ ), 8.97 (д<sub>дд</sub>, 1H, H-6,  $^1J = 6.8$ ,  $^2J = 1.6$ ,  $^3J = 0.8$ ), 11.05 (ш, 1H, ОН).

**ՆՈՒՎԼԵՈՉԻԳՆԵՐԻ ԱՅԻՎԼԻՎ ՆՄԱՆԱՎՆԵՐԸ՝ 1,6-ԳԻՏԴՂՈՕԴԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԿԱՐԲՕՔՍԻ-, ԿԱՐԲՕՔՍԻԱԿԻԼ-ԵՎ ԱԿԻԼՍՈՒՖԱՆԻԼ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԸ**

**Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ**

*Մինթեզվել են տեղակարված 5-պիրիմիդինկարբոնաթթվի, քացախաթթվի և պրոպանաթթվի, ինչպես նաև 6-մեթիլուրացիլի արկիլսուլֆանիլէթիլ ածանցյալներ: Հաստատված է, որ տեղակարված 2-պրոպիլսուլֆանիլ-5-պիրիմիդինապրոպանաթթվի փոխազդեցությունը 5-մեթիլ-2-պիրիդինամինի և պարա-տոլուիդինի հետ բերել է 5-մեթիլ-2-պիրիդինապրոպանամինների և 2-(4-տոլուիդինա)-5-պիրիմիդինապրոպիլոնաթթվի առաջացմանը:*

**ACYCLIC NUCLEOSIDES ANALOGS: CARBOXY-, CARBOXYALKYL- AND ALKYL-SULFANYL DERIVATIVES OF THE 1,6-DIHYDROPYRIMIDINES**

**A. A. HARUTYUNYAN**

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

The syntheses of 5-pyrimidinylcarboxylic-, acetic- and propanoic acids and their derivatives have been described. It is established that reaction of the substituted 2-propylsulfanyl-5-pyrimidinylpropanoic acid with 5-methyl-2-pyridineamine and p-toluidine proceeds in different manner to give substituted 5-methyl-2-

pyridinylpropanamides and 2-(4-toluidino)-5-pyrimidinylpropanoic acids. In addition, 2-alkylsulfanylethyl derivatives of 6-methyluracil and pyrido[1,2-a]pyrimidine have been synthesized.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Singh A., Yadav M., Yadav D., Kumari G., Singh R.K.* // BMC Infectious Diseases, 2012, v. 12, (Suppl.1), p. 43.
- [2] *Krecmerova M.* Nucleoside and nucleotide analogues for the treatment of herpesvirus infections: current stage and new prospects in the field of acyclic nucleoside phosphonates. In book: Herpesviridae - a look into this unique family of viruses. Dr. George Dimitri Magel (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-51-0186-4.
- [3] *Цытович А.В., Шамиин Д.В., Бурковский В.Б., Швец В.И.* // Биоорганическая химия, 1995, т. 21, №11, с. 874.
- [4] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2012, т. 49(12), с. 1773.
- [5] *Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Чиммаритян С.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // ЖОрХ, 2015, т.51(3), с. 373.
- [6] *Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Чиммаритян С.Г., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.* // ЖОрХ, 2015, т. 51(5), с.722.
- [7] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2014, т. 50(1), с.100.
- [8] Beilstein, v. 2, p. 813.
- [9] *Andersag H., Westphal K.* // Ber., 1937, v. 70, p. 2035.
- [10] Chem. Abstr., 1955, v. 49, 337b.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
РЯДА НОВЫХ АМИДОВ И ДИАМИДОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ  
1-ФЕНИЛЦИКЛОАЛКАН-1-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**Ж. С. АРУСТАМЯН<sup>1</sup>, Р. Э. МАРКАРЯՆ<sup>1</sup>, А. А. АГЕԿՅԱՆ<sup>1</sup>, Р. Ե. ՄՐԱԴՅԱՆ<sup>1</sup>,  
Դ. Օ. ԱՏԱՐՅԱՆ<sup>1</sup>, Ա. Ե. ԿՄԱԴՅԱՆ<sup>1</sup> և Ն. Ս. ՄԻՆԱՏՅԱՆ<sup>2</sup>**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения

<sup>1</sup>Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

<sup>2</sup>Центр исследования строения молекулы

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

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

Поступило 10 IX 2015

Конденсацией хлорангидридов замещённых 1-фенилциклопентан-1- и 1-фенилциклогексан-1-карбоновых кислот с производными *l*-аминобензолсульфамида синтезированы соответствующие сульфаниламиды, а реакцией тех же хлорангидридов с рядом аминов получены замещённые 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалканкарбоксамиды. Восстановлением нитрогруппы 4-нитро-*N*-[(1-фенилциклопентил)метил]бензамидов атомарным водородом получены аминокбензамиды, взаимодействием которых с хлорангидридами замещённых 1-фенилциклопентан-1-карбоновых кислот в среде хлороформа в присутствии пиридина выделены соответствующие симметричные диамидаы.

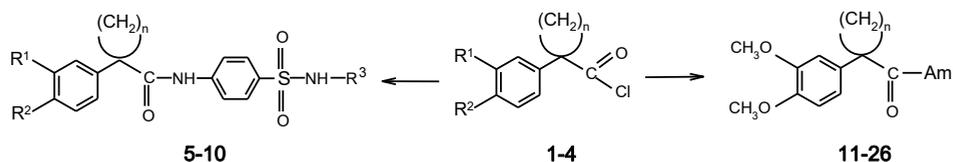
Изучена биологическая активность полученных соединений.

Библ. ссылок 15.

Известно, что амиды составляют структурную основу многих лекарственных средств как растительного, так и синтетического происхождения, и являются объектом изучения многих исследователей [1-7]. Ранее нами сообщалось о синтезе и биологической активности большого класса различных амидов в ряду азот- и кислородсодержащих гетероциклов [8-11].

В продолжение исследований в этой области и с целью выявления связи между структурой и биологической активностью осуществлён синтез ряда амидов и диамидаов на основе хлорангидридов замещённых

1-фенилциклопентан- и 1-фенилциклогексан-1-карбоновых кислот (**1-4**). Амиды **5-10**, включающие фрагмент сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин), получены с выходом 55-70% конденсацией хлорангидридов **1-3** [10,12] с *n*-аминобензолсульфамидом и его производными в среде безводного 1,4-диоксана. Реакцией хлорангидридов 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1- и 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновых кислот (**3,4**) [13] с замещенными анилинами, а также с гетерил-, гетериларил- и гетерилалкиламинами получены амиды **11-26** с выходом 65-80%.



$n = 4$ ,  $R^1 = R^2 = H$  (**1**);  $n = 4$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3O$  (**2**);  $n = 4$ ,  $R^1 = R^2 = CH_3O$  (**3**);  $n = 5$ ,  $R^1 = R^2 = CH_3O$  (**4**).

$n = 4$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = H$  (**5**);  $n = 4$ ,  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = \begin{matrix} N \\ | \\ \text{---} \\ | \\ S \end{matrix}$  (**6**);  $n = 4$ ,  $R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = CH_3O$  (**7**);

$n = 4$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3O$ ,  $R^3 = \begin{matrix} N \\ | \\ \text{---} \\ | \\ S \end{matrix}$  (**8**);  $n = 4$ ,  $R^1 = R^2 = CH_3O$ ,  $R^3 = \begin{matrix} N \\ | \\ \text{---} \\ | \\ S \end{matrix}$  (**9**);  $n = 4$ ,  $R^1 = R^2 = CH_3O$ ,  $R^3 = \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ N \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$  (**10**).

$n = 4$ , Am = (**11**);  $n = 4$ , Am = (**12**);  $n = 4$ , Am = N (**13**);

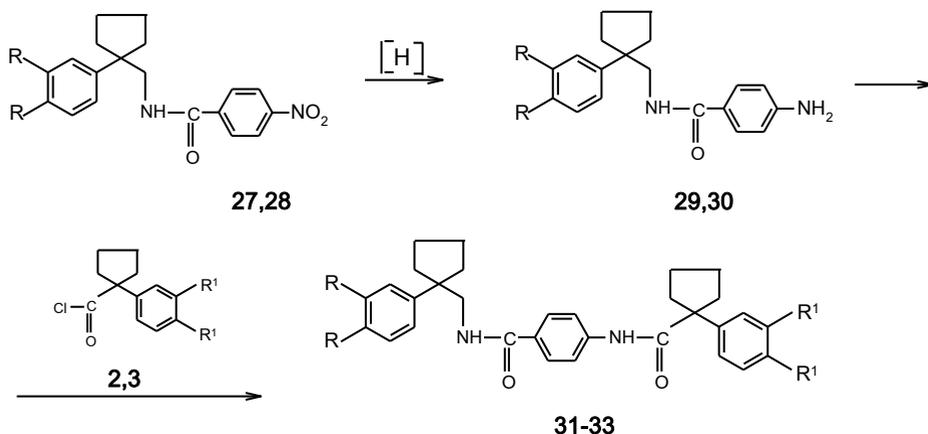
$n = 4$ , Am = NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N (**14**);  $n = 4$ , Am = NH-CH<sub>2</sub>- (**15**);  $n = 4$ , Am = NH-CH<sub>2</sub>- (**16**);

$n = 4$ , Am = NH- (**17**);  $n = 4$ , Am = NH- (**18**);  $n = 4$ , Am = NH- (**19**);  $n = 5$ , Am = N (**20**);

$n = 5$ , Am = NH-CH<sub>2</sub>- (**21**);  $n = 5$ , Am = NH- (**22**);  $n = 5$ , Am = NH- (**23**);

$n = 5$ , Am = NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (**24**);  $n = 5$ , Am = NH- (**25**);  $n = 5$ , Am = NH- (**26**).

Ранее [11] полученные амиды **27,28** были использованы нами для перехода к диамидам, включающим фрагмент *n*-аминобензойной кислоты, который является определяющим в структурах многих лекарственных препаратов [14]. С этой целью проведено восстановление замещенных 4-нитропроизводных **27,28** атомарным водородом (цинком в соляной кислоте). Взаимодействием выделенных 4-амино-*N*-[(арилциклопентил)-метил]бензамидов **29,30** с хлорангидридами замещенных 1-фенил- и 3,4-диметоксифенилциклопентан-1-карбоновых кислот (**2,3**) в среде хлороформа и в присутствии пиридина синтезированы целевые диамиды *n*-аминобензойной кислоты **31-33** с выходом 63-66%.



R = H (**27,29**); R = CH<sub>3</sub>O (**28,30**); R = R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>O (**31**); R = CH<sub>3</sub>O, R<sup>1</sup> = H (**32**); R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>O (**33**).

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

Изучено действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 200-250 г [15]. Эксперименты показали, что некоторые из изученных веществ при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг проявляют слабое антиаритмическое действие: соединения **6** и **26** предупреждают гибель животных от фибрилляции сердца при использовании аритмогена (хлорид кальция, 200 мг/кг, внутривенно) в 50% случаев, а соединения **5**, **7**, **8**, **16** и **19** – лишь в 25%. В аналогичных условиях эксперимента выживает только 10% контрольных животных. Изучение противовоспалительной и анальгетической активности синтезированных веществ при остром воспалении в дозах 5 и 25 мг/кг и при хроническом воспалении в дозе 5 мг/кг не выявило достоверной активности.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на "Varian Mercury-300" в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель – пары йода.

**Хлорангидриды 1-фенилциклоалкан-1-карбоновых кислот (1-4)** получены по методикам [10,12,13].

**Замещённые 4-нитро-N-[(1-(фенилциклопентил)метил]бензамиды (27,28)** получены по методике [11].

**Общая методика получения амидов 5-10.** К раствору 0.003 моля соответствующего *n*-аминобензолсульфамида и 0.003 моля безводного пири-

дина в 80 мл абс. 1,4-диоксана прибавляют при встряхивании 0.003 моля соответствующего хлорангидрида **1-3** в 50 мл абс. 1,4-диоксана и кипятят 10 ч. По охлаждении к реакционной смеси добавляют 150 мл воды, фильтруют образовавшиеся кристаллы, промывают осадок на фильтре 10% раствором едкого натра, затем водой до нейтральной реакции. Сушат и перекристаллизовывают из этанола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 1:2.

**N-(4-Сульфамойлфенил)-1-фенилциклопентанкарбоксамид (5).** Выход 56.7%, т.пл. 210-212°C,  $R_f$  0.49. Найдено, %: С 62.56; Н 5.68; N 8.02, S 9.22.  $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 62.77; Н 5.85; N 8.13, S 9.31. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.67-1.79 (м, 4H), 1.91-2.03 (м, 2H) и 2.60-2.70 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 6.92 (уш.с, 2H,  $NH_2$ ); 7.15-7.21 (м, 1H), 7.26-7.32 (м, 2H) и 7.37-7.41 (м, 2H,  $C_6H_5$ ); 7.66-7.75 (м, 4H,  $C_6H_4$ ); 9.14 (уш.с, 1H, NH).

**N-[4-(N-Тиазол-2-ил)сульфамойлфенил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (6).** Выход 54.5%, т.пл. 221-223°C,  $R_f$  0.47. Найдено, %: С 58.71; Н 4.73; N 9.58; S 14.91.  $C_{21}H_{21}N_3O_3S_2$ . Вычислено, %: С 58.99; Н 4.95; N 9.83; S 15.00. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.67-1.76 (м, 4H), 1.90-2.01 (м, 2H) и 2.58-2.69 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 6.57 (д, 1H,  $J = 4.6$ , =CHS); 6.99 (д, 1H,  $J = 4.6$ , =CHN); 7.14-7.20 (м, 1H), 7.24-7.31 (м, 2H) и 7.35-7.40 (м, 2H,  $C_6H_5$ ); 7.63-7.75 (м, 4H,  $C_6H_4$ ); 9.13 (уш.с, 1H, NH); 12.50 (уш.с, 1H, NH).

**N-(4-Сульфамойлфенил)-1-(4-метоксифенил)циклопентанкарбоксамид (7).** Выход 61.3%, т.пл. 140-142°C,  $R_f$  0.52. Найдено, %: С 60.75; Н 5.81; N 7.29, S 8.23.  $C_{19}H_{22}N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 60.94; Н 5.92; N 7.48, S 8.56. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.66-1.77 (м, 4H), 1.87-1.99 (м, 2H) и 2.56-2.66 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 3.76 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.78-6.84 (м, 2H) и 7.27-7.32 (м, 2H,  $C_6H_4$ ); 6.91 (уш.с, 2H,  $NH_2$ ); 7.66-7.74 (м, 4H,  $C_6H_4S$ ); 9.04 (с, 1H, NH).

**N-[4-(N-Тиазол-2-ил)сульфамойлфенил]-1-(4-метоксифенил)циклопентанкарбоксамид (8).** Выход 58.2%, т.пл. 153-154°C,  $R_f$  0.44. Найдено, %: С 57.56; Н 4.91; N 9.02; S 14.88.  $C_{22}H_{23}N_3O_4S_2$ . Вычислено, %: С 57.75; Н 5.07; N 9.18; S 14.02. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.63-1.76 (м, 4H), 1.85-1.97 (м, 2H) и 2.55-2.64 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 3.75 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.57 (д, 1H,  $J = 4.6$ , =CHS); 6.77-6.82 (м, 2H) и 7.25-7.30 (м, 2H,  $C_6H_4$ ); 6.99 (д, 1H,  $J = 4.6$ , =CHN); 7.63-7.74 (м, 4H,  $C_6H_4S$ ); 9.03 (с, 1H, NH); 12.51 (уш.с, 1H, NH).

**N-[4-(N-Тиазол-2-ил)сульфамойлфенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (9).** Выход 61.3%, т.пл. 238-240°C,  $R_f$  0.47. Найдено, %: С 56.32; Н 4.95; N 8.33; S 12.96.  $C_{23}H_{25}N_3O_5S_2$ . Вычислено, %: С 56.67; Н 5.13; N 8.62; S 13.14. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.64-1.76 (м, 4H), 1.86-1.99 (м, 2H) и 2.55-2.65 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 3.76 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.56 (д, 1H,  $J = 4.6$ , =CHS); 6.78 (д, 1H,  $J = 8.3$ ) и 6.86-6.91 (м, 2H,  $C_6H_3$ ); 6.99 (д, 1H,  $J = 4.6$ , =CHN); 7.63-7.73 (м, 4H,  $C_6H_4S$ ); 9.02 (с, 1H, NH); 12.52 (уш.с, 1H, NH).

**N-[4-(N-4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамойлфенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (10).** Выход 58.2%, т.пл. 222-223°C,  $R_f$

0.50. Найдено, %: С 60.95; Н 5.72; N 10.83; S 6.05.  $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 61.18; Н 5.88; N 10.98; S 6.27. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.63-1.74 (м, 4H), 1.86-2.00 (м, 2H) и 2.54-2.65 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.58 (д, 1H,  $J = 4.7$ , =CH); 6.78 (д, 1H,  $J = 8.4$ ) и 6.87-6.92 (м, 2H,  $C_6H_3$ ); 7.71-7.78 (м, 2H) и 7.87-7.96 (м, 2H,  $C_6H_4$ ); 9.03 (с, 1H, NH); 11.02 (уш.с, 1H, NH).

**Общая методика получения амидов 11-19.** К раствору 0.004 моля соответствующего амина и 0.004 моля безводного пиридина в 80 мл абс. бензола прибавляют при встряхивании 1.1 г (0.004 моля) хлорангидрида 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (**3**) в 50 мл абс. бензола и кипятят 7 ч. По охлаждении к реакционной смеси прибавляют 5% раствор соляной кислоты до pH 2. Отделяют слои, бензольный промывают 50 мл воды, затем 10% раствором едкого натра до pH 10 и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 4:1.

**N-[(2,3-Диметил-5-оксо-1-фенил)пиразолин-4-ил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (11).** Выход 75.8 %, т.пл. 145-146°C,  $R_f$  0.42. Найдено, %: С 68.73; Н 6.51; N 9.43.  $C_{25}H_{29}N_3O_4$ . Вычислено, %: С 68.97; Н 6.67; N 9.66. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.65-1.78 (м, 4H), 1.85-1.96 (м, 2H) и 2.53-2.63 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 2.00 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.05 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.78 (д, 1H,  $J = 8.5$ ) и 6.87-6.95 (м, 2H,  $C_6H_3$ ); 7.18-7.48 (м, 10H,  $2C_6H_5$ ); 8.08 (с, 1H, NH).

**N-[(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиразолин-4-ил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (12).** Выход 73.6%, т.пл. 182-183°C,  $R_f$  0.52. Найдено, %: С 58.67; Н 5.83; N 11.92; S 9.08.  $C_{17}H_{21}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 58.79; Н 6.05; N 12.10; S 9.22. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.62-1.78 (м, 4H), 1.91-2.05 (м, 2H) и 2.62-2.75 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 2.60 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.79 (д, 1H,  $J = 2.3$ ), 6.88 (дд, 1H,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 2.3$ ) и 6.92 (д, 1H,  $J = 8.4$ ,  $C_6H_3$ ); 11.65 (с, 1H, NH).

**1-(Бензилпиперазин-1-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (13).** Выход 67.5%, т.пл. 78-80°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 73.27; Н 7.68; N 6.71.  $C_{25}H_{32}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 73.53; Н 7.84; N 6.86. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.62-1.74 (м, 4H), 1.80-1.92 (м, 2H) и 2.25-2.37 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 1.80-2.41 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.97-3.67 (м, 4H, CON(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.37 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.57 (д, 1H,  $J = 2.2$ ), 6.63 (дд, 1H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.2$ ) и 6.74 (д, 1H,  $J = 8.3$ ,  $C_6H_3$ ); 7.12-7.25 (м, 5H,  $C_6H_5$ ).

**N-[(2-(Морфолилэтил)]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (14).** Выход 64.7%, т.пл. 111-112°C,  $R_f$  0.54. Найдено, %: С 66.08; Н 7.93; N 7.56.  $C_{20}H_{30}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 66.30; Н 8.29; N 7.73. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.61-1.80 (м, 6H) и 2.53-2.61 (м, 2H,  $C_5H_8$ ); 2.32-2.39 (м, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 2.68 (т, 2H,  $J = 6.1$ , NHCH<sub>2</sub>); 3.56-3.60 (м, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.76 (с,

3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.16 (уш.с, 1H, NH); 6.74 (д, 1H,  $J = 8.2$ ) и 6.81-6.87 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

***N*-[(Фуран-2-ил)метил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (15).** Выход 78.3%, т.пл. 88-90°C,  $R_f$  0.52. Найдено, %: С 69.08; Н 6.81; N 4.03. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.30; Н 6.99; N 4.26. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.64-1.77 (м, 4H); 1.85-1.95 (м, 2H) и 2.28-2.35 (м, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.25 (д, 2H,  $J = 5.5$ , NCH<sub>2</sub>); 5.94 (дд, 1H,  $J_1 = 3.4$ ,  $J_2 = 0.9$ , =CH); 6.22 (дд, 1H,  $J_1 = 3.4$ ,  $J_2 = 1.9$ , =CH); 6.74-6.85 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.10 (т, 1H,  $J = 5.5$ , NH); 7.25 (дд, 1H,  $J_1 = 1.9$ ,  $J_2 = 0.9$ , =CH).

***N*-(4-Изопропоксибензил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (16).** Выход 74.3%, т.пл. 68-70°C,  $R_f$  0.48. Найдено, %: С 72.38; Н 7.67; N 3.45. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 72.54; Н 7.81; N 3.53. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.28 (д, 6H,  $J = 6.0$ , 2CH<sub>3</sub>); 1.61-1.71 (м, 4H), 1.78-1.89 (м, 2H) и 2.45-2.54 (м, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.13 (д, 2H,  $J = 6.0$ , NCH<sub>2</sub>); 4.48 (сп, 1H,  $J = 6.0$ , OCH); 6.64-6.69 (м, 2H) и 6.91-6.96 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.75 (д, 1H,  $J = 8.6$ ) и 6.81-6.85 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.23 (т, 1H,  $J = 6.0$ , NH).

***N*-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (17).** Выход 76.7%, т.пл. 108-110°C,  $R_f$  0.48. Найдено, %: С 58.83; Н 4.78; N 3.03; Cl 8.11; F 13.25. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.95; Н 4.91; N 3.27; Cl 8.30; F 13.33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.67-1.92 (м, 4H); 2.02-2.13 (м, 2H) и 2.50-2.60 (м, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.86 (д, 1H,  $J = 8.3$ ), 6.90 (д, 1H,  $J = 2.2$ ) и 6.96 (дд, 1H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.2$ , CHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.29 (дд, 1H,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 2.1$ ), 7.49 (д, 1H,  $J = 8.4$ ) и 8.45 (д, 1H,  $J = 2.1$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 8.03 (уш.с, 1H, NH).

***N*-(4-Карбоксофенил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (18).** Выход 72.5%, т.пл. 129-130°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 71.86; Н 6.59; N 3.75. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.93; Н 6.81; N 3.81. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.66-1.78 (м, 4H); 1.89-2.00 (м, 2H) и 2.57-2.66 (м, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 2.49 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.79 (д, 1H,  $J = 8.9$ ) и 6.88-6.92 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.68-7.74 (м, 2H) и 7.76-7.82 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.99 (с, 1H, NH).

***N*-[1-(2-Карбоксиметил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (19).** Выход 65.8%, т.пл. 136-137°C,  $R_f$  0.48. Найдено, %: С 68.81; Н 6.47; N 3.45. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 68.93; Н 6.53; N 3.66. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.68-1.80 (м, 4H); 1.94-2.19 (м, 2H) и 2.55-2.68 (м, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.80 (д, 1H,  $J = 8.7$ ) и 6.90-6.95 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.98-7.02 (м, 1H), 7.45-7.50 (м, 1H), 7.90-7.95 (м, 1H) и 8.60-8.68 (м, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10.95 (с, 1H, NH).

**Общая методика получения амидов 20-26.** Амиды 20-26 получают аналогично амидам 11-19 из эквимольных количеств соответствующего

амина и хлорангидрида 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (4).

**1-(4-Метилпиперазин-1-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (20).** Выход 65.5 %, т.пл. 81-82°C,  $R_f$  0.46. Найдено, %: С 69.07; Н 8.59; N 7.88.  $C_{20}H_{30}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 69.36; Н 8.67; N 8.09. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.17-1.30 (м, 1H), 1.48-1.69 (м, 7H) и 2.15-2.24 (м, 2H,  $C_6H_{10}$ ); 1.95-2.05 (м, 4H) и 3.21-3.32 (м, 4H,  $C_4H_8N_2$ ); 2.08 (с, 3H,  $NCH_3$ ); 3.77 (с, 6H,  $2OCH_3$ ); 6.61-6.77 (м, 3H,  $C_6H_3$ ).

**N-[(Фуран-2-ил)метил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (21).** Выход 64.7%, т.пл. 110-112°C,  $R_f$  0.44. Найдено, %: С 69.75; Н 7.05; N 3.93.  $C_{20}H_{25}NO_4$ . Вычислено, %: С 69.97; Н 7.29; N 4.08. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3395 (NH); 1667 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.21-1.34 (м, 4H), 1.44-1.74 (м, 7H) и 2.27-2.38 (м, 2H,  $C_6H_{10}$ ); 3.75 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.77 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.23 (д, 2H,  $J = 5.7$ ,  $NCH_2$ ); 5.91 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 0.8$ , =CH); 6.20 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 1.8$ , =CH); 6.71-6.86 (м, 3H,  $C_6H_3$ ); 7.08 (уш.т, 1H,  $J = 5.7$ , NH); 7.24 (дд, 1H,  $J_1 = 1.8$ ,  $J_2 = 0.8$ , =CH).

**N-[(2-Метокси-5-метил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (22).** Выход 71.6%, т.пл. 84-85°C,  $R_f$  0.48. Найдено, %: С 71.93; Н 7.41; N 3.39.  $C_{23}H_{29}NO_4$ . Вычислено, %: С 72.06; Н 7.57; N 3.66. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.38-1.71 (м, 6H), 1.94-2.05 (м, 2H) и 2.22-2.34 (м, 2H,  $C_6H_{10}$ ); 2.27 (с, 3H,  $CH_3$ ); 3.68 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.65-6.72 (м, 2H) и 7.96 (д, 1H,  $J = 2.0$ ,  $C_6H_3$ ); 6.84-6.97 (м, 3H,  $C_6H_3C$ ); 7.69 (уш.с, 1H, NH).

**N-(2,4-Диметоксифенил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (23).** Выход 72.5%, т.пл. 133-134°C,  $R_f$  0.47. Найдено, %: С 67.01; Н 7.16; N 3.38.  $C_{23}H_{29}NO_5$ . Вычислено, %: С 69.17; Н 7.27; N 3.58. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3379 (NH); 1675 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.37-1.71 (м, 6H), 1.91-2.02 (м, 2H) и 2.23-2.35 (м, 2H,  $C_6H_{10}$ ); 3.70 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.73 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.34-6.40 (м, 2H) и 7.90 (д, 1H,  $J = 8.6$ ,  $C_6H_3$ ); 6.83-6.97 (м, 3H,  $C_6H_3C$ ); 7.57 (уш.с, 1H, NH).

**N-[(3,4-Диметоксифенил)этил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (24).** Выход 73.8%, т.пл. 102-103°C,  $R_f$  0.44. Найдено, %: С 70.08; Н 7.57; N 3.02.  $C_{25}H_{33}NO_5$ . Вычислено, %: С 70.26; Н 7.73; N 3.29. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3370 (NH); 1679 (C=O); 1585 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.24-1.34 (м, 1H), 1.44-1.55 (м, 5H), 1.63-1.74 (м, 2H) и 2.19-2.28 (м, 2H,  $C_6H_{10}$ ); 2.57 (т, 2H,  $J = 7.0$ ,  $\underline{CH_2}C_6H_3$ ); 3.21-3.29 (м, 2H,  $NH\underline{CH_2}$ ); 3.73 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.75 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.76 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.31 (уш.т, 1H,  $J = 5.8$ , NH); 6.41 (дд, 1H,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 2.0$ ), 6.57 (д, 1H,  $J = 2.0$ ) и 6.61 (д, 1H,  $J = 8.1$ ,  $C_6H_3C$ ); 6.72 (д, 1H,  $J = 8.2$ ) и 6.77-6.82 (м, 2H,  $C_6H_3$ ).

***N*-[(2-Хлор-3-метил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (25).** Выход 76.7%, т.пл. 162-163°C,  $R_f$  0.54. Найдено, %: С 68.04; Н 6.53; Cl 8.93; N 3.45.  $C_{22}H_{26}ClNO_3$ . Вычислено, %: С 68.13; Н 6.71; Cl 9.16; N 3.60. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.35-1.68 (м, 6H), 1.88-1.97 (м, 2H) и 2.15-2.24 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 2.28 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.35 (уш.т, 1H,  $J = 5.7$ , NH); 6.43 (дд, 1H,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.2$ ), 6.58 (д, 1H,  $J = 2.2$ ) и 6.64 (д, 1H,  $J = 8.2$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 6.75-6.81 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

***N*-[(2-Метокси-5-нитро)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (26).** Выход 80.5%, т.пл.148-150°C,  $R_f$  0.44. Найдено, %: С 63.61; Н 6.13; N 6.68.  $C_{22}H_{26}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 63.77; Н 6.28; N 6.76. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.36-1.71 (м, 6H), 1.92-2.05 (м, 2H) и 2.21-2.34 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.32-6.41 (м, 2H) и 7.91 (д, 1H,  $J = 8.5$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.85-6.95 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.55 (уш.с, 1H, NH).

**Общая методика получения аминоксидов 29-30.** Суспензию 0.025 моля нитроамида **27,28** в 120 мл этанола нагревают при перемешивании (60-65°C) до полного растворения амида. К реакционной массе прибавляют 0.35 г-ат цинка и, поддерживая температуру 70°C, медленно прикапывают 75 мл соляной кислоты (~6 ч). Продолжают нагревание 8 ч при 75°C, декантируют от избытка цинка и максимально отгоняют смесь этанола и воды. Затем прибавляют 10% раствор едкого натра до щелочной реакции (рН 10) и экстрагируют дихлорэтаном. После промывки водой отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 1:4.

**4-Амино-*N*-[(1-(фенилциклопентил)метил)бензамид (29).** Выход 62.5%, т.пл. 168-170°C,  $R_f$  0.54. Найдено, %: С 77.38; Н 7.36; N 9.31.  $C_{19}H_{22}N_2O$ . Вычислено, %: С 77.55; Н 7.48; N 9.52. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.61-2.09 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.42 (д, 2H,  $J = 6.1$ , NCH<sub>2</sub>); 5.08 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.47-6.53 (м, 2H) и 7.27-7.31 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.68 (уш.т, 1H,  $J = 6.2$ , NH); 7.12-7.18 (м, 1H) и 7.34-7.40 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**4-Амино-*N*-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил)бензамид (30).** Выход 58.3%, т.пл. 122-123°C,  $R_f$  0.53. Найдено, %: С 71.01; Н 7.22; N 7.83.  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 71.19; Н 7.35; N 7.91. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.60-2.03 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.40 (д, 2H,  $J = 6.2$ , NCH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.93 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.49-6.54 (м, 2H) и 7.36-7.41 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.72 (уш.т, 1H,  $J = 6.2$ , NH); 6.77-6.83 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**Общая методика получения диамидов 31-33.** К раствору 0.002 моля соответствующего аминоксидов **29,30** и 0.002 моля безводного пиридина в 80 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 0.002 моля соответствующего хлорангидрида **2,3** в 60 мл сухого хлороформа и кипятят 8 ч. Обработка реакционной смеси аналогично опытам **11-19**. Кристаллизуют и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ в системе хлороформ – ацетон, 1:1.

**4-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентанкарбоксамидо]-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]бензамид (31).** Выход 63.5%, т.пл. 133-135°C,  $R_f$  0.41. Найдено, %: С 71.58; Н 7.03; N 4.67.  $C_{35}H_{42}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 71.67; Н 7.17; N 4.78. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.62-2.03 (м, 14H) и 2.55-2.65 (м, 2H, 2C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.40 (д, 2H,  $J = 6.2$ , NCH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 9H, 3OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.76-6.92 (м, 6H, 2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.19 (уш.т, 1H,  $J = 6.2$ , NHCH<sub>2</sub>); 7.57 (с, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.87 (уш.с, 1H, NH).

**4-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентанкарбоксамидо]-N-[(1-фенилциклопентил)метил]бензамид (32).** Выход 65.7%, т.пл. 154-156°C,  $R_f$  0.41. Найдено, %: С 75.03; Н 7.11; N 5.07.  $C_{33}H_{38}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 75.29; Н 7.23; N 5.33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.64-2.04 (м, 14H) и 2.58-2.67 (м, 2H, 2C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.40 (д, 2H,  $J = 6.3$ , NCH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 6.75-6.83 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.12-7.18 (м, 1H) и 7.22-7.39 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и NHCH<sub>2</sub>); 7.58 (с, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.97 (уш.с, 1H, NH).

**4-(1-Фенилциклопентанкарбоксамидо)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]бензамид (33).** Выход 64.8%, т.пл. 148-149°C,  $R_f$  0.40. Найдено, %: С 75.08; Н 6.92; N 5.04.  $C_{33}H_{38}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 75.29; Н 7.23; N 5.33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.63-2.08 (м, 14H) и 2.55-2.66 (м, 2H, 2C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.44 (д, 2H,  $J = 6.1$ , NCH<sub>2</sub>); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.77-6.81 (м, 1H) и 6.88-6.92 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.10-7.16 (м, 1H) и 7.21-7.32 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и NHCH<sub>2</sub>); 7.54 (с, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.87 (уш.с, 1H, NH).

**ՏԵՂԱԿԱՎՎԱԾ 1-ՖԵՆԻԼՅԻԿԼՈՍԱԿԱՆ-1-ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՏԻՄԱՆ ՎՐԱ ՄԻ ՇԱՐՔ ՆՈՐ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ԵՎ ԴԻԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**  
**Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱԿԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԳՅԱՆ,**  
**Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Ա. Ե. ԹՈՒՄԱԶՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ**

Տեղակավված 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1- և 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների կոնդենսացումով p-ամինոբենզոլսուլֆամիդի ածանցյալների հետ սինթեզված են համապատասխան սուլֆանիլամիդներ, իսկ նույն քլորանհիդրիդների ռեակցիայով մի շարք ամինների հետ ստացված են տեղակավված 1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտան կարբօքսամիդներ: 4-Նիտրո-N-[(1-ֆենիլցիկլոպենտիլ)մեթիլ]բենզամիդների նիտրոխմբի վերականգնումով ատոմար ջրածնով ստացված են բենզամիդներ, որոնց փոխազդեցությամբ տեղակավված 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ քլորոֆորմի միջավայրում և չոր պիրիդինի առկայությամբ սինթեզված են համապատասխան սիմետրիկ դիամիդներ:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի կենսաբանական ակտիվությունը:

# SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW AMIDES AND DIAMIDES OF THE SUBSTITUTED 1-PHENYLCYCLOALKAN-1-CARBOXYLIC ACIDS

Zh. S. ARUSTAMYAN, R. E. MARKARYAN, A. A. AGHEKYAN, R. E. MURADYAN,  
T. H. ASATRYAN, A. E. TUMAJYAN and N. S. MINASYAN

The Scientific Technological Centre  
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
Molecule Structure Research Centre  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: nanraifoc54@mail.ru

By condensation of substituted 1-phenylcyclopentane-1- and 1-phenylcyclohexane-1-carboxylic acid chlorides with derivatives of *p*-aminobenzensulfamide the corresponding sulfanilamides are synthesized, and by reaction of the above-mentioned acid chlorides with a number of amines the substituted 1-(3,4-dimethoxyphenyl)cycloalkancarboxamides are obtained. By hydrogenation of 4-nitro-*N*-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]benzamide with zinc in hydrochloric acid aminobenzamides are produced. By interaction of the latter with substituted 1-phenylcyclopentane-1-carboxylic acid chlorides in chloroform in the presence of anhydrous pyridine the corresponding symmetric diamides are synthesized.

The biological activity of synthesized compounds has been researched.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дубровин А.И., Михалев А.И., Ухов С.В. // *Фундаментальные исследования*, 2014, №3, с.133.
- [2] Hussein E.M. // *Russian Journ. of Org. Chem.*, 2015, v. 51, №1, p. 54.
- [3] Лыманский Е.С., Полягалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // *Хим.-фарм. ж.*, 2009, т. 43, №2, с.20.
- [4] Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О. // *Хим.-фарм. ж.*, 2009, т. 43, №6, с.10.
- [5] 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.
- [6] Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т. 44, №11, с.7.
- [7] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Минасян Н.С. // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, №1, с. 92.
- [8] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э.А. // *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, №2, с. 215.
- [9] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С. // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, №4, с. 618.
- [10] Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т. // *ДАН Арм.ССР, ХН*, 1958, т. 17, №2, с. 93.
- [11] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О. // *Хим.-фарм. ж.*, 2000, т. 34, №12, с. 5.
- [12] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С. // *ХГС*, 1973, №5, с. 679.
- [13] Маркарян Э.А., Агекян А.А. // *Арм. хим. ж.*, 1974, т. 27, №9, с. 688.
- [14] Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [15] Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М., Гриф и К, 2012, с. 385, 746.

**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФЕНИЛ-, БЕНЗИЛ-  
И АЛЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

**Т. Р. ОВСЕПЯН<sup>а</sup>, С. В. ДИЛАНЯН<sup>а</sup>, М. Р. АКОПЯН<sup>а</sup>, Н. С. МИНАСЯН<sup>б</sup>,  
Р. Г. ПАРОНИКЯН<sup>а</sup>, Р. В. ПАРОНИКЯН<sup>а</sup> и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНИЯН<sup>а</sup>**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

<sup>а</sup> Институт тонкой органической химии им. А . Л. Мнджояна

<sup>б</sup> Центр исследования строения молекулы

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

Поступило 25 XI 2015

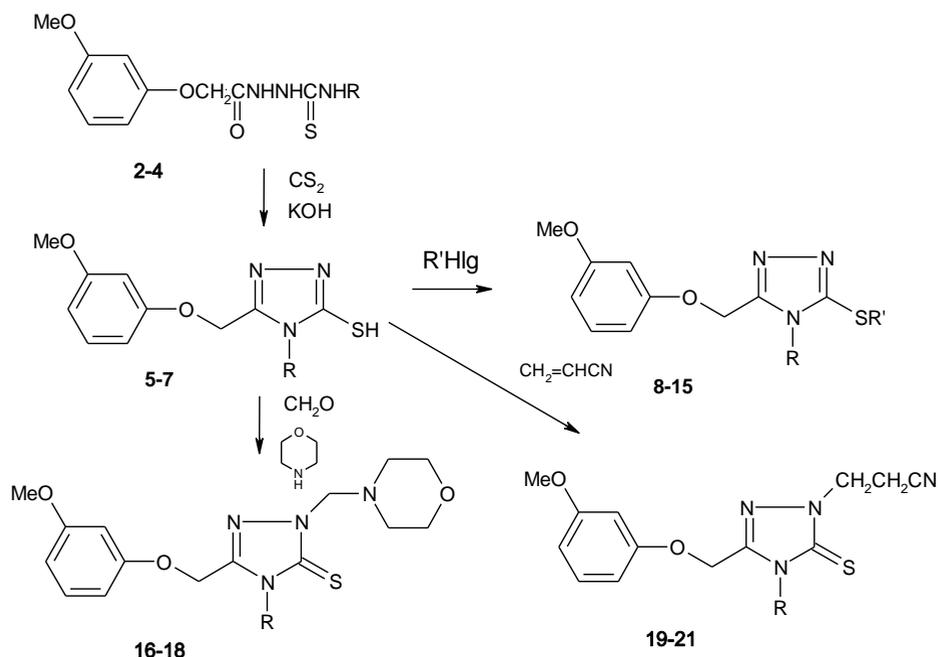
Внутримолекулярной циклизацией 4-(3-метоксифенокси)метил-1-фенил-, бензил-, аллил-3-тиосемикарбазидов в щелочной среде синтезирован ряд новых 4,5-замещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов. Изучены реакции их алкилирования, аминометилирования и цианэтилирования. Выявлен аномальный ход реакции при попытке алкилирования названных триазол-3-тиолов этиленхлоргидрином в щелочной среде. Высказано предположение о протекании нуклеофильной атаки гидроксильным анионом С<sup>5</sup> положения триазольного кольца, приведшей к образованию 3-метоксифеноксиметанола (А). Исследованы противосудорожные и антибактериальные свойства ряда синтезированных соединений.

Библ. ссылок 17.

Известно, что пятичленное гетероциклическое кольцо 1,2,4-триазола составляет структурную основу многих биологически активных, в том числе лекарственных средств. Исследования по созданию новых производных этого ряда интенсивно продолжаются [1-4]. Ранее нами сообщалось о синтезе, превращениях и биологической активности большого ряда производных 1,2,4-триазола, содержащих различные фармакофорные фрагменты в 3, 4 и 5 положениях гетероцикла [5-10]. Некоторые из них, содержащие 4-метоксильный, 4-пропоксильный, 3- или 4-галогенобензильный, фурильный, пиридинильный заместители, обладают выражен-

ной или умеренной противоопухолевой, антибактериальной, а также влияющей на метилирование ДНК активностью.

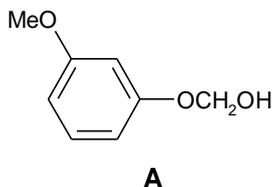
Настоящая работа является продолжением этих исследований, направленных на создание более эффективных биоактивных средств введением в качестве заместителя в гетероцикле 3-метоксифеноксиметильной группы.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  (**2**, **5**, **16**, **19**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**3**, **6**, **17**, **20**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (**4**, **7**, **18**, **21**);  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (**8**);  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**9**);  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOH}$  (**10**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (**11**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**12**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOH}$  (**13**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**14**);  $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOH}$  (**15**)

Исходными соединениями для намеченных синтезов служили 1,4-дизамещенные 3-тиосемикарбазиды **2-4**, полученные взаимодействием гидразида 3-метоксифеноксиуксусной кислоты (**1**) [6] с фенил-, бензил- и аллилизотиоцианатами при кипячении в этаноле. Внутримолекулярной циклизацией тиосемикарбазидов **2-4** в водно-щелочной среде и последующим подкислением реакционной смеси ледяной уксусной кислотой были получены 4,5-дизамещенные 4H-1,2,4-триазол-3-тиолы (**5-7**) в виде устойчивых бесцветных кристаллов. С целью исследования реакции S-алкилирования триазолтиолов **5-7**, а также расширения круга новых производных этой системы, необходимых для биологических испытаний, последние были введены в реакции с различными галогенидами, содержащими карбоксильную, гидроксильную и карбоксамидную группы. Нами подобраны оптимальные условия для каждого алкилирующего

реагента, обеспечивающие высокие выходы (70-80%) алкилированных продуктов реакции. Однако следует отметить, что при алкилировании соединений **5-7** этиленхлоргидрином взаимодействием эквимольных количеств реагентов продукт алкилирования **8** был получен только из 4-фенилзамещенного триазола **5**. В случае же триазолов **6** и **7** наблюдался необычный ход реакции, приведший к образованию 3-метоксифеноксиметанола (А). По всей вероятности, в щелочной среде происходит перегруппировка ожидаемого соединения **11**, и вместо S-алкилирования имеет место нуклеофильная атака гидроксильного аниона у атома С<sup>5</sup> триазольного кольца с образованием соединения А.



При изменении условий реакции, в частности, проведении процесса без нагревания при комнатной температуре удалось выделить алкилированный продукт **11** из триазола **6**, содержащего бензильную группу в положении 4 кольца, а в случае 4-аллилзамещенного триазола **7** было выделено только соединение А. Аналогичный аномальный ход реакции нами ранее наблюдался и при гидроксиэтилировании 5-(пиридил-3)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола [11]. Рассмотрение соответствующей литературы позволяет предположить, что подобный ход реакции является частным случаем открытой Смайлом внутримолекулярной перегруппировки [12].

Строение соединения А установлено на основании совокупности данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре соединения А присутствуют узкая полоса валентных колебаний связанной ОН группы в области 3275 см<sup>-1</sup> и полоса деформационных колебаний ОН первичных спиртов в области 1045 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений, полученных при гидроксиэтилировании триазолов **6** и **7**, отсутствуют сигналы протонов триазольного фрагмента ожидаемых структур, но наблюдаются синглетные сигналы протонов ОСН<sub>2</sub> и ОН групп в областях 5.20 и 5.91 м.д., соответственно, которые подтверждают предполагаемое строение продукта расщепления – перегруппировки соединения А.

Несмотря на то, что реакции аминометилирования 1,2,4-триазолов нами ранее были успешно осуществлены в ряду 4,5-замещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тионов [5-7], в случае 5-(3-метоксифеноксид)метильного заместителя в триазолах **5-7** требуются относительно длительное перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре (12 ч) и тщательная кристаллизация конечного продукта реакции ледяной водой.

Цианэтирование триазолов **5-7** проводилось их нагреванием со свежеперегранным акрилонитрилом в присутствии основного катализатора триэтиламина.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработаны доступные способы получения новых производных 4Н-1,2,4-триазола, которые из-за наличия в структурах фармакофорных групп представляют практический интерес для дальнейших испытаний биологических свойств. При гидроксипроцессировании 5-[(3-метоксифеноксипроцесс)-метил]-4-бензил(алил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов наблюдалось расщепление с перегруппировкой у С<sup>5</sup> атома триазольного кольца ожидаемого продукта.

Строение и чистота описанных в статье веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ, а также данными элементного анализа.

Исследование противосудорожной активности соединений **12, 15, 16** проводили на белых беспородных мышах обоего пола массой 18-24 г. Соединения вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг в виде суспензии с твин-80 за 45 мин до введения коразола. Противосудорожную активность определяли по тесту коразоловых судорог. Коразол вводили подкожно в дозе 90 мг/кг и определяли предупреждение коразоловых клонических судорог [13]. Соединения изучали на 5 животных. Контрольным животным вводили эмульгатор. В указанной дозе изучали также миорелаксацию по тесту "вращающегося стержня" [13]. Результаты опытов показали, что все изученные соединения в указанных дозах не вызывают миорелаксации. По антагонизму с коразолом некоторую противосудорожную активность (40%) проявляет соединение **15**.

Антибактериальную активность соединений **8-21** изучали методом "диффузии в агаре" [14] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 р, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [15].

Исследования показали, что испытуемые вещества проявляют слабую антибактериальную активность в отношении всех использованных штаммов, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10-13 мм. Следует отметить, что изученные вещества по активности существенно уступают контрольному препарату фуразолидону (d = 24-25 мм).

## Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H сняты на приборе "Varian-Mercury-300" в ДМСО-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> — 1:3 с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены

на микронагревательном столике "Boetius 72/2064". За ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений следили методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах диоксан – бензол (2:1) или (1:1), проявление – УФ-светом.

**1,4-Дизамещенные-3-тиосемикарбазиды 2-4** получены по [6].

**1-(3-Метоксифеноксиметилкарбонил)-4-фенил-3-тиосемикарбазид (2).** Выход 98.5%, т.пл. 147-149°C. Найдено, %: С 57.79; Н 5.19; N 12.74; S 9.57.  $C_{16}H_{17}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 57.99; Н 5.17; N 12.68; S 9.68. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.77 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.59 (с, 2H,  $OCH_2$ ); 6.45, 6.57 (м,  $3H_{аром.}$ ); 7.08, 7.17 (м,  $2H_{аром.}$ ); 7.25, 7.33 (м,  $2H_{аром.}$ ); 7.48, 7.57 (м,  $2H_{аром.}$ ); 9.50 (ш, 1H, NH); 9.59 (ш, 1H, NH); 10.10 (уш. с, 1H, NH).

**4-Бензил-1-(3-метоксифеноксиметилкарбонил)-3-тиосемикарбазид (3).** Выход 98.0%, т.пл. 157-158°C. Найдено, %: С 59.19; Н 5.63; N 12.24; S 9.18.  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 59.11; Н 5.54; N 12.17; S 9.28. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.76 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.54 (с, 2H,  $OCH_2$ ); 4.76 (д, 2H,  $J = 6.0$ ,  $NHCH_2$ ); 6.40, 6.55 (м,  $3H_{аром.}$ ); 7.07, 7.33 (м,  $6H_{аром.}$ ); 8.28 (уш.т, 1H,  $J = 6.0$ , NH); 9.28 (уш. с, 1H, NH); 9.96 (уш. с, 1H, NH).

**4-Аллил-1-(3-метоксифеноксиметилкарбонил)-3-тиосемикарбазид (4).** Выход 83.2%, т.пл. 141-143°C. Найдено, %: С 52.80; Н 5.87; N 14.17; S 10.91.  $C_{13}H_{17}N_3O_3S$ . Вычислено, %: С 52.86; Н 5.80; N 14.23; S 10.86. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.10-4.17 (м, 2H,  $NHCH_2$ ); 4.53 (с, 2H,  $OCH_2$ ); 5.06 (дк, 1H,  $J_1 = 10.2$ ,  $J_2 = 1.5$ ,  $=CH_2$ ); 5.12-5.21 (м, 1H,  $=CH_2$ ); 5.85 (ддт, 1H,  $J_1 = 17.2$ ,  $J_2 = 10.2$ ,  $J_3 = 5.7$ ,  $=CH$ ); 6.40-6.54 (м,  $3H_{аром.}$ ); 7.09-7.16 (м,  $1H_{аром.}$ ); 7.77-7.90 (м, 1H, NH); 9.20 (уш.д, 1H,  $J = 10.1$ , NH); 9.91 (уш. с, 1H, NH).

**4,5-Дизамещенные 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы (5-7)** получены по способу, описанному в [6].

**5-[(3-Метоксифенокси)метил]-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (5).** Выход 97.1%, т.пл. 145-147°C. Найдено, %: С 61.41; Н 4.92; N 13.38; S 10.17.  $C_{16}H_{15}N_3O_2S$ . Вычислено, %: С 61.32; Н 4.82; N 13.41; S 10.23. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.72 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.88 (с, 2H,  $OCH_2$ ); 6.34 (дд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 2.4$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 6.37 (ддд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 2.4$ ,  $J_3 = 0.8$ ); 6.44 (ддд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.3$ ,  $J_3 = 0.8$ ); 7.06 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 8.1$ ); 7.37-7.57 (м,  $5H_{аром.}$ ); 13.75 (ш, 1H, SH).

**4-Бензил-5-[(3-метоксифенокси)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (6).** Выход 91.2%, т.пл. 139-141°C. Найдено, %: С 62.25; Н 5.27; N 12.77; S 9.71.  $C_{17}H_{17}N_3O_2S$ . Вычислено, %: С 62.36; Н 5.23; N 12.84; S 9.79. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.90 (с, 2H,  $OCH_2$ ); 5.33 (с, 2H,  $NCH_2$ ); 6.33 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 2.3$ ); 6.39 (дд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 6.48 (дд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 7.10 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 8.2$ ); 7.24-7.31 (м,  $5H_{аром.}$ ); 13.83 (уш.с, 1H, SH).

**4-Аллил-5-[(3-метоксифенокси)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (7).** Выход 85.3%, т.пл. 127-129°C. Найдено, %: С 56.41; Н 5.38; N 15.27; S 11.49.  $C_{13}H_{15}N_3O_2S$ . Вычислено, %: С 56.30; Н 5.45; N 15.15; S 11.56. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.70 (дт, 2H,  $J_1 = 5.7, J_2 = 1.5$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 5.06 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 5.16 (дк, 1H,  $J_1 = 17.0, J_2 = 1.5$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 5.21 (дк, 1H,  $J_1 = 10.4, J_2 = 1.5$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 5.91 (ддт, 1H,  $J_1 = 17.0, J_2 = 10.4, J_3 = 5.7$ ,  $=\text{CH}$ ); 6.47-6.57 (м,  $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7.11-7.18 (м,  $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 12.96 (ш, 1H, SH).

**Общая методика алкилирования 4,5-дизамещенных 4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (8-15).** Раствор 1 ммоль триазола **5**, **6** или **7**, 0.056 г (1 ммоль) KOH в 15 мл этанола кипятят 20-30 мин, затем прибавляют 1 ммоль соответствующего галогенида. В случае этиленхлоргидрина реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 10-12 ч, а в случае хлорацетамида кипятят 4-5 ч. Растворитель отгоняют, к остатку прибавляют 20-30 мл воды, выделившееся маслообразное вещество дважды промывают водой и сушат. Алкилирование хлоруксусной кислотой проводят 4-5 ч кипячением в 15 мл воды в присутствии трехкратного избытка KOH с последующим подкислением уксусной кислотой и вышеописанной обработкой.

**2-[5-(3-Метоксифенокс)метил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфа-нил]этанол (8).** Выход маслообразного продукта 67.1%. Найдено, %: C 61.30; H 5.39; N 11.94; S 9.21.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.34; H 5.43; N 11.92; S 9.10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.26 (т, 2H,  $J = 6.4$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.70 (т, 2H,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.75 (ш, 1H, OH); 5.00 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6.39-6.46 (м,  $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7.07 (т,  $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.1$ ); 7.40-7.56 (м,  $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ).

**2-[5-(3-Метоксифенокс)метил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфа-нил]ацетамид (9).** Выход маслообразного продукта 77.5%. Найдено, %: C 58.21; H 4.83; N 15.26; S 8.71.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 58.36; H 4.90; N 15.13; S 8.66. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.89 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5.01 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6.39-6.46 (м,  $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 6.99 (уш.с, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 7.07 (т,  $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$ ); 7.41- 7.58 (м,  $5\text{H}_{\text{аром.}}$  и 1H,  $\text{NH}_2$ ).

**2-[5-(3-Метоксифенокс)метил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфа-нил]уксусная кислота (10).** Выход маслообразного продукта 71.2%. Найдено, %: C 58.31; H 4.58; N 11.44; S 8.72.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 58.22; H 4.61; N 11.32; S 8.64. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.97 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5.01 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6.39-6.46 (м,  $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7.06 (т,  $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.2$ ); 7.43-7.59 (м,  $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 12.15 (шир., 1H,  $\text{COOH}$ ).

**2-[4-Бензил-5-(3-метоксифенокс)метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфа-нил]этанол (11).** Выход 65.7%, т.пл. 95-97°C. Найдено, %: C 61.40; H 5.82; N 11.28; S 8.60.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.43; H 5.70; N 11.31; S 8.63. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.25 (т, 2H,  $J = 6.4$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.65-3.72 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.73 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.76 (т, 1H,  $J = 5.7$ , OH); 5.12 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 5.23 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 6.40-6.49 (м,  $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7.09-7.15 (м,  $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7.25-7.34 (м,  $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ).

**3-Метоксифеноксиметанол (А).** Раствор 1 ммоль триазола **6** или **7**, 0.056 г (1 ммоль) KOH в 15 мл этанола кипятят 20-30 мин, прибавляют

0.081 г (1 ммоль) этиленхлоргидрина и продолжают кипячение 4-5 ч. Затем отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 20-30 мл воды, осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход соединения **A** из триазола **6** – 22.4%, из триазола **7** – 31.2%, т.пл. 159-162°C, смешанная проба не дает депрессии температуры плавления. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3275 (ОН<sub>св.</sub>), 1590 (C=C), 1270 (=C-O-), 10.45 (ОН<sub>деф.</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.20 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.91 (с, 1H, OH); 6.49 (дд, 1H<sub>аром.</sub>,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.1$ ); 6.61-6.70 (м, 2H<sub>аром.</sub>); 7.15 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.3$ ).

**2-[4-Бензил-5-(3-метоксифенокс)метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]ацетамид (12)**. Выход 81.2%, т.пл. 145-147°C. Найдено, %: С 59.30; Н 5.19; N 14.50; S 8.29. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 59.36; Н 5.24; N 14.57; S 8.34. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.13 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.27 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6.40-6.48 (м, 3H<sub>аром.</sub>); 6.97 (уш.с, 1H) и 7.52 (уш.с, 1H, NH<sub>2</sub>); 7.10 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.2$ ); 7.13-7.18 (м, 2H<sub>аром.</sub>); 7.23- 7.34 (м, 3H<sub>аром.</sub>).

**2-[4-Бензил-5-(3-метоксифенокс)метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]уксусная кислота (13)**. Выход 98.2%, т.пл. 146-148°C. Найдено, %: С 59.31; Н 4.90; N 10.81; S 8.44. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 59.21; Н 4.97; N 10.90; S 8.32. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.95 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.13 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.26 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6.40-6.48 (м, 3H<sub>аром.</sub>); 7.10 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.2$ ); 7.13-7.17 (м, 2H<sub>аром.</sub>); 7.24-7.34 (м, 3H<sub>аром.</sub>); COOH сильно уширен.

**2-[4-Аллил-5-(3-метоксифенокс)метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]ацетамид (14)**. Выход 75.2%, т.пл. 107-109°C. Найдено, %: С 53.80; Н 5.48; N 16.69; S 9.63. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.88; Н 5.43; N 16.76; S 9.59. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.68 (дт, 2H,  $J_1 = 5.5$ ,  $J_2 = 1.5$ , NCH<sub>2</sub>); 5.08 (дк, 1H,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 5.18 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.24 (дк, 1H,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 5.92 (ддт, 1H,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 10.3$ ,  $J_3 = 5.5$ , =CH); 6.47-6.59 (м, 3H<sub>аром.</sub>); 6.96 (уш.с, 1H) и 7.52 (уш.с, 1H, NH<sub>2</sub>); 7.14 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.5$ ).

**2-[4-Аллил-5-(3-метоксифенокс)метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]уксусная кислота (15)**. Выход 84.1%, т.пл. 61-63°C. Найдено, %: С 53.81; Н 5.20; N 12.44; S 9.51. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53; S 9.56. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.95 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.68 (дт, 2H,  $J_1 = 5.5$ ,  $J_2 = 1.5$ , NCH<sub>2</sub>); 5.08 (дк, 1H,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 5.18 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.24 (дк, 1H,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 5.92 (ддт, 1H,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 10.3$ ,  $J_3 = 5.5$ , =CH); 6.47-6.59 (м, 3H<sub>аром.</sub>); 7.14 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.5$ ); COOH сильно уширен.

**Общая методика аминометилирования 4,5-дизамещенных 4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (16-18)**. 1 ммоль соответствующего триазола **5**, **6** или **7** растворяют в 8-10 мл метанола и прибавляют 1.2 ммоль морфолина. Затем по каплям при перемешивании приливают 0.14 г (1.6 ммоль) формалина. Реакция сопровождается выделением тепла. После перемешивания при

комнатной температуре в течение 12 ч прибавляют 15-20 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола, а в случае маслообразного продукта тщательно промывают ледяной водой и высушивают.

**3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(морфолинометил)-4-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (16).** Выход 85.2%, т.пл. 112-113°C. Найдено, %: С 61.89; Н 6.21; N 13.11; S 7.48.  $C_{21}H_{24}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 61.14; Н 5.86; N 13.58; S 7.77. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 2.75-2.79 (м, 4Н) и 3.58-3.62 (м, 4Н,  $-N(CH_2CH_2)_2O$ ); 3.72 (с, 3Н,  $OCH_3$ ); 4.91 (с, 2Н,  $OCH_2$ ); 5.09 (с, 2Н,  $NCH_2N$ ); 6.32-6.39 (м,  $2H_{аром.}$ ); 6.43-6.47 (м,  $1H_{аром.}$ ); 7.06 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 8.1$ ); 7.42-7.56 (м,  $5H_{аром.}$ ).

**4-Бензил-3-[(3-метоксифенокси)метил]-1-(морфолинометил)-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (17).** Выход маслообразного продукта 64.5%. Найдено, %: С 61.89; Н 6.21; N 13.11; S 7.48.  $C_{22}H_{26}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 61.95; Н 6.14; N 13.14; S 7.52. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 2.70-2.76 (м, 4Н) и 3.56-3.62 (м, 4Н,  $-N(CH_2CH_2)_2O$ ); 3.74 (с, 3Н,  $OCH_3$ ); 4.96 (с, 2Н,  $CH_2$ ); 5.09 (с, 2Н,  $CH_2$ ); 5.39 (с, 2Н,  $NCH_2$ ); 6.34 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 2.3$ ); 6.40 (дд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 6.50 (дд,  $1H_{аром.}$ ,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 7.11 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 8.2$ ); 7.21-7.35 (м,  $5H_{аром.}$ ).

**4-Аллил-3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(морфолинометил)-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (18).** Выход маслообразного продукта 71.2%. Найдено, %: С 57.38; Н 6.39; N 14.82; S 8.48.  $C_{18}H_{24}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 57.42; Н 6.43; N 14.88; S 8.52. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 2.67-2.72 (м, 4Н) и 3.54-3.59 (м, 4Н,  $-N(CH_2CH_2)_2O$ ); 3.77 (с, 3Н,  $OCH_3$ ); 4.76 (дт, 2Н,  $J_1 = 5.7$ ,  $J_2 = 1.5$ ,  $NCH_2$ ); 5.03 (с, 2Н,  $OCH_2$ ); 5.10 (с, 2Н,  $NCH_2$ ); 5.17 (дк, 1Н,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 1.5$ ,  $=CH_2$ ); 5.23 (дк, 1Н,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 1.5$ ,  $=CH_2$ ); 5.93 (ддт, 1Н,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 10.3$ ,  $J_3 = 5.7$ ,  $=CH$ ); 6.49-6.58 (м,  $3H_{аром.}$ ); 7.15 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 8.1$ ).

**Общая методика цианэтилирования 4,5-дизамещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (19-21).** 1 ммоль соответствующего триазола 5, 6 или 7 кипятят с 1.6 г (30 ммоль) свежеперегнанного акрилонитрила в 4 мл воды в присутствии 3.0 г (30 ммоль) триэтиламина в течение 6-8 ч. Раствор выпаривают, маслообразный остаток тщательно протирают ледяной водой и высушивают на воздухе.

**3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(2-цианэтил)-4-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (19).** Выход маслообразного продукта 67.6%. Найдено, %: С 62.31; Н 4.92; N 15.19; S 8.79.  $C_{19}H_{18}N_4O_2S$ . Вычислено, %: С 62.28; Н 4.95; N 15.29; S 8.75. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.09 (т, 2Н,  $J = 6.7$ ,  $CH_2CN$ ); 3.73 (с, 3Н,  $OCH_3$ ); 4.49 (т, 2Н,  $J = 6.7$ ,  $NCH_2$ ); 4.95 (с, 2Н,  $OCH_2$ ); 6.37-6.47 (м,  $3H_{аром.}$ ); 7.07 (т,  $1H_{аром.}$ ,  $J = 8.2$ ); 7.44-7.56 (м,  $5H_{аром.}$ ).

**4-Бензил-3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(2-цианэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (20).** Выход маслообразного продукта 69.5%. Найдено, %: С 63.21; Н 5.25; N 14.71; S 8.39.  $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ . Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 14.73; S 8.43. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.06 (т, 2Н,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CN$ );

3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.48 (т, 2H,  $J = 6.5$ , NCH<sub>2</sub>); 4.99 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.38 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6.33 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 2.3$ ); 6.40 (дд, 1H<sub>аром.</sub>,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 6.49 (дд, 1H<sub>аром.</sub>,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.3$ ); 7.10 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.2$ ); 7.22-7.32 (м, 5H<sub>аром.</sub>).

**4-Аллил-3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(2-цианэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-(4H)-тион (21).** Выход маслообразного продукта 71.2%. Найдено, %: С 58.22; Н 5.39; N 16.89; S 9.81. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 58.16; Н 5.49; N 16.96; S 9.70. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 3.03 (т, 2H,  $J = 6.6$ , CH<sub>2</sub>CN); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.43 (т, 2H,  $J = 6.6$ , NCH<sub>2</sub>); 4.75 (дт, 2H,  $J_1 = 5.7$ ,  $J_2 = 1.5$ , NCH<sub>2</sub>); 5.13 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5.18 (дк, 1H,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 5.24 (дк, 1H,  $J_1 = 10.3$ ,  $J_2 = 1.5$ , =CH<sub>2</sub>); 5.92 (ддт, 1H,  $J_1 = 17.1$ ,  $J_2 = 10.3$ ,  $J_3 = 5.7$ , =CH); 6.50-6.58 (м, 3H<sub>аром.</sub>); 7.15 (т, 1H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$ ).

#### **4-ՖԵՆԻԼ-, ԲԵՆԶԻԼ-, ԱԼԼԻԼՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԹՅՈՒՆ, ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ**

**Թ.Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Ս.Վ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ, Մ.Ռ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ն.Ս. ՄԻՆԱՅԱՆ, Ռ.Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ռ.Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ ԵՎ Ռ.Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՏԱՆՋԱՆՅԱՆ**

*4-(3-Մեթօքսիֆենօքսի)մեթիլ-1-ֆենիլ-, բենզիլ-, ալլիլ-3-թիոսեմիկարբազիդների ներ-մոդելուկային ցիկլիզացիայով հիմնային միջավայրում սինթեզված են մի շարք նոր 4,5-տեղակալված 4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլներ և ուսումնասիրված են նրանց արկիլացման, ամինամեթիլացման և ցիանէթիլացման ռեակցիաները: Քննարկված է 4-բենզիլ- և 4-ալլիլ-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների էթիլենքլորհիդրիզիդիզացման ռեակցիայի ար-գասիքի հնարավոր ճեղքում-վերախմբավորումը:*

*Ուսումնասիրվել են ստացված միացությունների հակացնցումային և հակաբակտե-րիալ հատկությունները:*

#### **SYNTHESIS, TRANSFORMATIONS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 4-PHENYL-, BENZYL- AND ALLYLSUBSTITUTED 4H-1,2,4-TRIAZOLES**

**T. R. HOVSEPYAN<sup>a</sup>, S.V. DILANYAN<sup>a</sup>, M.R. HAKOBYAN<sup>a</sup>, N.S. MINASYAN<sup>b</sup>, R.G. PARONIKYAN<sup>a</sup>, R.V. PARONIKYAN<sup>a</sup> and R.G. MELIK-OHANJANYAN<sup>a</sup>**

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
<sup>a</sup>A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
<sup>b</sup> Molecule Structure Research Center  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

By the intramolecular cyclization of 4-(3-methoxyphenoxy)methyl-1-phenyl-, benzyl- and allyl-3-thiosemicarbazides in alkaline medium a series of new 4,5-substituted 4H-1,2,4-triazole-3-thioles have been synthesized and their alkylation, aminomethylation and cyanethylation reactions have been studied. The rearrangement of the SH-alkylated product from the reaction of 4-benzyl- and 4-allyl-4H-1,2,4-triazole-3-thioles with ethylenechlorohydrin was described.

The anticonvulsant and antibacterial properties of the new 3,4,5-substituted 4H-1,2,4-triazole derivatives have been investigated.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *He R., Chen Y.F., Chen Y.H., Ongolkov A.V., Zhang J.S, Sovoy D.N., Billogeau D.D., Kozikowski A.P.* // J. Med. Chem., 2010, v. 53, p. 1347.
- [2] *Zhou C.H., Wong Y.* // Curr. Med. Chem., 2012, v. 19, p. 239.
- [3] *Kushwaha N., Kushwaha S.K.S., Rai A.K.* // Int. J. Chem. Tech. Res., 2012, v. 4, №2, p. 517.
- [4] *Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // ЖОрХ, 2010, т. 46, с. 560. [Russ. J. Org. Chem., 2010, v. 46, p. 551].
- [5] *Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниэлян И.С, Пароникян Р.В. Мелик-Оганджян Р.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2015, т. 49, №4, с. 23. [Pharm. Chem. J., 2015, v. 49, p. 251].
- [6] *Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г.* // ЖОрХ, 2014, №5, 746. [Russ. J. Org. Chem., 2014, v. 5, p. 736].
- [7] *Овсепян Т.Р., Грбоян С.В., Арсенян Ф.Г., Мелик-Оганджян Р.Г.* // Хим.-фарм.ж. 2011, т. 45, №12, с. 3. [ Pharm. Chem. J., 2012, v. 45(12), p. 705].
- [8] *Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г., Паносян Г.А., Арсенян Ф.Г., Гарибджян Б.Т.* // Хим.-фарм.ж., 2009, т. 43, №12, с. 3. [Pharm. Chem. J., 2009(12), 43, 645].
- [9] *Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г.* // ХГС, 2008, №11, с.1712. [Chem. of Het. Comp., 2009(3), v. 44, p. 1395].
- [10] *Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р., Енгоян А.Н., Мелик-Оганджян Р.Г.* // ХГС, 2004, №9, с.1377.
- [11] *Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Мелик-Оганджян Р.Г.* // Материалы IV научной конференции Армянского химического общества, Ереван, 2014, с. 165.
- [12] *Матье Ж., Алле А.* Принципы органического синтеза. М., ИЛ, 1962, с. 296.
- [13] *Vogel H.G.* Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays / Ed: Vogel H.G., Berlin and New-York, 2008, p. 569.
- [14] *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [15] *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 838.

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

Նայասարանի քիմիական հանդես  
Химический журнал Армении 69, №1-2, 2016 Chemical Journal of Armenia

УДК 548.737 + 541.124 + 547.314

**СИНТЕЗ 4-S - И N- ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ХЛОРБУТ-  
2-ЕНИЛТРИБУТИЛ- И -ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ.  
1,4-ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ БРОМА  
К 1,3-ДИЕНФОСФОНИЕВЫМ СОЛЯМ**

**М. Ж. ОВАКИМЯН, Г. Ц. ГАСПАРЯН, А. С. БИЧАХЧЯН, А. С. ПОГОСЯН,  
Ф. С. КИНОЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

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

Поступило 2 III 2016

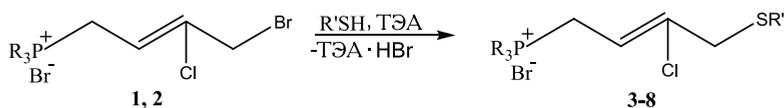
Синтезирован ряд 4-алкантио- и 4-N-3,5-диметилпиразоло- и -имидазоло-3-хлорбут-2-енилфосфоний бромидов с высокими выходами алкилированием алкантиолов, а также 3,5-диметилпиразола и имидазола в присутствии эквивольного количества триэтиламина 3-хлор-4-бромбут-2-енилтрифенил- и трибутилфосфоний бромидами. Впервые осуществлено 1,4-электрофильное присоединение брома к ненасыщенным фосфониевым солям, в частности, к бромидам 3-хлорбута-1,3-диентриалкилфосфония, а также получены их комплексы с  $\text{CuBr}_2$ . Выявлена высокая антибактериальная активность относительно стафилококков и дизентерийной палочки произвольно выбранных трех серусодержащих фосфониевых солей.

Библ. ссылок 10.

Важнейшее положение в арсенале синтетических биологически активных соединений занимают фосфорорганические соединения, нашедшие широкое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов и рострегуляторов растений, а также в медицине в качестве лекарственных препаратов. Среди них особое место занимают достаточно эффективные и малотоксичные физиологически активные четвертичные фосфониевые соли, содержащие различные функциональные заместители [1-3].

С этой точки зрения синтезированные нами на базе 1,4-дибромида хлоропрена четвертичные трифенил- и трибутилфосфониевые соли, со-

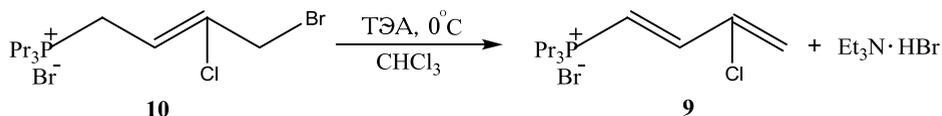
державшие аллильный атом брома, представляли, на наш взгляд, потенциальный практический интерес с точки зрения их функционализации. И, действительно, исследования показали, что как трифенил- (**1**), так и трибутил-4-бром-3-хлорбут-2-енилфосфоний (**2**) бромиды легко реагируют уже при комнатной температуре с алкантиолами в присутствии стехиометрического количества триэтиламина с образованием соответствующих 4-алкилсульфанилпроизводных трифенил- и трибутилфосфониевых солей **3-8** с хорошими выходами. Специально поставленным опытом показано, что в отсутствие триэтиламина реакции не имеют места. Образование фосфониевых солей **3-8** представляется нам протекающим по схеме нуклеофильного замещения атома брома в фосфониевых солях **1** и **2** генерируемыми из алкантиолов под действием триэтиламина тиолят-анионами.



R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(1); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>(2); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH(3); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(4); R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=mpec-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>(5); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH(6); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(7); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=mpec-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>(8).

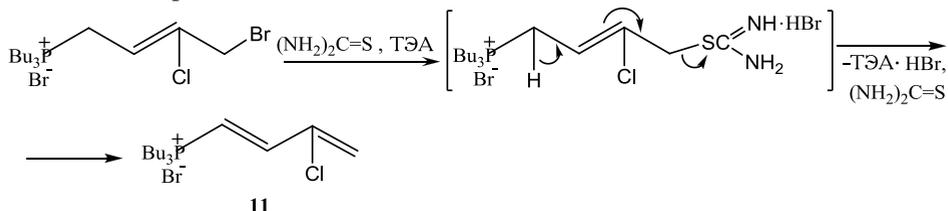
Следует отметить, что в ИК-спектрах синтезированных 4-S-функционально замещенных 3-хлорбут-2-енилфосфониевых солей наблюдаются заниженные на 20-30 см<sup>-1</sup> частоты поглощения СН=ССl-двойных связей по сравнению с СН=СН-связями, что обусловлено, по-видимому, отрицательным индукционным эффектом атома хлора при двойной связи.

Теоретически не исключалась возможность образования солей **3-8** по схеме, включающей в себя на первой стадии образование в результате 1,4-расщепления фосфониевых солей **1,2** соответствующих фосфониевых интермедиатов с 3-хлорбута-1,3-диеновой группировкой, присоединяющих далее тиолы. Однако нами экспериментально показано на примере 3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромида, что в отсутствие триэтиламина последний не присоединяет алкантиолы. Сам 3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (**9**) нами синтезирован из 4-бром-3-хлорбут-2-енилтрипропилфосфоний бромида (**10**) действием триэтиламина в хлороформе при 0<sup>0</sup>С по аналогии с ранее полученным трибутильным аналогом [4].



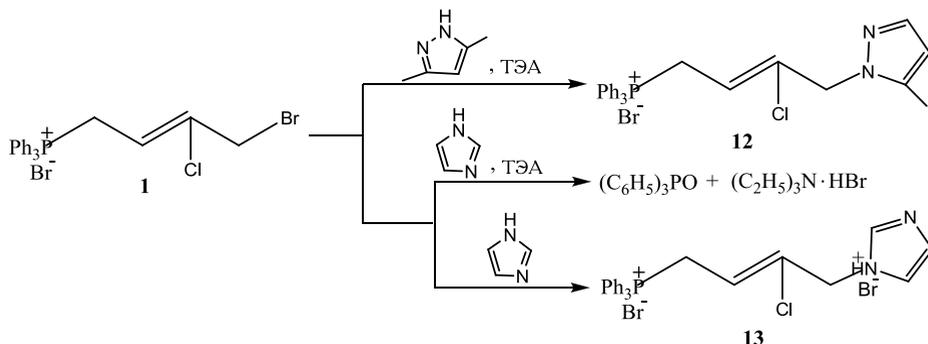
С целью получения сходно построенного δ-тиоурониевого производного трибутилфосфониевой соли **2** последняя была вовлечена в реакцию

с тиомочевиной в присутствии триэтиламина. Однако в качестве единственного продукта реакции был получен продукт 1,4-расщепления – 3-хлорбута-1,3-диентрибутилфосфоний бромид (**11**). Теоретически не исключается возможность образования фосфониевой соли **11**, с учетом высокой реакционной способности тиомочевины, из ожидаемого тиоурониевого интермедиата по схеме:



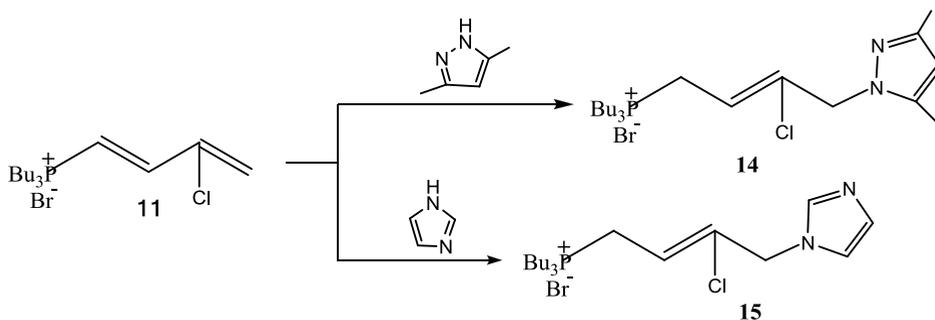
Далее с целью получения смешанных фосфониосульфониевых солей была сделана попытка S-алкилирования синтезированных нами фосфониевых солей **3-8** такими реакционноспособными электрофилами, как аллил- и пропаргилбромиды. Однако поставленные опыты не увенчались успехом, по-видимому, из-за пассивации двухвалентного атома серы электроотрицательным фосфониевым фрагментом.

Сходно с фосфониевыми солями **3-8** нам удалось осуществить также синтез 3-хлор-4-N-3,5-диметилпиразолобут-2-енилтрифенилфосфоний бромида (**12**) взаимодействием фосфониевой соли **1** и 3,5-диметилпиразола в присутствии триэтиламина. Однако при использовании в качестве реагента в той же реакции имидазола вместо ожидаемого продукта нуклеофильного замещения были получены лишь трифенилфосфиноксид и триэтиламин бромгидрат, образовавшиеся, по всей вероятности, вследствие нуклеофильной атаки амина по положительно заряженному атому фосфора соли **1** с последующей фрагментацией предполагаемого интермедиата с пятивалентным атомом фосфора. Однако нам удалось получить бромгидрат имидазольного производного **13** взаимодействием фосфониевой соли **1** с имидазолом в отсутствие триэтиламина.

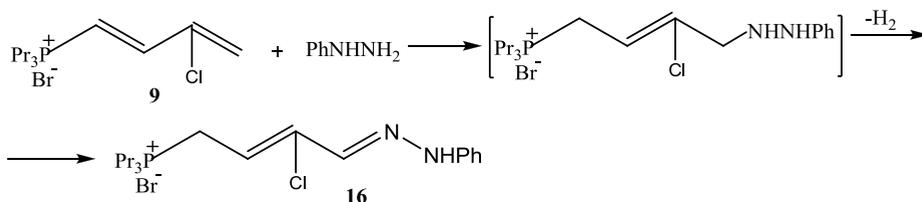


Трибутильные аналоги фосфониевых солей **12** и **13** с пиразольным и имидазольным циклами **14** и **15** нами синтезированы с помощью реак-

ций нуклеофильного присоединения азотистых нуклеофилов к 3-хлор-бута-1,3-диенилтрибутилфосфоний бромиду (**11**).



Ранее было установлено, что диенфосфониевая соль **11** легко реагирует с фенилгидразином с образованием продукта 1,4-присоединения, подвергающегося в процессе реакции самостоятельному дегидрированию [5]. Нами осуществлена та же реакция с 3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромидом (**9**), приведшая к соответствующему фенилгидразоновому производному **16**.

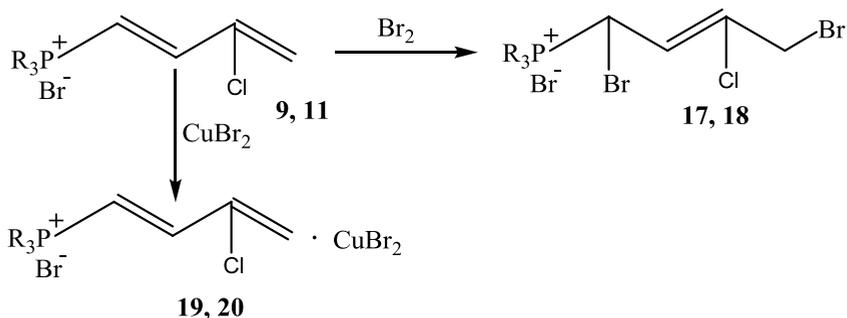


Нами были изучены также реакции фосфониевой соли **9** и с рядом других NH- и СН-нуклеофилов, как, например, незамещенный гидразин, гидросиламин, ацетилацетон. Во всех случаях в ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах полученных соединений наблюдаются наряду с другими неизвестными характерные сигналы ожидаемых аддуктов, однако, к сожалению, выделить и идентифицировать их в чистом виде не удалось.

Следует отметить, что в отличие от ненасыщенных аммониевых солей в литературе практически отсутствуют данные по реакциям электрофильного присоединения, в частности, галогенирования, гидрогалогенирования и др. α,β-ненасыщенных фосфониевых солей, что объясняется, по-видимому, наличием большого d-орбитального резонанса, способствующего реакциям нуклеофильного присоединения. В литературе мы нашли лишь одно сообщение Кюха и Грейсона, посвященное бромированию трибутилвинилфосфоний бромида молекулярным бромом [6]. Однако, к сожалению, в экспериментальной части нет никаких аргументированных данных относительно структуры конечного продукта. Позднее в лаборатории ФОС ИОХ НАН РА на примерах трифенилаллилфосфоний бромида, а также 1,4-бисфосфониевых солей с 1,3-диениленовым общим радикалом была установлена полная инертность

двойных связей по отношению к молекулярному бром. В обоих случаях в результате проведенных реакций атака брома направляется на галоидные анионы, вследствие чего образуются фосфониевые соли с комплексными анионами  $\text{Br}_3^-$  [7].

В отличие от вышесказанного, наши последующие исследования показали, что трипропил- и трибутилфосфониевые соли **9** и **11** с 3-хлорбута-1,3-диеновой группировкой легко подвергаются бромированию молекулярным бромом при температуре  $-5^\circ\text{C}$  в хлороформе с образованием продуктов 1,4-присоединения **17** и **18**. Взаимодействием же фосфониевых солей **9**, **11** с  $\text{CuBr}_2$  в метанольном растворе нами получены соединения **19**, **20**, в Уф-спектрах которых имеются характерные для комплексных соединений поглощения при  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  345 и 350, соответственно.



$\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$  (**9**, **17**, **19**);  $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$  (**11**, **18**, **20**).

Произвольно выбранные нами серусодержащие соединения **3**, **7** и **12** испытывались на антибактериальную активность по методике [8] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовались грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0.55). Растворы соединений и контрольного препарата готовились в ДМСО в разведении 1:20. На чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносились растворы испытуемых веществ в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводился по диаметру ( $d$ , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при  $37^\circ\text{C}$ . В качестве положительного контроля использовался лекарственный препарат фуразолидон [9].

В результате проведенных исследований выявлена высокая антибактериальная активность испытуемых веществ в отношении стафилококков и дизентерийной палочки в зоне диаметром 28-31 мм, несколько превосходящая активность фуразолидона ( $d = 23\text{-}25$  мм), а относительно кишечной палочки (*E. Coli* 0.55) — умеренная активность ( $d = 15\text{-}17$  мм).

## Экспериментальная часть

Фосфониевые соли **1** и **2** синтезированы по известной методике [10]. ИК-спектры зарегистрированы на приборе «Spercord UR-75» в хлороформе, УФ-спектры – на приборе «Spercord UR-50». Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  сняты на спектрометре «Varian Mercury-300» [300.077 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 121.47 МГц ( $^{31}\text{P}$ )] при 303 К с использованием в качестве растворителя смесь DMSO- $d_6$ - $\text{CCl}_4$  (1:3). Химические сдвиги приведены относительно ТМС ( $^1\text{H}$ ) и 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ).

**4-[(2'-Гидрокси)этил]сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (3).** К раствору 1 г (2.0 ммоль) соли **1** и 0.16 г (2.0 ммоль) 2-сульфанилэтанола в 15 мл хлороформа, охлажденному до  $-5^\circ\text{C}$ , прикапали 0.2 г (2.0 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч и обработали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой отделили, высушили над  $\text{CaCl}_2$ , отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.85 г (83.7%) соли **3**. Найдено, %: P 6.42; Br 15.49.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrClOPS}$ . Вычислено, %: P 6.11; Br 15.76. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1555, 1590, 1620, 3020, 3050, 3300. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 2.33 (т, 2H,  $J=7.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.49 (т, 2H,  $J=7.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  и д, 2H,  $J=3.3$ ,  $=\text{CClCH}_2\text{S}$ ); 4.55 (уш.с, 1H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.72 (дд, 2H,  $J_1=16.3$ ,  $J_2=7.6$ ,  $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ); 6.08 (тд, 1H,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=6.6$ ,  $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ); 7.66-7.98 (м, 15H,  $\text{P}^+\text{Ph}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ :  $\delta$  27.05 (с).

**4-Этилсульфанил-3-хлорбут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (4).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.0 ммоль) соли **1**, 0.12 г (2.0 ммоль) этантиола и 0.2 г (2.0 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.8 г (81.4%) соли **4**. Найдено, %: P 6.09; Br 15.97.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrClPS}$ . Вычислено, %: P 6.31; Br 16.28. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1570, 1595, 1620, 3020, 3050. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.11 (т, 3H,  $J=7.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.28 (к, 2H,  $J=7.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.42 (д, 2H,  $J=3.3$ ,  $=\text{CClCH}_2\text{S}$ ); 4.71 (дд, 2H,  $J_1=16.2$ ,  $J_2=7.6$ ,  $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ); 6.00 (тд, 1H,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=6.6$ ,  $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ); 7.68-7.93 (м, 15H,  $\text{P}^+\text{Ph}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ :  $\delta$  27.03 (с).

**4-(2-Метилбутил)сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (5).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.0 ммоль) соли **1**, 0.21 г (2.0 ммоль) 2-метилбутантиола и 0.2 г (2.0 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.8 г (74.9%) соли **5**. Найдено, %: P 6.03; Br 14.78.  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrClPS}$ . Вычислено, %: P 5.81; Br 14.99. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 0.88 (т, 3H,  $J=7.3$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}$ ); 1.18 (с, 6H, 2.28  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}$ ); 1.45 (к, 2H,  $J=7.3$ ,  $3(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}$ ); 3.40 (д, 2H,  $J=3.3$ ,  $=\text{CClCH}_2\text{S}$ ); 4.70 (дд, 2H,  $J_1=16.4$ ,  $J_2=7.6$ ,  $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ); 6.00 (тд, 1H,  $J_1=7.5$ ,  $J_2=6.5$ ,  $\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ); 7.68-7.97 (м, 15H,  $\text{P}^+\text{Ph}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ :  $\delta$  26.61 (с).

**4-[(2-Гидрокси)этил]сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (6).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.2 ммоль) соли **2**, 0.17 г (2.2 ммоль) 2-сульфанилэтанола и 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.6 г (60.9%) соли **6**. Найдено, %: P 6.81; Br 17.53.  $C_{18}H_{37}BrClOPS$ . Вычислено, %: P 6.93; Br 17.88. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620, 3400. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.0 (т, 9H,  $J=7.1$ ,  $CH_3$ ,  $C_4H_9$ ); 1.4-1.64 (м, 12H,  $\beta, \gamma-CH_2$ ,  $C_4H_9$ ); 2.32-2.45 (м, 6H,  $\alpha-CH_2$ ,  $C_4H_9$ ); 2.54 (т, 2H,  $J=7.4$ ,  $SCH_2CH_2OH$ ); 3.40 (дд, 2H,  $J_1=16.3$ ,  $J_2=7.6$ ,  $P^+CH_2CH=$ ); 3.58 (т, 2H,  $J=7.4$ ,  $SCH_2CH_2OH$  и д, 2H,  $J=3.2$ ,  $=CClCH_2S$ ); 4.70 (уш.с, 1H,  $SCH_2CH_2OH$ ); 6.30 (тд, 1H,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=6.6$ ,  $P^+CH_2CH=$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P$ :  $\delta$  40.05 (с).

**4-Этилсульфанил-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (7).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.2 ммоль) соли **2**, 0.14 г (2.2 ммоль) этантиола и 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.78 г (82.2%) соли **7**. Найдено, %: P 7.35; Br 18.22.  $C_{18}H_{37}BrClPS$ . Вычислено, %: P 7.18; Br 18.54. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1635, 3020. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.0 (т, 9H,  $J=7.1$ ,  $CH_3$ ,  $C_4H_9$ ); 1.27 (т, 3H,  $J=7.3$ ,  $SCH_2CH_3$ ); 1.4-1.63 (м, 12H,  $\beta, \gamma-CH_2$ ,  $C_4H_9$ ); 2.32-2.43 (м, 6H,  $\alpha-CH_2$ ,  $C_4H_9$ ); 2.55 (к, 2H,  $J=7.3$ ,  $SCH_2CH_3$ ); 3.40 (дд, 2H,  $J_1=16.3$ ,  $J_2=7.5$ ,  $P^+CH_2CH=$ ); 3.54 (д, 2H,  $J=3.2$ ,  $=CClCH_2S$ ); 6.21 (тд, 1H,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=6.6$ ,  $P^+CH_2CH=$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P$ :  $\delta$  40.10 (с).

**4-(2-Метилбутил)сульфанил-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (8).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.2 ммоль) соли **2**, 0.23 г (2.2 ммоль) 2-метилбутантиола и 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа получили 0.7 г (67.2%) соли **8**. Найдено, %: P 6.83; Br 17.01.  $C_{21}H_{43}BrClPS$ . Вычислено, %: P 6.55; Br 16.89. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 0.99 (т, 9H,  $J=7.1$ ,  $CH_3$ ,  $C_4H_9$ ); 1.27 (с, 6H,  $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)S$ ); 1.34 (т, 3H,  $J=7.3$ ,  $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)S$ ); 1.4-1.63 (м, 12H,  $\beta, \gamma-CH_2$ ,  $C_4H_9$  и к, 2H,  $J=7.3$ ,  $(CH_3)_2C(CH_2CH_3)S$ ); 2.31-2.44 (м, 6H,  $\alpha-CH_2$ ,  $C_4H_9$ ); 3.40 (дд, 2H,  $J_1=16.1$ ,  $J_2=7.7$ ,  $P^+CH_2CH=$ ); 3.51 (д, 2H,  $J=3.1$ ,  $=CClCH_2S$ ); 6.20 (тд, 1H,  $J_1=7.7$ ,  $J_2=5.7$ ,  $P^+CH_2CH=$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P$ :  $\delta$  40.21 (с).

**Взаимодействие 1,4-дибром-3-хлорбут-2-ена с трипропилфосфином.** К эфирному раствору 6.1 г (3.81 ммоль) трипропилфосфина при температуре  $-10^0C$  прикапали 9.9 г (4.0 ммоль) 1,4-дибром-3-хлорбут-2-ена. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, растворитель отфильтровали, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 11.8 г (75.8%) 4-бром-3-хлорбут-2-енилтрипропилфосфоний бромида (**10**). Найдено, %: C 38.35; H 6.12; P 7.31; Br 19.87.  $C_{13}H_{26}Br_2ClP$ . Вычислено, %: C 38.19; H 6.36; P 7.59; Br 19.58. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620, 3030. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.12 (тд, 9H,  $J_1=7.2$ ,  $J_2=1.4$ ,  $CH_3$ ,  $C_3H_7$ ); 1.49-1.78 (м, 6H,  $\beta-CH_2$ ,  $C_3H_7$ ); 2.33-2.54 (м, 6H,  $\alpha-CH_2$ ,  $C_3H_7$ ); 3.45 (дд, 2H,  $J_1=16.3$ ,  $J_2=7.6$ ,  $P^+CH_2CH=$ ); 4.42 (уш.с, 2H,  $CH_2Br$ ); 6.63 (тд, 1H,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=6.2$ ,  $P^+CH_2CH=$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P$ :  $\delta$  39.56 (с).

**3-Хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (9).** К раствору 1 г (2.4 ммоль) соли **10** в 15 мл хлороформа, охлажденному до 0°C, прикапали раствор 0.24 г (2.4 ммоль) триэтиламина в 5 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и обработали водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделили, высушили над CaCl<sub>2</sub>, отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.65 г (82.7%) соли **9**. Найдено, %: P 9.77; Br 24.09. C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>BrClP. Вычислено, %: P 9.47; Br 24.43. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1550, 1595, 3080. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.13 (т<sub>д</sub>, 9H, J<sub>1</sub>=7.2, J<sub>2</sub>=1.4, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 1.51-1.67 (м, 6H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 2.47-2.59 (м, 6H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 5.91 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=2.6, J<sub>2</sub>=1.1, CCl=C(H<sub>a</sub>)H<sub>b</sub>); 6.30 (уш.с, 1H, CCl=CH<sub>a</sub>(H<sub>b</sub>)); 6.40 (т, 1H, J=17.0, P<sup>+</sup>CH=C $\underline{H}$ -CCl); 8.01 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=18.7, J<sub>2</sub>=17.0, P<sup>+</sup>C $\underline{H}$ =CH-CCl). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P:  $\delta$  32.70 (с).

**Взаимодействие 4-бром-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромида с тиомочевинной.** К раствору 1 г (2.2 ммоль) соли **2** в 15 мл хлороформа прикапали 0.22 г (2.2 ммоль) триэтиламина и 0.17 г (2.2 ммоль) тиомочевинны. Реакционную смесь прокипятили в течение 14 ч и обработали водой. Органический слой отделили, высушили над CaCl<sub>2</sub>, отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.75 г (76.5%) 3-хлорбута-1,3-диенилтрибутилфосфоний бромида (**11**). Найдено, %: P 8.15; Br 21.98. C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>BrClP. Вычислено, %: P 8.39; Br 21.65. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1560, 1600, 3090. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.00 (т, 9H, J=7.2, CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.39-1.65 (м, 12H,  $\beta$ , $\gamma$ -CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.42-2.59 (м, 6H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 5.92 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=2.6, J<sub>2</sub>=1.1, CCl=C(H<sub>a</sub>)H<sub>b</sub>); 6.28 (уш.с, 1H, CCl=CH<sub>a</sub>(H<sub>b</sub>)); 6.39 (т, 1H, J=17.0, P<sup>+</sup>CH=C $\underline{H}$ -); 7.99 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=18.7, J<sub>2</sub>=17.0, P<sup>+</sup>C $\underline{H}$ =CH-). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P:  $\delta$  33.81(с).

**3-Хлор-4-N-3,5-диметилпиразолобут-2-енилтрифенилфосфоний бромид (12).** Раствор 0.7 г (1.4 ммоль) фосфониевой соли **1**, 0.13 г (1.4 ммоль) 3,5-диметилпиразола и 0.14 г (1.4 ммоль) триэтиламина в 15 мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и обработали водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделили, высушили над CaCl<sub>2</sub>, отфильтровали и растворитель удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.53 г (72.04%) соли **12**, т.пл. 166-167°C. Найдено, %: P 6.12; Br 15.49. C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrClN<sub>2</sub>P. Вычислено, %: P 5.89; Br 15.22. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 2.05 и 2.13 (с, 6H, 2×CH<sub>3</sub>-пиразол); 4.69 (дд, 2H, J<sub>1</sub>=16.4, J<sub>2</sub>=7.6, P<sup>+</sup>C $\underline{H}$ <sub>2</sub>CH=); 4.75 (уш. д, 2H, J=4.2, =CClCH $\underline{2}$ N); 5.62 (т<sub>д</sub>, 1H, J<sub>1</sub>=7.6, J<sub>2</sub>=6.3, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>C $\underline{H}$ =); 5.71 (с, 1H-пиразол); 7.68-7.94 (м, 15H, P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P:  $\delta$  26.60 (с).

**Бромгидрат 3-хлор-4-N-имидазолобут-2-енилтрифенилфосфоний бромида (13).** Раствор 0.7 г (1.4 ммоль) фосфониевой соли **1** и 0.1 г (1.4 ммоль) ими-

дазола в 10 мл хлороформа перемешивали в течение 10 ч при температуре 40<sup>0</sup>С. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.6 г (74.1%) соли **13**, т.пл. 126-128<sup>0</sup>С. Найдено, %: P 5.72; Br 27.31. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>P. Вычислено, %: P 5.36; Br 27.66. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 4.72 (дд, 2H, J<sub>1</sub>=16.5, J<sub>2</sub>=7.6, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 5.41 (д, 2H, J=3.2, =CClCH<sub>2</sub>N); 6.80 (тд, 1H, J<sub>1</sub>=7.5, J<sub>2</sub>=6.2, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 7.63-8.0 (м, 18H (15H P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub> и 3H-имидазол)); 9.4 (с, 1H, N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ 27.25 (с).

**3-Хлор-4-N-3,5-диметилпиразолобут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (14).** К раствору 0.74 г (2.0 ммоль) фосфониевой соли **11** в 15 мл ацетонитрила прибавили 0.2 г (2.0 ммоль) 3,5-диметилпиразола. Реакционную смесь прокипятили в течение 9 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.76 г (81.6%) соли **14**. Найдено, %: P 6.38; Br 17.47. C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>BrClN<sub>2</sub>P. Вычислено, %: P 6.66; Br 17.19. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620, 1640. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 0.98 (т, 9H, J=7.4, CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.40-1.64 (м, 12H, β,γ-CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.1 и 2.15 (с, 6H, 2xCH<sub>3</sub>-пиразол); 2.30-2.47 (м, 6H, α-CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 3.45 (дд, 2H, J<sub>1</sub>=16.4, J<sub>2</sub>=7.6, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 4.82 (д, 2H, J=3.1, =CClCH<sub>2</sub>N); 5.73 (с, 1H-пиразол); 6.01 (тд, 1H, J<sub>1</sub>=7.7, J<sub>2</sub>=6.3, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ 40.77 (с).

**3-Хлор-4-N-имидазолбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (15).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 0.6 г (1.6 ммоль) фосфониевой соли **11** и 0.11 г (1.6 ммоль) имидазола получили 0.55 г (78.6%) соли **15**. Найдено, %: P 7.33; Br 17.91. C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>BrClN<sub>2</sub>P. Вычислено, %: P 7.09; Br 18.29. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 0.98 (т, 9H, J=7.4, CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.34-1.61 (м, 12H, β,γ-CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.29-2.49 (м, 6H, α-CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 3.40 (дд, 2H, J<sub>1</sub>=16.3, J<sub>2</sub>=7.5, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 5.04 (уш.с, 2H, =CClCH<sub>2</sub>N); 6.6 (тд, 1H, J<sub>1</sub>=7.6, J<sub>2</sub>=6.3, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 7.14 (уш.с, 2H, CH=CH-имидазол); 7.80 (с, 1H-имидазол). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ 40.66 (с).

**4-N-Фенилгидразоно-3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (16).** К раствору 0.8 г (2.4 ммоль) фосфониевой соли **9** в 15 мл ацетонитрила прибавили 0.26 г (2.4 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при температуре 50<sup>0</sup>С. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс.эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.8 г (76.9%) 4-N-фенилгидразоно-3-хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний бромид (16), т.пл. 148-149<sup>0</sup>С. Найдено, %: P 7.36; Br 18.12. C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BrClN<sub>2</sub>P. Вычислено, %: P 7.15; Br 18.45. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 1.10 (т.д, 9H, J<sub>1</sub>=7.2, J<sub>2</sub>=1.4, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 1.52-1.75 (м, 6H, β-CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 2.3-2.48 (м, 6H, α-CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 3.59 (дд, 2H, J<sub>1</sub>=16.3, J<sub>2</sub>=7.7, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 6.3 (тд, 1H, J<sub>1</sub>=7.6, J<sub>2</sub>=6.1, P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH=); 6.71 (т, 1H, J=6.9, p-Ph, ); 7.05-7.18 (м, 4H, o-и m-Ph); 7.81 (с, 1H, CH= N); 10.12 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ 39.19 (с).

**1,4-Дибром-3-хлорбут-2-енилтрипропилфосфоний бромид (17).** К раствору 0.5 г (1.5 ммоль) фосфониевой соли **9** в 10 мл хлороформа прикапали 0.24 г (1.5 ммоль) брома при температуре  $-5^{\circ}\text{C}$ . Температуру реакционной смеси поддерживали при перемешивании в течение 5 ч, а затем довели до комнатной. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.45 г (61.5%) фосфониевой соли **17**. Найдено, %: P 6.08; Br<sup>-</sup> 16.65. C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>3</sub>ClP. Вычислено, %: P 6.36; Br<sup>-</sup> 16.41. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 1.13 (тд, 9H, J<sub>1</sub>=7.3, J<sub>2</sub>=1.4, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 1.48-1.79 (м, 6H, β-CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 2.49-2.63 (м, 6H, α-CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 4.48 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 5.89 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=16.3, J<sub>2</sub>=7.6, P<sup>+</sup>CHBrCH=); 7.1 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=18.7, J<sub>2</sub>=16.0, P<sup>+</sup>CHBrCH=). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ 45.72 (с).

**1,4-Дибром-3-хлорбут-2-енилтрибутилфосфоний бромид (18).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 0.8 г (2.2 ммоль) фосфониевой соли **11** и 0.35 г (2.2 ммоль) брома получили 0.73 г (62.7%) фосфониевой соли **18**. Найдено, %: P 6.07; Br<sup>-</sup> 15.44. C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>Br<sub>3</sub>ClP. Вычислено, %: P 5.85; Br<sup>-</sup> 15.11. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 1.0 (т, 9H, J=7.4, CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.39-1.72 (м, 12H, β,γ-CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.52-2.69(м, 6H, α-CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 4.5 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 5.88 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=16.4, J<sub>2</sub>=7.5, P<sup>+</sup>CHBrCH=); 7.1 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=18.7, J<sub>2</sub>=16.0, P<sup>+</sup>CHBrCH=). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ 46.88 (с).

**3-Хлорбута-1,3-диенилтрипропилфосфоний трибромкупрат (19).** К раствору 0.34 г (1.0 ммоль) фосфониевой соли **9** в 10 мл метанола прибавили раствор 0.22 г (1.0 ммоль) бромиды меди (II) в 10 мл метанола. Смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре и оставили на сутки. Метанол удалили в вакууме, остаток промыли сухим бензолом, абс. эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.56 г (100%) соединения **18**, представляющего собой вязкую массу черного цвета. Найдено, %: C 28.44; H 4.31; Cu 11.65; P 5.78. C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>3</sub>ClCuP. Вычислено, %: C 28.29; H 4.53; Cu 11.60; P 5.62. УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub>/нм: 345.

**3-Хлорбута-1,3-диенилтрибутилфосфоний трибромкупрат (20).** Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 0.4 г (1.0 ммоль) фосфониевой соли **11** и 0.22 г (1.0 ммоль) бромиды меди получили 0.6 г (96.8%) соединения **19**, представляющего собой вязкую массу черного цвета. Найдено, %: C 32.73; H 5.01; Cu 10.84; P 5.45. C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>Br<sub>3</sub>ClCuP. Вычислено, %: C 32.35; H 5.22; Cu 10.78; P 5.22. УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub>/нм: 350.

**4-S- ԵՎ N-ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԿԱՎԱԾ 3-ՔԼՈՐՐՈՒՏ-2-ԵՆԻԼՏՐԻԲՈՒՏԻԼ- ԵՎ -ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ: ԲՐՈՄԻ 1,4-ԷԼԵԿՏՐՈՖԻԼ ՄԻԱՑՈՒՄԸ 1,3-ԴԻԵՆՖՈՍՖՈՆՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻՆ**

**Մ. Ժ. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ.Ծ.ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԻԶԱԿԽՅԱՆ, Ա. Ս. ԳՈՂՈՍՅԱՆ, Ֆ. Ս. ՔԻՆՈՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ**

*Սինթեզվել է մի շարք 4-ալկանթիո-, ինչպես նաև 4-N-3,5-դիմեթիլպիրազոլ- և -իմիդազոլ-3-քլորբուտ-2-ենիլֆոսֆոնիում բրոմիդներ բարձր ելքերով ալկանթիոլների , ինչպես նաև 3,5-դիմեթիլպիրազոլի և իմիդազոլի ալկիլմամբ 3-քլոր 4-բրոմբուտ-2-ենիլտրիֆենիլ- և -տրիբուտիլֆոսֆոնիում բրոմիդներով, էկվիմոլ քանակով տրիէթիլամինի ներկայությամբ: Համաձայն կենսաբանական ուսումնասիրությունների, կամայական ընտրված երեք ծծումբ պարունակող միացությունները ցուցաբերում են բարձր անտիբակտերիալ ակտիվություն ստաֆիլոկոկների և դիֆթերիալ ձողիկների նկատմամբ: Առաջին անգամ իրականացվել է բրոմի 1,4-էլեկտրոֆիլ միացում չհագեցած ֆոսֆոնիումային աղերին, մասնավորապես՝ տրիալկիլ -3-քլորբուտ-1,3-դիենիլֆոսֆոնիում բրոմիդներին:*

**SYNTHESIS OF 4-S AND N-FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 3-CHLOROBUT-2-ENYLTRIBUTYL- AND -TRIPHENYLPHOSPHONIUM SALTS. 1,4-ELECTROPHYLIC ADDITION OF BROMINE TO 1,3-DIENEPHOSPHONIUM SALTS**

**M. Zh. OVAKIMYAN, G. Ts. GASPARYAN, A. S. BICHAKHCHYAN, A. S. POGHOSYAN, F. S. KINOYAN, R. V. PARONIKYAN and G. M. STEPANYAN**

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

A number of 4-alkanethio- and 4-N-3,5-dimethylpyrazole- and imidazole-3-chlorobut-2-enylphosphonium bromides have been synthesized in high yields by alkylation of alkanethioles, 3,5-dimethylpyrazole and imidazole with 3-chloro-4-bromobut-2-enyltriphenyl- and tributylphosphonium bromides in the presence of equimolar quantity of triethylamine. The high antibacterial activity of three randomly choosen synthesized sulfur-containing compounds has been revealed. For the first time 1,4-electrophylic addition of bromine to  $\alpha,\beta$ -unsaturated phosphonium salts has been realized, in particular, by interaction of trialkyl-3-chlorobuta-1,3-dienylphosphonium bromides with bromine in chloroform the appropriate 1,4-addition products were obtained.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Касухин Л.Ф., Броварец В.С., Смолий О.Б., Круз В.В., Будник Л.В., Драч Б.С. // ЖОХ, 1991, т. 61, вып. 12, с. 2679.
- [2] McAllister P.R., Dotson M.J., Grim S.O., Hillman G.R. // J.Med.Chem., 1980, v. 23, №8, p. 862.

- [3] Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 516.
- [4] Лулукян Р.К., Овакимян М.Ж., Инджикян М.Г. // Арм.хим.ж., 1972, т. 25, №2, с. 123.
- [5] Овакимян М.Ж., Барсегян С.К., Погосян А.С., Кикоян Н.М., Инджикян М.Г. // ЖОХ, 2004, т. 74, вып. 12, с. 1992.
- [6] Keough P.T., Grayson M. // J.Org.Chem., 1964, v. 29, №3, p. 631.
- [7] Овакимян М.Ж., Погосян А.С., Мовсисян М.Л., Инджикян М.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 11, с. 1779.
- [8] Першин Я.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [9] Машковский М.Д. Лекарственные вещества. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [10] Лулукян Р.К., Овакимян М.Ж., Инджикян М.Г., Паносян Г.А. // Арм.хим.ж., 1981, т. 34, №6, с. 474.

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

---

Նայասարանի քիմիական հանդես  
Химический журнал Армении 69, №1-2, 2016 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.972

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ  
АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ СОЦВЕТИЙ  
БЕССМЕРТНИКА КРАСНОВАТОГО, ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ  
ПЯТНИСТОЙ И МАКЛЮРЫ ОРАНЖЕВОЙ**

**Г. С. АНАНИКЯН**

Научно-технологический центр органической  
и фармацевтической химии НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
Тел.(374-10)281754. E-mail: hrach63@mail.ru  
Национальный политехнический университет Армении  
Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 105

Поступило 8 II 2016

Целью данной работы являлось сравнительное изучение антирадикальной активности флавоноидных компонентов соцветий бессмертника красноватого, плодов расторопши пятнистой и маклюры оранжевой спектрофотометрическим методом с применением свободного радикала —2,2-дифенил-1-пикрилгидразила. Показано, что пренилированный изофлавоноид — помиферин, полученный из маклюры оранжевой, и его смесь с другим пренилированным изофлавоноидом — осайном, имеют более выраженную антирадикальную активность, чем остальные исследуемые образцы.

Рис. 4, табл. 2, библиографические ссылки 7.

Смесь флавоноидных соединений (фламин), выделяемая из соцветий бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* /L./ Moench), используется для лечения холециститов, гепатохолециститов, а также других заболеваний печени и желчных путей. Основными активными ингредиентами фламина являются флавоноиды салипурпозид (1), изосалипурпозид (2), апигенин (4), нарингенин (5) и кемпферол (3) (рис. 1) [1].

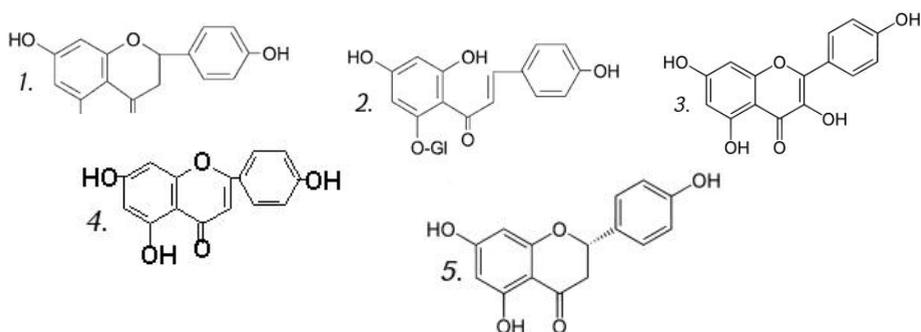


Рис. 1. Основные компоненты препарата фламин: 1. салипурпозид, 2. изосалипурпозид, 3. кемпферол, 4. апигенин, 5. нарингенин.

Ранее [2] было показано, что в качестве сырья для получения фламина, кроме бессмертника песчаного, можно использовать и бессмертник красноватый (*Helichrysum rubicundum* (C. Koch) Takht.).

В качестве эффективных гепатопротекторных средств в современной медицине признаны препараты, содержащие смесь флаволигнанов (силимарин), которая получается из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* /L/ Gaertn.) [3]. Главными компонентами силимарина являются флаволигнаны силибин (рис. 2 а) и силидианин (рис. 2 б).

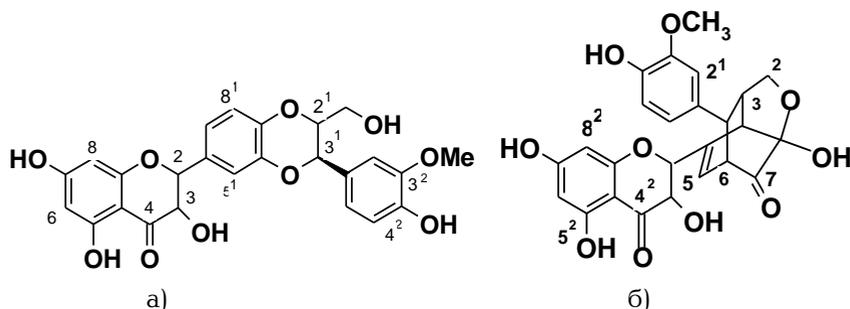


Рис. 2. Компоненты силимарина: а) силибин, б) силидианин.

В плодах маклюры оранжевой (*Maclura pomifera* (Raf.) Schneid.) содержатся биологически активные пренилированные изофлавоноиды осаин и помиферин (рис.3). Настойки, получаемые из плодов, используются в народной медицине для лечения широкого спектра болезней, а плоды маклюры служат сырьем для приготовления также различных лечебных мазей.

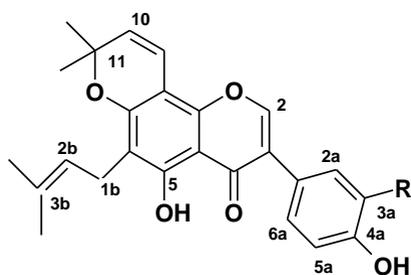


Рис. 3. Структурная формула осaina (R=H) и помиферина (R=OH).

Известно, что флавоноидные соединения, благодаря содержанию в своей структуре фенольных гидроксильных групп, обладают антиоксидантной, антирадикальной активностью, обуславливающей широкий спектр их лечебных свойств. Представлялось интересным и целесообразным провести сравнение антирадикальной активности выделенных нами ранее фламина [2], силимарина [3] и смеси осайн-помиферин [4].

## Экспериментальная часть

### Материалы и методы

Для исследования антирадикальной активности в качестве испытуемых веществ использовались фламин, полученный из цветков бессмертника красноватого, растущего в Армении, силимарин, выделенный из семян расторопши пятнистой, собранных в Арцахе, помиферин и смесь осайна и помиферина, полученных из плодов дерева маклюры оранжевой, интродуцированной в Ереване, а также смесь силимарина и фламина.

Для измерения антирадикальной активности использован ранее описанный спектрофотометрический метод [5]. Определения проводились спектрофотометром "Helios (Termo Electron corp.)" при длине волны 515 нм. В качестве свободного радикала использовался 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ,  $C_{18}H_{12}N_5O_6$ , Sigma Aldrich GmbH, M=394). Для приготовления растворов использовался дважды перегнанный, высушенный молекулярными ситами, абсолютный метанол.

Испытуемые вещества изучались тремя группами в разные дни.

Известно, что между концентрацией и оптической плотностью вещества существует линейная зависимость [6], поэтому для корреляционных расчетов были использованы два метанольных раствора с известными концентрациями ДФПГ ( $20 \times 10^{-5}$  и  $2 \times 10^{-5}$  г/л), а для расчетов уравнений корреляционных прямых применяли уравнение прямой по координатам двух точек [7]. Так как для корреляции использовалась зависимость концентрации (С, ось Y) от оптической плотности (D, ось X), то в нашем случае уравнение выглядит следующим образом:

$$\frac{D - D_1}{D_2 - D_1} = \frac{C - C_1}{C_2 - C_1},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность раствора ДФПГ с концентрацией  $2 \times 10^{-5}$  г/л ( $C_1$ );  $D_2$  – оптическая плотность раствора ДФПГ с концентрацией  $20 \times 10^{-5}$  г/л ( $C_2$ );  $D$  – измеренная оптическая плотность метанольного раствора смеси ДФПГ с испытуемыми образцами;  $C$  – рассчитанная величина концентрации, соответствующей оптической плотности  $D$ .

Вставив определенные нами оптические плотности для метанольных растворов  $20 \times 10^{-5}$  и  $2 \times 10^{-5}$  г/л в уравнение, мы получили упрощенное уравнение калибровочной прямой:

$$C = \left( \frac{18 \cdot D}{D_2 - D_1} - \frac{18 \cdot D_1}{D_2 - D_1} + 2 \right) \cdot 10^{-5} \quad (1)$$

Далее рассчитывались корреляционные уравнения для каждой группы веществ, определялись концентрации остаточного количества ДФПГ в смесях ( $C$ ), на основе которых – активности испытуемых веществ в процентах ( $A$ ).

$$A = 100 - \frac{C \cdot 100}{20 \cdot 10^{-5}}, \quad (2)$$

### Определение антирадикальной активности

Для приготовления ДФПГ в метаноле с концентрацией  $20 \times 10^{-5}$  г/л растворили 2 мг ДФПГ в 100 мл абсолютного метанола, и по методике [5] на каждый исследуемый образец брали по 2 мл полученного раствора.

Для корреляционного перерасчета к 1 мл раствора ДФПГ концентрации  $20 \times 10^{-5}$  г/л добавлено 9 мл метанола, приготовлено 10 мл раствора с концентрацией ДФПГ  $2 \times 10^{-5}$  г/л, измерена оптическая плотность исходного и разбавленного растворов при 515 нм (табл. 1).

Таблица 1

Данные для расчетов корреляций

Смесь силимарина и фламина		Помиферин, смесь осаина и помиферина		Фламин и силимарин	
концентрация ДФПГ, ( $\times 10^{-5}$ г/л)	оптическая плотность	концентрация ДФПГ, ( $\times 10^{-5}$ г/л)	оптическая плотность	концентрация ДФПГ, ( $\times 10^{-5}$ г/л)	оптическая плотность
20	0.496	20	0.348	20	0.404
2	0.084	2	0.068	2	0.071

На основе данных табл. 1 и уравнения (1) были рассчитаны корреляционные уравнения зависимости концентраций ДФПГ от оптической плотности.

Для исследования были взвешены (с точностью до 0.1 мг) 1 и 3 мг помиферина, 1 и 3 мг осаина, смеси осаина и помиферина (по 1 и по 3 мг), 3 мг силимарина, 3 мг фламина, а также смеси силимарина с фламином (по 1 и по 3 мг). Навески каждого образца были растворены в 10 мл метанола; из растворов брали по 0.1 мл, смешивали с 2 мл раствора ДФПГ с концентрацией  $20 \times 10^{-5}$  г/л, и измеряли оптическую плотность каждой полученной смеси через 1, 5, 20 мин до неизменности величины плотности (до "плато").

Исходя из полученных данных оптической плотности по корреляционным уравнениям рассчитывались соответствующие концентрации ДФПГ и антирадикальная активность образцов, выраженная в процентах по формуле (2).

### Результаты и их обсуждение

Исходя из данных табл. 1 рассчитанные уравнения корреляционных прямых имеют следующий вид:

$$C = (43.6893204 \cdot D - 1.66990291) \cdot 10^{-5} \text{ (для смесей силимарина с фламином)}$$

$$C = (54.0540541 \cdot D - 1.83783784) \cdot 10^{-5} \text{ (для фламина и силимарина)}$$

$$C = (64.2857143 \cdot D - 2.37142857) \cdot 10^{-5} \text{ (для помиф. и смесей осаина с помиферином)}$$

Испытания осаина как в дозе 1, так и 3 мг не выявили уменьшения концентрации ДФПГ.

Результаты измерений оптической плотности смесей испытуемых образцов с ДФПГ в зависимости от времени, концентрации, рассчитанные с помощью соответствующих корреляционных уравнений, а также соответствующие проценты активности образцов представлены в табл. 2а, 2б и 2в.

Таблица 2а

#### Результаты исследования фламина и силимарина

		Время, мин		
		1	5	20
Фламин 3 мг	D	0.222	0.182	0.155
	$C \times 10^{-5}$ , г/л	10.162	8	6.541
	АРА, %	49.189	60	67.297
Силимарин 3 мг	D	0.357	0.311	0.286
	$C \times 10^{-5}$ , г/л	17.459	14.973	13.622
	АРА, %	12.703	25.135	31.892

## Результаты исследования смесей фламина и силимарина

		Время, мин		
		1	5	20
1 мг + 1 мг	D	0.341	0.328	0.317
	$C \times 10^{-5}$ , г/л	13.228	12.660	12.180
	АРА, %	33.859	36.699	39.102
3 мг + 3 мг	D	0.259	0.22	0.203
	$C \times 10^{-5}$ , г/л	9.646	7.942	7.199
	АРА, %	51.772	60.291	64.005

Таблица 2в

## Результаты исследования помиферина и смесей осаина с помиферином

		Время, мин					Время, мин		
		1	5	20			1	5	20
Помиф. 1 мг	D	0.193	0.132	0.132	1 мг + 1 мг	D	0.221	0.131	0.131
	$C \times 10^{-5}$ , г/л	10.036	6.114	6.114		$C \times 10^{-5}$ , г/л	11.836	6.05	6.05
	АРА, %	49.821	69.429	69.429		АРА, %	40.821	69.75	69.75
Помиф. 3 мг	D	0.227	0.112	0.112	3 мг + 3 мг	D	0.053	0.053	0.053
	$C \times 10^{-5}$ , г/л	12.221	4.829	4.829		$C \times 10^{-5}$ , г/л	1.036	1.036	1.036
	АРА, %	38.893	75.857	75.857		АРА, %	94.821	94.821	94.821

Из данных таблиц однозначно видно, что фламин превосходит по своей активности как индивидуальный силимарин, так и смесь силимарина с фламином. Показано, что из испытанных флавоноидных соединений наиболее эффективным антирадикальным свойством обладает помиферин, действие которого проявляется быстро и потенцируется примесью осаина, хотя сам осаин не выявил антирадикальную активность.

Наиболее наглядно вышесказанное отражается на графике фиксации антирадикальной активности (рис. 4). График четко показывает достижение "плато" сразу, в течение минуты в случае смеси помиферина с осаином (по 3 мг, активность 94.8%), и на пятой минуте в случае помиферина 3 мг (активность 75.9%), а также помиферина 1 мг (активность 69.4%), смеси осаина и помиферина (по 1 мг, активность 69.8%). Остальные образцы достигают плато к 20 минуте, причем смесь силимарина с фламином (по 1 мг, активность 39.1%) и 3 мг силимарина (активность 31.9%) проявляют низкую активность.

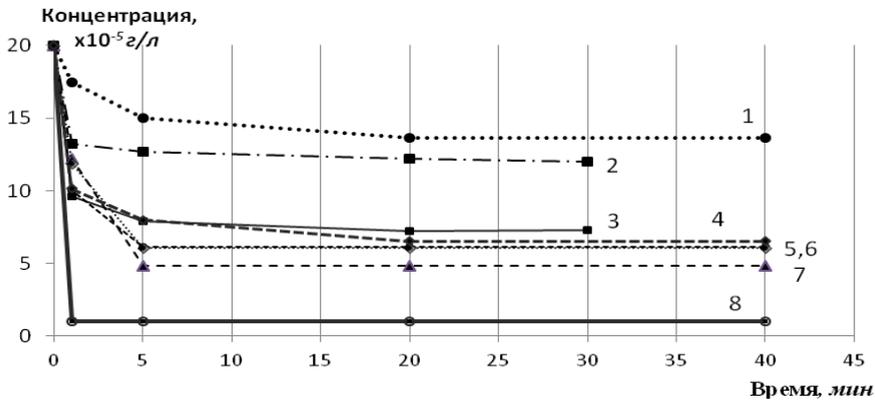


Рис. 4. График фиксации антирадикальной активности: 1 – силимарина (3 мг); 2 – смеси силимарина с фламином (1 мг); 3 – смеси силимарина с фламином (3 мг); 4 – фламина (3 мг); 5 – помиферина (1 мг); 6 – смеси осаина с помиферином (1 мг); 7 – помиферина (3 мг); 8 – смеси осаина с помиферином (3 мг).

На основе полученных результатов можно сделать следующие выводы. Из изученных в данной работе флавоноидных соединений только осаин лишен антирадикальной активности, в то время как другой пре-ниллированный изофлавоон маклюры (помиферин) является наиболее активным и быстродействующим антирадикальным соединением. Показано, что фламин уступает по активности помиферину, и его максимальная активность наступает на 20-ой минуте, а также проявляет бóльшую активность, чем силимарин и смеси силимарина с фламином. Предполагается, что смесь осаина с помиферином потенцирует антирадикальную активность помиферина.

**ՄԱՎՆՈՒՐԱ ՆԱՐՆՋԱԳՈՒՅՆԻ, ԿԱԹՆԱՓՈՒՇ ՊՈՒՏԱՎՈՐԻ ՊՏՈՒՂՆԵՐԻ ԵՎ ԱՆԹՈՒՍՄ ԿԱՐՄՐԱՎՈՒՆԻ ԾԱՂԿԱԶԱՄԲՅՈՒՂՆԵՐԻ ԾԼԱՎՈՆՈՒԴԱՅԻՆ ԲԱՂԱԴՐԻՉՆԵՐԻ ՆԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՆԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄ**

**Ն. Ս. ԱՆԱՆԻԿՅԱՆ**

*Աշխատանքի նպատակն էր համեմատել մակլուրա նարնջագույնի և կաթնափուշ պուտավորի պտուղների, ինչպես նաև անթառամ կարմրավունի ծաղկազամբյուղների ֆլավոնոիդային բաղադրիչների հակառադիկալային ակտիվությունը: Հետազոտությունները իրականացվել են սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով, որպես ազատ ռադիկալ օգտագործվել է 2,2-դիֆենիլ-1-պիրիլիՆիդրազիլը: Արդյունքում ցույց է տրվել, որ պրենիլացված իզոֆլավոն պոմիֆերինը և դրա խառնուրդը մակլուրայի պտղի կազմի մեջ մտնող այլ պրենիլացված իզոֆլավոն օսաինի հետ ցուցաբերում են ավելի բարձր հակառադիկալային ակտիվություն, քան մնացած ուսումնասիրված բոլոր օրինակները:*

# COMPARATIVE ANTIRADICAL ACTIVITY ANALYSIS OF FLAVONOIDAL COMPOUNDS OF MACLURA POMIFERA, SILYBUM MARIANUM FRUITS AND HELICHRYSUM RUBICUNDUM FLOWERS

H. S. ANANIYAN

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  
Tel. + 37410281754, E-mail: hrach63@mail.ru  
National Polytechnic University of Armenia  
105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

The aim of this work was a comparative investigation of antiradical activity of flavonoidal components of *Maclura pomifera*, *Silybum marianum* fruits and *Helichrysum rubicundum* flowers. The comparison was realized by spectrophotometric method, as free radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) was used. It is shown that prenyl isoflavone pomiferin and its mixture with other isoflavone osain have better antiradical activity than other studied samples.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Патент Российской Федерации номер: 2071341. Способ получения фламина. *Заболотный В.А., Емельянова В.И., Супрун О.В., Бренина Е.А., Зубченко Т.Н., Комиссаренко Е.П.* Опубл. 10.01.1997.
- [2] *Ананикян Г.С., Оганесян Г.П., Мнацаканян В.А.* // Вестник ГИУА, Ереван, 2015, ч.2, с. 663.
- [3] *Ананикян Г.С., Мнацаканян В.А., Паносян Г.А., Саргисян С.А.* // Хим.ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 51.
- [4] *Ананикян Г.С., Ананикян В. В., Ерибекян М.И., Мнацаканян В.А., Паносян Г.А.* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015, №9, с. 673.
- [5] *Sánchez-Moreno C., Larrauri J., Saura-Calixto F.* // Journ.Sci.Food.Agric., 1998, v. 76, p. 70.
- [6] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика, М., Мир, 1976, 541 с.
- [7] *Привалов И.* Аналитическая геометрия, М., Наука, 1966, 272 с.

## ХИМИЯ ПОЛИМЕРОВ

УДК 541.64 : 542.952

### СИНТЕЗ ОЛИГОМЕРНЫХ БИС-АКРИЛАМИДОВ И ПОЛУЧЕНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ СОРБЕНТОВ ПОЛИМЕРИЗАЦИЕЙ ОЛИГОМЕРОВ НА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПОДЛОЖКЕ

С. Г. ГРИГОРЯН, Л. Э. ТКАЧЕНКО, С. С. АВТАНДИЛЯН,  
А. Г. БАЛЕКАЕВ и Г. Г. БАЛАЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
Факс: (374-10)285291, E-mail: grigstepan@yahoo.com

Поступило 12 XI 2015

Разработана методика получения олигомерных бис-акриламидов реакцией 1,6-гексаметилендиамина с хлорангидридами себаценовой и акриловой кислот в условиях межфазного синтеза в системе толуол–вода. Осуществлены полимеризация и сополимеризация полученных олигомеров на керамическом монолите и силикагеле с целью получения композиционных сорбентов. Изучена структура полученных материалов: СЭМ снимки показали, что сшитый полимер равномерно распределен в объеме керамической подложки. Исследованы пористые характеристики полученных модифицированных органо-керамических монолитов и силикагеля с полиамидным покрытием.

Рис. 1, табл. 2, библиографических ссылок 5.

В то время как синтез и полимеризация олигоэфиракрилатов достаточно хорошо изучены [1,2], данные о синтезе и полимеризации олигомерных бис-акриламидов практически отсутствуют в литературе. В патентной литературе имеются сведения по получению полимерных покрытий на основе N,N- (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)алкиленбисакриламидов [3], описан также метод получения функциональных полимерных слоев на органических и неорганических подложках (полимерах, окислах металлов, стекле, кварце, металлах, полупроводниках) [4]. В последнем случае для

получения полимерных гидрофильно-гидрофобных слоев используются различные бис-акриламиды, в том числе N,N-метиленабисакриламид, N,N-(1,6-гексаметилен)бисакриламид, диэтилентриаминтрисметакриламид, бис(метакриламидопропокси)этан, и сообщается о возможности использования для тех же целей бис-акриламидов, полученных на основе олигоамидов с концевыми аминными группами. В другом патенте США [5] сообщается о получении предварительно напряженных элементов с полимерным покрытием на основе аналогичных мономерных и олигомерных бис-акриламидов, однако никаких конкретных данных по олигомерным бис-акриламидам ни в том, ни в другом случае не приводится.

Модифицирование поверхности неорганических носителей полимерами существенно расширяет область применения, в частности, в качестве сорбентов для хроматографии биополимеров.

Целью наших исследований был синтез олигомерных бис-акриламидов и радикальная полимеризация полученных олигомеров на керамическом монолите и силикагеле с целью получения композиционных сорбентов и исследования влияния различных по химической природе функциональных групп на пористые и сорбционные свойства модифицированных полимерами сорбентов.

## Экспериментальная часть

В исследованиях использовали силикагель с размером частиц 100-180  $\mu\text{м}$  и монолитную подложку, представляющую собой армированную неорганическими волокнами высокопористую алюмосиликатную керамику с общей пористостью не менее 85%, пористая структура которой состоит из сообщающихся макропор микронных размеров при близком к нулевому значению удельного объема сорбционных пор.

Для синтеза олигомеров, полимеров и сополимеров использовали свежеперегнанную метакриловую кислоту (т.кип. 161°C/760 мм,  $n_D^{20}$  1.4314), метилметакрилат (т.кип. 100°C/760 мм,  $n_D^{20}$  1.4142), стирол (т.кип. 62°C/60 мм,  $n_D^{20}$  1.5465), 1,6-гексаметилендиамин, хлорангидриды акриловой и себаценовой кислот реактивной чистоты фирмы Aldrich использовали без предварительной очистки.

### *Методики синтеза бис-акрилолигоамидов.*

**Синтез  $\alpha,\omega$ -акрил(1,6-гексаметиленсебациламидо)1,6-гексаметилендиамида,  $n=1$ .** К 0.02 моля 1,6-гексаметилендиамина и 1.6 г (0.04 моля) гидроксида натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об/мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 2.39 г-2.15 мл (0.01 моля) себацилхлорида и 2 мл (0.024 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушенного над металлическим натрием). Сразу образуется суспензия, которую перемешивают после прибавления всего количества толуольного раствора еще в течение 5 мин. Обра-

зовавшийся твердый продукт белого цвета переносили на стеклянный фильтр Шотта и тщательно промывали дистиллированной водой, 1% раствором гидроокиси натрия и снова дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме при температуре не выше 60°C. Выход олигоамида 65%.

**Синтез  $\alpha,\omega$ -акрил-бис-(1,6-гексаметиленсебациламидо)-1,6-гексаметилендиамида,  $n=2$ .** К 0.015 моля 1,6-гексаметилендиамина и 1.2 г (0.03 моля) гидроокиси натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об/мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 2.39 г-2.15 мл (0.01 моля) себацилхлорида и 1 мл (0.012 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушенного над металлическим натрием). Сразу образуется суспензия, которую перемешивают после прибавления всего количества толуольного раствора еще в течение 5 мин. Образовавшийся твердый продукт белого цвета переносили на стеклянный фильтр Шотта и тщательно промывали дистиллированной водой, 1% раствором гидроокиси натрия и снова дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме при температуре не выше 60°C. Выход олигоамида 61%.

**Синтез  $\alpha,\omega$ -акрил-трис-(1,6-гексаметиленсебациламидо)-1,6-гексаметилендиамида,  $n=3$ .** К раствору 2,32 г (0.02 моля) 1,6-гексаметилендиамина и 1.6 г (0.04 моля) гидроокиси натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об/мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 3.59 г-3.2 мл (0.015 моля) себацилхлорида и 1 мл (0.012 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушенного над металлическим натрием). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 мин после прибавления всего количества толуольного раствора хлорангидридов. Образовавшийся пластичный продукт белого цвета тщательно промывали дистиллированной водой, 1% раствором гидроокиси натрия и снова дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме при температуре не выше 60°C. Выход олигоамида 30%.

Выход и свойства синтезированных олигоамидов приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Синтез бис-акрилолигоамидов**

Продукт	Выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °С	Бромное число		N, %	
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
олигоамид n = 1	65	180-185	64.3	63.07	10.87	11.06
олигоамид n = 2	61	210-220	43.4	40.49	10.10	10.65
олигоамид n = 3	30	240-250	20.2	29.54	9.98	10.36

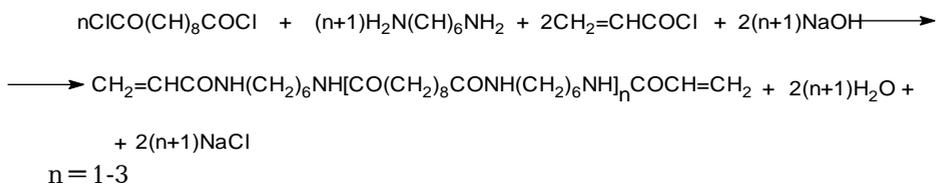
**Гомополимеризация и сополимеризация синтезированных олигомерных бис-акриламидов.** Гомополимеризацию синтезированных олигоамидов с концевыми акриламидными группами и сополимеризацию с метилметакрилатом, метакриловой кислотой и стиролом проводили при 70-115°C в блоке или на керамической подложке и порошке силикагеля в уксусной кислоте в присутствии 1.5-2 вес.% перекиси бензоила. Условия полимеризации и сополимеризации на керамической подложке и силикагеле, весовое содержание полимеров и сополимеров в составе модифицированных сорбентов приведены в табл. 2.

ИК-спектры снимали на спектрометре "FTIR Avatar Nicolet". СЭМ снимки получены на сканирующем электронном микроскопе "TESCAN 3115".

## Обсуждение результатов

Разработан метод получения самосшивающихся при полимеризации олигоамидов с концевыми акриламидными группами. На примере 1,6-гексаметилендиамина, себацилхлорида и акрилоилхлорида получен ряд олигоамидов с концевыми акриламидными группами. Синтез олигоамидов проводили межфазным способом на границе раздела двух фаз: водной и гидрофобной органической фазы (толуол).

В водной фазе растворяли водорастворимые (гидрофильные) реагенты: 1,6-гексаметилендиамин и гидроокись натрия, а в толуоле – гидрофобные реагенты: хлорангидриды себациновой и акриловой кислот. Схема реакции синтеза приведена ниже:



Полученные олигоамиды представляют собой высокоплавкие твердые порошки белого цвета, не растворимые или плохо растворимые в органических растворителях, в том числе полярных, вероятно, из-за образования прочных межмолекулярных водородных связей, аналогично полиамидам. Однако они растворимы в карбоновых кислотах (уксусной, муравьиной и др.), в которых происходит разрушение водородных связей между молекулами олигоамидов и растворение молекул в этих средах.

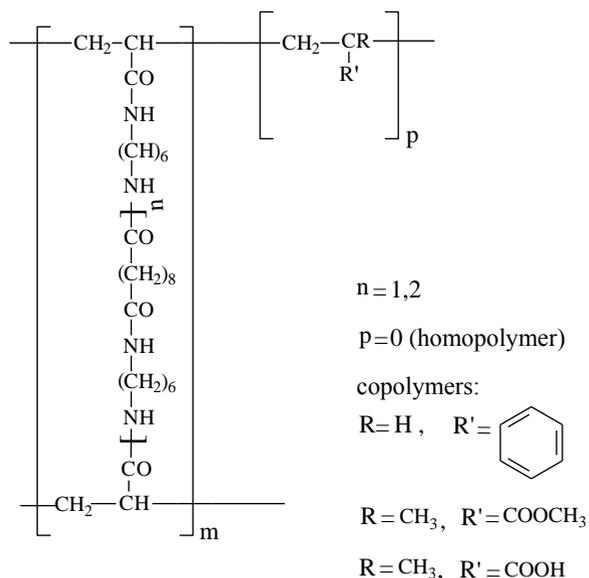
Как видно из табл. 1, найденные и вычисленные значения бромного числа для олигомеров с  $n=1$  и  $n=2$  достаточно близки, что, наряду с данными элементного анализа азота, показывает, что указанные соединения достаточно близки к индивидуальным веществам, тогда как в случае олигоамида с предположительной степенью олигомеризации  $n=3$



наблюдается существенное расхождение найденных и вычисленных значений бромного числа, а это говорит о значительной полидисперсности олигомера, синтезированного в вышеуказанных условиях.

В ИК-спектре с Фурье преобразованием олигоамида с  $n=1$  присутствуют полосы поглощения  $C=O$  связей в ассоциированной форме амидной группы в областях  $1633\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания  $N-H$  в ассоциированной форме в области  $3296\text{ см}^{-1}$ , деформационных колебаний  $N-H$  в ассоциированной форме в области  $1538\text{ см}^{-1}$ . Присутствуют полоса внеплоскостных деформационных колебаний, характерная для  $CH=CH_2$  группы в области  $990\text{ см}^{-1}$ , полоса валентных колебаний  $C-H$  связей олефиновой группы в области  $3068\text{ см}^{-1}$ .

Исследованы гомополимеризация синтезированных олигоамидов с  $n=1$  и  $n=2$  в ледяной уксусной кислоте, а олигоамида с  $n=1$  также в ДМФ (ограниченно растворим в ДМФ при нагревании) и их сополимеризация со стиролом и акриловыми мономерами в блоке в присутствии 1.5-2% перекиси бензоила при  $70-80^\circ\text{C}$ . Найдено, что олигомеры легко гомополимеризуются с образованием неплавких и нерастворимых сшитых полимеров. Олигомер с  $n=1$  исследован в сополимеризации с метилметакрилатом, метакриловой кислотой и стиролом (весовое отношение олигомера к мономеру 1:10). Показано, что гомополимеризация и сополимеризация с образованием твердых блоков протекают в течение 20-30 мин, при этом образуются неплавкие и не растворимые в ДМФ и уксусной кислоте сетчатые полимеры. Сшитый сополимер метакриловой кислоты обладает значительной набухаемостью в воде. Полученные данные указывают на то, что синтезированные олигомеры являются новыми сшивающими агентами для полимеров на основе акриловых и виниловых мономеров.



Исследованы гомополимеризация олигомера с  $n=1$  на керамических подложках и порошке силикагеля и его сополимеризация со стиролом, метилметакрилатом и метакриловой кислотой при 70-115<sup>0</sup>С в 5-10% растворе уксусной кислоте в присутствии 2 вес.% перекиси бензоила в течение 5ч. Модифицированные монолиты отмывались последовательно диметилформамидом или уксусной кислотой, спиртом, дистиллированной водой, снова спиртом и сушились при 100-120<sup>0</sup>С. Пористые характеристики полученных модифицированных керамических монолитов и силикагеля приведены в табл. 2.

В ИК-спектре гомополимера, полученного полимеризацией олигоамида с  $n=1$  в блоке и на кремнеземной подложке, присутствуют все полосы поглощения, характерные амидной группе в областях 1633, 3290-3330, 1540  $см^{-1}$ , присутствующие и в исходном олигомере, и только слабая полоса поглощения наблюдается в области 990  $см^{-1}$  ( $CH=CH_2$ ), что связано с их раскрытием (расходом) при полимеризации с участием акриламидных групп. В спектре силикагеля и керамического монолита, модифицированных гомополимером, присутствует также полоса поглощения в области 1077  $см^{-1}$ , характерная для валентных колебаний Si-O связей.

На рисунке приведены СЭМ снимки продольного и поперечного срезов керамического монолита, модифицированного гомополимером олигоамида с  $n=1$ , полученными на сканирующем электронном микроскопе "TESCAN 3115".

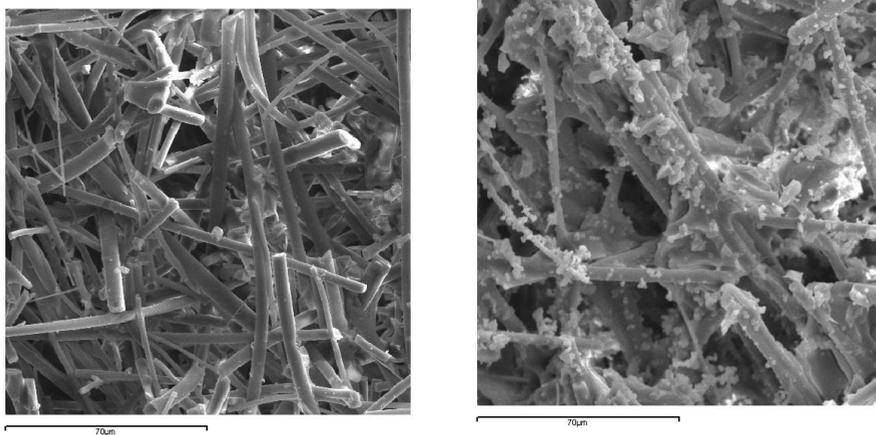


Рис. СЭМ снимки продольного и поперечного срезов керамического монолита, модифицированного гомополимером олигоамида с  $n=1$ .

Как видно из полученных снимков, полимер равномерно распределен во всем объеме монолитной керамики, причем довольно четко просматривается пористая структура иммобилизованного полимера.

В заключение следует отметить, что нами разработан метод получения самосшивающихся при полимеризации олигоамидов с концевыми

акриламидными группами на основе 1,6-гексаметилендиамина, себацилхлорида и акрилоилхлорида в качестве телогена. Показано, что синтезированные олигоамиды способны к радикальной гомополимеризации и сополимеризации с акриловыми и виниловыми мономерами с образованием шитых полимеров и являются новыми кросс-агентами для полимеров. Исследованы условия модификации и найдены оптимальные условия (растворитель, температура полимеризации, концентрация мономеров и олигомеров) нанесения полимеров и сополимеров на неорганические подложки. Исследование пористых характеристик полученных композитов показало, что силикагель, модифицированный гомополимером и сополимерами со стиролом, метилметакрилатом и метакриловой кислотой, а также керамический монолит, модифицированный сополимером с метакриловой кислотой, обладают высокими значениями удельного объема пор по бензолу и, благодаря наличию определенного баланса гидрофильно-гидрофобных свойств, могут представить интерес в качестве потенциальных сорбентов в биохроматографии. В настоящее время проводится тестирование полученных композиционных сорбентов на предмет выделения и очистки ДНК из различных биологических сред.

**ՕԼԻԳՈՄԵՐԱՅԻՆ ԲԻՍ-ԱԿՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ և ԿՈՄՊՈԶԻՅԻՈՆ ՍՈՐԲԵՆՏՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ ՕԼԻԳՈՄԵՐՆԵՐԻ ՊՈԼԻՄԵՐԻԶԱՅԻԱՅԻՆՈՎ ԱՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՏԱԿԴԻՐԻ ՎՐԱ**

**Ս. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Լ. Ե. ՏԿԱԶԵՆԿՈ, Ս. Ս. ԱՎԹԱՆԴԻԼՅԱՆ,  
Ա. Գ. ԲԱԼԵԿԱԵՎ և Ն. Գ. ԲԱԼԱՅԱՆ**

*Մշակված է օլիգոմերային բիս-ակրիլամիդների սինթեզման մեթոդը՝ 1,6-հեքսամեթիլենդիամիդի ռեակցիայով սեբացինաթթվի և ակրիլաթթվի քլորանհիդրիդների հետ միջֆազային սինթեզի պայմաններում տոլուոլ-ջուր համակարգում: Նպատակ ունենալով ստանալ կոմպոզիցիոն սորբենտներ, իրականացվել է սինթեզված օլիգոմերների պոլիմերիզացիան կերամիկական մոնոլիտի և սիլիկազելի մակերեսի վրա: Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի կառուցվածքը: ՍէՄ պատկերները ցույց են տվել, որ ստացված կարված պոլիմերները հավասարաչափ բաշխված են կերամիկական սորբենտի ողջ ծավալում: Ուսումնասիրված են պոլիամիդային ծածկույթով մոդիֆիկացված սիլիկազելի և օրգանոկերամիկական մոնոլիտների ծակոտկեն հատկությունները:*

# SYNTHESIS OF OLIGOMERIC BIS-ACRYLAMIDES AND PREPARATION OF COMPOSITE SORBENTS BY POLYMERIZATION OF OLIGOMERS ON INORGANIC SUBSTRATE SURFACE

**S. G. GRIGORYAN, L. E. TKACHENKO, S. S. AVTANDILYAN,  
A. G. BALEKAEV and H. G. BALAYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: grigstepan@yahoo.com

A method for the synthesis of oligomeric bis-acrylamides has been worked out by the reaction of 1,6-hexamethylenediamine with sebacic and acrylic acid chlorides under conditions of interphase synthesis in toluene-water system. In order to obtain composite sorbents, polymerization of the synthesized oligomers on a ceramic monolith and silica gel surface was performed. The structure of the obtained composite materials was studied. SEM images showed that the crosslinked polymers uniformly were distributed in the bulk ceramic substrate. Porous characteristics of the modified silica gel and organo-ceramic monoliths with polyamide coatings were studied.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Берлин А.А., Кефели Т.Я., Королев Г.В.* Полиэфиракрилаты. М., Наука, 1967, 372 с.
- [2] *Берлин А.А., Королев Г.В., Сивергин Ю.М.* Акриловые олигомеры и материалы на их основе. М., Химия, 1983, 232 с.
- [3] Pat. 1694790 (2006) Europe.
- [4] Pat. Application 20060246291 (2006) US.
- [5] Pat. 4552815 (1985) US.

**РЕЛАКСАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В  
РАДИАЦИОННО-МОДИФИЦИРОВАННОМ ПОЛИЭТИЛЕНЕ  
ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ**

**С. С. САРКИСЯН**

Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна  
Армения, 0010, Ереван, пр. Тигран Меци, 17  
E-mail: Sargsyan\_Susan@yahoo.com

Методом диэлектрической спектроскопии исследованы релаксационные процессы в широком температурном ( $130 \div 430$  К) и частотном ( $10^2 \div 10^5$  Гц) интервалах в радиационно-модифицированных полиэтиленах высокого давления (ПЭВД), облученных  $\gamma$ -излучением дозами 1, 5, 15, 25 и 35 Мрад. Из полученных температурно-частотных зависимостей диэлектрических потерь ( $\text{tg} \delta$ ) и проницаемостей ( $\epsilon'$ ) выявлены области релаксации в радиационно-модифицированном ПЭВД. Полученные результаты показали, что  $\gamma$ -излучение приводит к резкому изменению релаксационных параметров, особенно в области выше температуры стеклования. Они также послужили основой для установления режима сшивания ПЭВД с довольно высокой степенью сшивки ( $\Gamma = 79\%$ ).

Рис. 2, табл. 2, библиографические ссылки 9.

Развитие ядерной энергетики предъявляет серьезные требования к кабельной технике в связи с изготовлением и разработкой специальных кабельных изделий, в первую очередь, проводов и кабелей, обеспечивающих длительную, надежную и безопасную работу как ядерных энергетических установок (ЯЭУ), так и систем контроля, управления и защиты ядерного реактора. Как известно, в этом случае (в ЯЭУ и АЭС) провода и кабели подвергаются воздействию различных видов излучений с сочетанием изменения температуры, давления, влажности и т. д., что отрицательно сказывается на эксплуатационных свойствах изделий. При этом наблюдаемые структурные изменения происходят в основном из-за влияния  $\gamma$ -излучений. Последнее вызывает возникновение дефектов кристаллической решетки, изменение строения из-за трансформации химических связей и т.д. В связи с этим актуальна задача по разработке изоляционных материалов с учетом требуемых электрических,

физико-механических и технологических эксплуатационных свойств [1-3]. С этой точки зрения весьма перспективными электроизоляционными полимерными материалами с наперед заданными свойствами являются сшитый с помощью перекиси дикумила и особенно радиационно-модифицированный полиэтилены, термостабилизированные специальными добавками.

Следует отметить, что при облучении в некоторых полимерах (политетрафторэтилене, полиизобутилене, полиметилметакрилате и т.д.) преобладают деструкционные процессы, а в полиэтилене (а также в полипропилене, полистироле и т.д.), по крайней мере в определенных пределах дозы облучения, преобладают процессы сшивания, вследствие чего улучшаются свойства ПЭ [4]. При облучении полиэтилена гамма-излучением атомы водорода отщепляются от полимерных цепочек, а некомпенсированные свободные связи атомов углерода тут же стремятся вновь вступить в реакцию, но уже не с водородом, а друг с другом, "сшиваясь", образуя между собой дополнительную прочную связь. "Лишние" атомы водорода также взаимодействуют между собой, выделяясь в виде молекулярного водорода ( $H_2$ ). Так, в процессе облучения увеличивается транс-виниловая ненасыщенность, повышается длинноцепочечная разветвленность и появляется прочная трёхмерная сеть из полимерных цепочек этилена. Вследствие влияния радиаций сшивание и, следовательно, образованная сеточная структура ограничивает подвижность макромолекул, особенно в аморфной фазе, а в кристаллических областях происходит разрушение кристаллитов, возникает беспорядок, разуплотнение и повышается подвижность цепей в кристаллах. Радиационно-индуцированные структурные изменения влияют как на физико-механические, так и диэлектрические свойства сшитого ПЭ [5]. После сшивки полиэтилен приобретает новое ценное свойство — "память" формы, нагревостойкость при электрических перегрузках и повышенную эластичность (даже при температуре  $423K$  сохраняет упругость), что используется в производстве термоусаживаемых изделий. Кроме этого, следует иметь в виду, что получение сшитого ПЭ с помощью радиационного облучения обладает двумя важными для промышленного производства преимуществами — высокой производительностью и технологичностью.

Радиационно-сшитый ПЭ приобретает все возрастающее применение как в современной кабельной промышленности, так и в других отраслях [6], поэтому исследование диэлектрических свойств облученного ПЭВД представляет определенный научный и практический интерес. Учитывая вышеизложенное, с целью получения нагрово- и радиационно-стойких изоляционных полиэтиленовых покрытий с более улучшенными электрофизическими свойствами методом релаксационной спектроскопии были исследованы диэлектрические свойства модифициро-

ванного ПЭ(МПЭ)  $\gamma$ -излучением, а также установлены зависимости обнаруженных релаксационных областей от молекулярной структуры ПЭ.

## Экспериментальная часть и обсуждение результатов

В качестве объекта исследования выбрали радиационно-сшитые образцы полиэтилена. Для этого полученные нами исходные образцы ПЭВД марки 107-02К в виде пленок толщиной 50 мкм подвергали гамма-облучению дозами 1, 5, 15, 25 и 35 *Мрад*. Для оценки электрофизических свойств МПЭ определили степень сшивания исследуемых образцов ПЭВД по методике прямого кипячения в пара-ксилоле и в зависимости от дозы облучения получили следующие значения:  $\Gamma = 0, 54, 66, 70$  и 79%. Такие сравнительно низкие значения степени сшивания связаны с разветвленностью ПЭВД, где радиационно-деструкционные процессы имеют заметно бóльший вклад (в местах разветвлений происходят деструкционные процессы) в сравнении с линейными полимерами [7]. Дополнительно было исследовано изменение молекулярной структуры модифицированно-сшитых образцов ПЭВД в зависимости от дозы облучения методом ИК-спектроскопии. Сопоставление данных по ИК-спектру МПЭ показало, что наблюдается прямая корреляция между дозой облучения и процессом сшивания. Как видно, полученные указанными методами данные совпадают и самая высокая степень сшивки получается у облученного ПЭВД с дозой 35 *Мрад*. Предполагается, что полученный результат связан с особенностями исходной структуры ПЭВД. Кроме этого, анализ ИК-спектров исходного и облученных образцов ПЭ показал резкое увеличение полярных групп с повышением дозы облучения. Влияние радиационной сшивки на электрофизические свойства для всех образцов МПЭ проводили методом диэлектрической спектроскопии при температурах  $120 \div 440$  К и частотах  $10^2 \div 10^5$  Гц на мосте переменного тока TR-9701. Полученные экспериментальные данные и детальное исследование действия  $\gamma$ -излучения на ПЭВД при разных дозах облучения показали, что при малых дозах (1-5 *Мрад*), хотя и происходят физико-химические процессы, но наблюдаемые изменения незначительны.

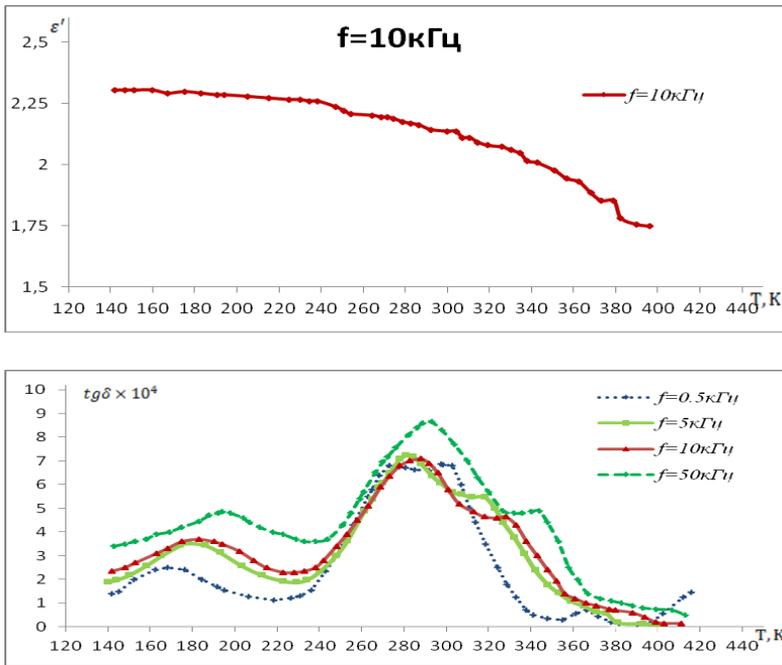


Рис. 1. Зависимости  $\epsilon'$  ( $f=10$  кГц) и  $tg\delta$  от температуры для ПЭВД (доза 15 Мрад) при частотах 1, 10 и 50 кГц.

В данной работе мы сочли целесообразным представить результаты диэлектрических измерений МПЭ при дозах облучения 15 и 35 Мрад. Полученные температурно-частотные зависимости диэлектрических потерь ( $tg\delta$ ) для радиационно-сшитого ПЭВД с дозой 15 Мрад при фиксированных частотах 0.5, 5, 10 и 50 кГц, а также температурная зависимость диэлектрической проницаемости ( $\epsilon'$ ) при частоте 10 кГц представлены на рис.1, из которого видно, что действие  $\gamma$ -излучения приводит к резкому изменению интенсивности, температурного положения и полуширины максимумов наблюдаемых релаксационных переходов. Сравнение диэлектрических спектров исходного (необлученного) [8] и облученных (рис. 1) образцов ПЭВД показывает, что максимум релаксационного  $\gamma$ -перехода смещается в область более высоких температур (160–213 К), увеличивается высота и полуширина максимума диэлектрических потерь ( $tg\delta$ ), а также повышаются значения диэлектрической проницаемости ( $\epsilon'$ ), что связано с увеличением плотности и появлением ненасыщенности в ПЭ. Полученные данные позволяют предположить, что изменение характера кривых  $tg\delta = f(T)$  в области  $\gamma$ -перехода связано с полярными группами, в частности, карбонильных  $C=O$  и метильных  $CH_3$ -групп в ходе окислительно-деструкционных процессов. Как известно, рост концентрации групп  $C=O$  повышает дипольно-групповые потери, не изменяя положение максимума  $tg\delta$  по температуре и частоте.

те, а увеличение метильных групп приводит к повышению диэлектрических потерь и времени релаксации вследствие увеличения межмолекулярных взаимодействий и, следовательно, к смещению максимума  $\text{tg}\delta$  к более высокой температуре [9], что наблюдалось в релаксационных спектрах ПЭВД, приведенных на рис. 1. Следует отметить также, что радиационные процессы, в частности сшивание, образуют сеточную структуру, что приводит к росту дефектности (образование дефектов как в аморфной фазе, так и в конце цепей в кристаллитах), степени разветвленности и локальных напряжений в полимерной системе. Таким образом, сшивка ограничивает движение макромолекул, особенно в аморфной фазе, и приводит к температурному сдвигу максимума  $\gamma$ -релаксации, а также увеличению энергии активации низкотемпературного перехода. Энергия активации, вычисленная из наклона прямой  $\lg f_m = \varphi(1/T)$ , для  $\gamma$ -релаксации  $U = 53.6$  кДж/моль (табл. 1). Основные параметры обнаруженных релаксационных переходов для МПЭВД при дозе 15 Mrad представлены в табл. 1. Учитывая вышеизложенное и обобщая полученные данные, можно прийти к выводу, что  $\gamma$ -релаксация обусловлена дипольно-групповыми потерями в аморфной фазе, т. е. движением коротких отрезков основной цепи, содержащей 3–4 последовательно расположенные группы  $\text{CH}_2$  (движение типа коленчатого вала), переориентацией инородных полярных групп в боковых ответвлениях и концевых метильных групп в аморфной фазе, а также дефектами в кристаллической фазе, появление которых связано с движением концов цепей. Кроме этого, исследования показали, что увеличение разветвленности вследствие облучения повышает как подвижность, так и число кинетических единиц, участвующих в молекулярной релаксации. Из рис.1 также видно, что в диэлектрических спектрах облученного ПЭВД в области температур  $258 \div 318\text{K}$ , проявляется отчетливо выраженный максимум  $\beta$ -релаксации. Исходя из данных, полученных нами, для необлученного ПЭВД [8] было предположено, что молекулярный механизм  $\beta$ -релаксации объясняется движением сравнительно больших сегментов, боковых привесков, концов цепей, узлов ветвлений и вращением цепей как в основной аморфной фазе, так и в межфазных областях. Из полученных данных для облученного ПЭВД на температурных зависимостях диэлектрических потерь  $\text{tg}\delta$  наблюдается смещение температурного положения максимума  $\beta$ -релаксации в область высоких температур, резко увеличиваются диэлектрические потери и значения диэлектрической проницаемости. Такие изменения диэлектрических свойств именно в области  $\beta$ -перехода объясняются тем, что изменение подвижности кинетических единиц, окисление, деструкция и сшивка, в первую очередь, происходят в аморфной фазе. В облученном ПЭ возрастает межламельное пространство с увеличением степени разветвленности, в связи с чем  $\beta$ -релаксация становится значи-

тельно выраженной. Из температурных зависимостей диэлектрических потерь (рис.1) также видно, что  $\beta$ -переход имеет кооперативный характер и связан с процессом стеклования. Вычисляя энергию активации для  $\beta$ -перехода, получили  $U=175$  кДж/моль (табл.1). Такое значение энергии активации указывает на кооперативность движения молекулярных цепей, как и в случае перехода температуры стеклования в область менее высоких температур. С повышением температуры нами также обнаружена асимметричность кривой в области  $\beta$ -максимума вследствие наложения  $\alpha_1$ -релаксации со стороны высоких температур. Форма кривых (рис.1) показывает, что облучение оказывает специфичное влияние также в области  $\alpha_1$ -перехода. Сравнение диэлектрических спектров образцов исходного (рис. 1) [8] и сшитого ПЭВД (рис.1) показывает, что вследствие облучения положение  $\alpha_1$ -релаксации значительно смещается в сторону высоких температур и проявляется в области  $313\div 348$ К с одновременным уменьшением его высоты. Кроме этого, следует отметить, что интенсивность молекулярной релаксации уменьшается с увеличением частоты. Этот факт объясняется сшивкой в межфазной зоне на поверхностях складок, вследствие чего уменьшаются подвижность цепей в складках и, следовательно, интенсивность  $\alpha_1$ -максимума. Оценка энергии активации  $\alpha_1$ -процесса по данным диэлектрических измерений (рис. 1) имеет значение  $U=92$  кДж/моль (табл. 1). Из полученных данных следует, что с повышением частоты  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -релаксационные процессы становятся лучше разрешенными, и существует ограниченный интервал температуры и частоты, при которой можно наблюдать оба процесса в МПЭВД. Из вышеизложенного становится ясно, что движение (переориентация) петель складок и вращательно-поступательное движение цепей в межфазной зоне ПЭ при  $\alpha_1$ -релаксации влияют на подвижность цепей и дефектов в кристаллической фазе и с повышением температуры больше втягивают в движение соответствующие кинетические единицы, что приводит к появлению  $\alpha_2$ -максимума в релаксационных спектрах ПЭ в области температур  $373\div 403$  K (табл. 1).  $\alpha_2$ -Переход по существу отвечает началу релаксационных явлений, приводящих к плавлению ПЭ, и указывает на повышение температуры плавления МПЭ.

Основные характеристики облученного ПЭВД( $\Delta=15\text{Mrad}$ )

МПЭ – 2 (15Mrad) степень сшивки, (%) – 66									
ПЭВД частота, кГц	дипольно-групп. релаксация			дипольно-сегмент. релаксация			$\alpha_1$ -релаксация		
	энергия актив., кДж/моль-53.6			энергия актив., кДж/моль-175			энергия актив., кДж/моль- 92		
	Т, К	$\text{tg}\delta$ $\times 10^4$	$\epsilon'$	Т, К	$\text{tg}\delta$ $\times 10^4$	$\epsilon'$	Т, К	$\text{tg}\delta$ $\times 10^4$	$\epsilon'$
5	181	3.5	2.292	282	7.25	2.169	317.5	5.5	2.085
10	184	3.7	2.292	285	7.0	2.163	325	4.6	2.072
50	194	4.85	2.286	292	8.65	2.143	343	4.9	2.007

С точки зрения технологической значимости особый интерес представляет исследование облученных образцов ПЭВД, обладающих максимальной степенью сшивания ( $\Delta=35 \text{ Mrad}$ ,  $\Gamma=79\%$ ). Поэтому были проведены диэлектрические измерения образцов ПЭВД, облученных дозой  $35\text{Mrad}$ , в широком температурном интервале  $120\div 440\text{K}$  при фиксированных частотах 0.5, 5, 10, 50 и 100 кГц. Полученные температурные зависимости диэлектрических потерь  $\text{tg}\delta$  и диэлектрической проницаемости  $\epsilon'$  МПЭ приведены на рис. 2, а релаксационные параметры наблюдаемых процессов в МПЭ представлены в табл. 2. Сравнение диэлектрических спектров (рис. 1 и 2) в указанном температурном интервале показывает, что наблюдается резкое повышение интенсивности релаксационных процессов, что объясняется образованием и накоплением в облученном ПЭ полярных кислородсодержащих групп. Сопоставление экспериментальных данных по определению степени сшивания и ИК-спектроскопии показало, что увеличение дозы облучения повышает количество полярных групп и гелевой фракции. Так, на температурно-частотных зависимостях диэлектрических потерь МПЭ проявляется широкий низкотемпературный максимум в области температур  $163\div 203\text{K}$ . На представленных кривых  $\text{tg}\delta=f(T)$  наблюдаются температурный сдвиг максимума  $\gamma$ -перехода в сторону высоких температур (аморфизация), а также увеличение высоты и полуширины  $\gamma$ -максимума. На основе полученных результатов было установлено, что  $\gamma$ -релаксация имеет комплексную природу, т. е. состоит из двух  $\gamma_a$ - и  $\gamma_k$ -релаксационных процессов, при этом  $\gamma_a$ -релаксация связана с локальным (мелкомасштабным) движением в аморфной фазе, а  $\gamma_k$ -релаксация – с движением дефектов в кристаллических областях. Следует отметить

тить, что температурный сдвиг и асимметричность  $\gamma$ -максимума указывают на сложность структуры  $\gamma$ -релаксации. Предполагается, что смещение температурного положения  $\gamma$ -максимума связано с воздействием радиации на кристаллические области ПЭ, что приводит к изменению соотношения между вкладами  $\gamma_a$ - и  $\gamma_k$ -релаксации в суммарный  $\gamma$ -максимум. Как видно из кривых  $\text{tg}\delta=f(T)$  на рис. 2, при повышении дозы облучения радиационно-индуцированные изменения становятся существенными в области высоких температур. Так, наблюдаются смещение температуры  $\beta$ -максимума в сторону низких температур (относительно  $T_m$   $\beta$ -перехода при  $D=15 \text{ Mrad}$ ) и искажение формы кривых со стороны высоких температур, вследствие чего увеличивается проявляемая асимметричность. Следует отметить, что в зависимости от дозы облучения по мере увеличения степени разветвленности цепей в МПЭ увеличиваются диэлектрические потери, а также величина температурного сдвига  $\beta$ -максимума. Кроме этого, с увеличением частоты электрического поля сильно меняются интенсивность и ширина максимума  $\beta$ -релаксации. Полученные данные по исследованию структурных изменений в МПЭ показывают, что количества полярных групп и гель-фракции увеличиваются с увеличением поглощенной дозы, что приводит к изменению диэлектрических свойств, а изменение формы кривых обусловлено увеличением аморфной фазы, конформационной подвижностью участков основных цепей между точками разветвления или узлами пространственной сетки, большим количеством боковых фрагментов макроцепей и уменьшением сдерживающего влияния кристаллитов. Повышение поглощенной дозы усиливает кооперативность движения цепей в аморфной фазе МПЭ. Влияние увеличения дозы облучения проявляется и в области  $\alpha_1$ -релаксации. Так,  $\alpha_1$ -максимум вследствие увеличения степени сшивания сдвигается в сторону высоких температур и проявляется в интервале  $318 \div 348 \text{ K}$ . При этом с увеличением частоты повышается интенсивность  $\alpha_1$ -релаксации с одновременным уменьшением значений диэлектрической проницаемости. Это обстоятельство объясняется тем, что в межфазной зоне на приповерхностях кристаллитов происходят как сшивающие, так и деструкционные процессы с образованием полярных групп, вследствие чего изменяется отношение взаимодействий внутри- и межмолекулярных сил. Расчетное значение энергии активации получено  $87.7 \text{ кДж/моль}$ . Кроме этого, следует отметить, что уменьшение энергии активации релаксации с повышением температуры указывает на постепенное уменьшение кооперативности движения вследствие уменьшения межмолекулярного взаимодействия. В области  $\alpha_1$ -релаксации размораживание движений в складках кристаллитов способствует повышению подвижности цепей в кристаллических областях и при повышении температуры обуславливает дальнейшее развивающееся движение цепей в кристаллических

фазах. Поэтому с повышением температуры в диэлектрических спектрах ПЭ в области  $393 \div 413\text{K}$  проявляется ещё один высокотемпературный максимум, связанный с движением цепей в кристаллических областях. Согласно предположению, температурная область данного максимума соответствует началу плавления кристаллитов ПЭ. Из кривых  $\text{tg}\delta = f(T)$  видно, что при повышении дозы облучения температурное положение перехода сдвигается в сторону более высоких температур, что означает повышение температуры плавления ПЭ.

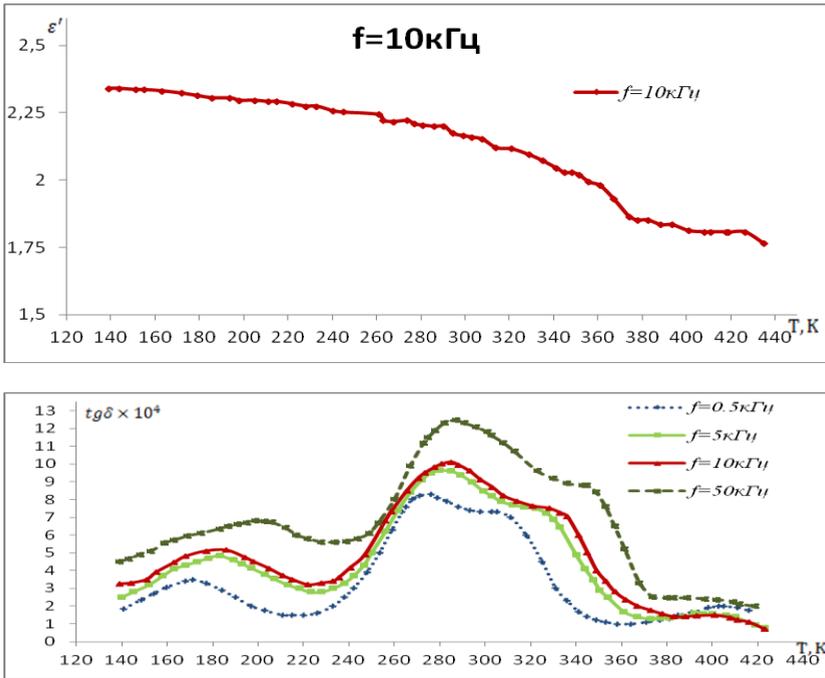


Рис. 2. Зависимости  $\epsilon'(f=10\text{кГц})$  и  $\text{tg}\delta$  от температуры для ПЭВД (доза  $35\text{Mrad}$ ) при частотах 1, 10 и 50 кГц.

Таблица 2

**Основные характеристики облученного ПЭВД ( $D=35\text{Mrad}$ )**

ПЭВД	МПЭ – 4 ( $35\text{Mrad}$ ) степень сшивки, (%) – 79								
частота, кГц	дипольно-групп. релаксация			дипольно-сегмент. релаксация			$\alpha_1$ -релаксация		
	энергия актив., кДж/моль-48			энергия актив., кДж/моль-219			энергия актив., кДж/моль- 92		
	T, K	$\text{tg}\delta \times 10^4$	$\epsilon'$	T, K	$\text{tg}\delta \times 10^4$	$\epsilon'$	T, K	$\text{tg}\delta \times 10^4$	$\epsilon'$
5	183.5	4.85	2.305	280	9.6	2.208	321	7.6	2.115
10	187.6	5.15	2.305	283	10	2.205	329	7.5	2.093
50	200	6.8	2.305	287	12.5	2.203	346	8.8	2.031

Обобщая полученные результаты МПЭВД, было установлено, что образцы ПЭВД более чувствительны к  $\gamma$ -излучению, чем линейные полимеры, и при облучении с дозой 35 Mrad степень сшивания в ПЭ принимает максимальное значение. Это приводит к улучшению свойств ПЭ, в частности к повышению температуры плавления, т. е. теплостойкости МПЭ. Так, для получения ПЭ с улучшенными диэлектрическими свойствами был выбран метод радиационного сшивания в инертной среде с дозой облучения 35 Mrad при 293 K.

**ՌԵԼԱքՍԱՅԻՈՆ ԳՐՈՑԵՄՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ  
ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅՆՈՐԵՆ ՄՈԴԻՖԻԿԱՅՎԱԾ ԲԱՐՁՐ ՃՆՇՈՒՄԱՅԻՆ  
ԳՈՒԼԻԹԻԼԵՆՆԵՐՈՒՄ (ԲՃՊԷ)**

**Ս. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ**

*Դիէլեկտրիկական մեթոդով ուսումնասիրվել է տարբեր զոզաներով (1, 5, 15, 25 և 35 Մռադ) դամմա-ճառագայթման ազդեցությունը ուղիղաչափի պրոցեսների վրա բարձր ճնշումային պոլիէթիլեններում (ԲՃՊԷ) 130÷430 Կ ջերմաստիճանային և 10<sup>2</sup>÷10<sup>5</sup> Հց հաճախականությունների լայն տիրույթներում: Ստացված դիէլեկտրիկական կորուստների (tg) և թափանցելիության (ε') ջերմաստիճանահաճախականային կախվածություններից բացահայտվել են ուղիղաչափի տիրույթները ճառագայթայնորեն մոդիֆիկացված ԲՃՊԷ-ում, ինչպես նաև դրանց կախվածությունը հետազոտվող պոլիէթիլենների մոլեկուլային կառուցվածքից: Ստացված արդյունքներից հետևում է, որ  $\gamma$ -ճառագայթման ազդեցության հետևանքով կտրուկ փոփոխվում են ուղիղաչափի բնութագրերը, հատկապես  $T > T_g$  ջերմաստիճանային տիրույթում: Ստացված տվյալների հիման վրա մշակվել է բավականին բարձր կարման աստիճանով օժտված ճառագայթայնորեն մոդիֆիկացված ԲՃՊԷ-ի կարման ուղիղաչափ:*

**RELAXATION PROCESSES IN RADIATION MODIFIED HIGH PRESSURE  
POLYETHYLENE**

**S. S. SARGSYAN**

Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University

17, Tigran Mets Str., Yerevan, 0010, Armenia

E-mail: [Sargsyan\\_Susan@yahoo.com](mailto:Sargsyan_Susan@yahoo.com)

The molecular relaxation behaviour of the radiation modified high-pressure polyethylene (HPPE), exposed gamma radiation by various absorbed doses (1, 5, 15, 25 and 35 Mrad), has been investigated in large temperature (130÷430K) and frequency (10<sup>2</sup>÷10<sup>5</sup> Hz) ranges by dielectric loss (tanδ) analysis. The obtained temperature-frequency dependencies of dielectric loss (tgδ) and permittivity (ε') allow us to reveal the relaxation areas of radiation-modified HPPE, as well as their dependence on the molecular structure of irradiated PE. The results showed that  $\gamma$ -radiation led to a sharp change in the relaxation parameters, especially those above the glass transition temperature (in high temperature region  $T > T_g$ ), and also served as a basis for setting the mode of HPPE high degree of crosslinking ( $I = 79\%$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Suarez J.C.M., Mano E.B., Bonelli C.M.C.* // J. Polymer Eng. & Sci., 1999, v. 39, p.1398.
- [2] *Fel E., Khrouz L., Massardier V., Bonneviot P.C.* // J. Polymer, 2016, v. 82, p. 217.
- [3] *Ferreira L.M., Falcão A.N., Gil M.H.* // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2005, v. 236, p. 513.
- [4] *Тареев Б.М.* Физика диэлектрических материалов. М., 1982, с. 283.
- [5] *Carlos R. López-Barrón, Peter J. Beltramo, Yun Liu, Sung-Min Choi, Min-Jae Lee* // J. Polymer, 2016, v. 87, p. 300.
- [6] *Audran G., Dorey S., Dupuy N., Gaston F., Marque S.* // J. Polymer Degradation and Stability, 2015, v. 122, p. 169.
- [7] *Suljovrujic E.* // Radiation Physics and Chemistry, 2010, v. 79, № 7, p. 751.
- [8] *Саркисян С.С.* // Ученые записки АГПУ им. Х. Абовяна, 2014, №1(20), с. 110.
- [9] *Михайлов Г.П., Борисова Т.И.* // Успехи химии, 1961, т. 30, №7, с. 895.

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.792.1 + 547.792.6

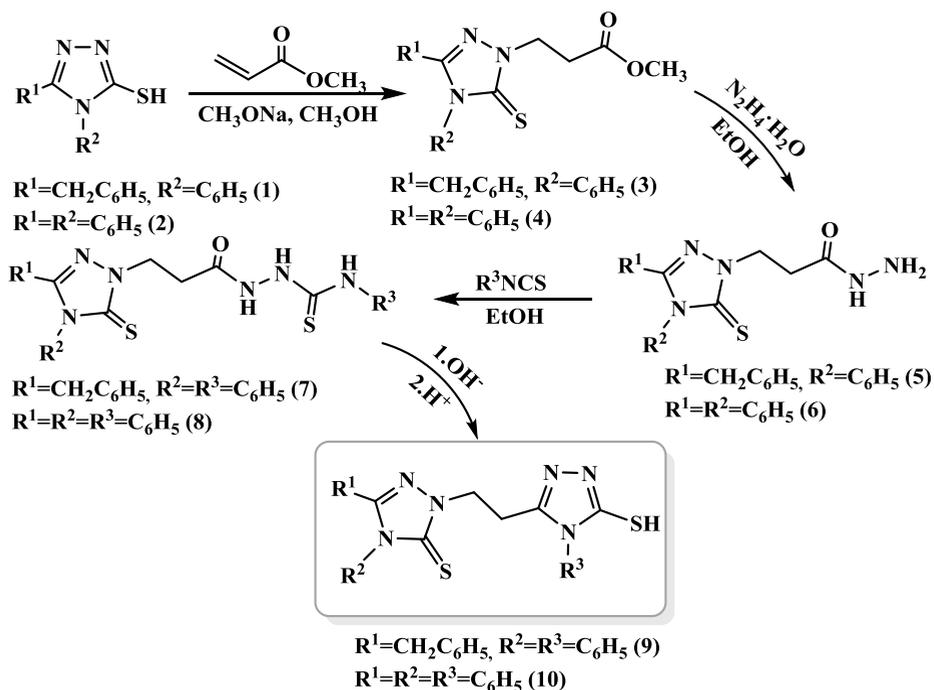
### СИНТЕЗ НОВЫХ БИС-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Известно, что производные 1,2,4-триазолов обладают широким спектром биологического действия, а среди них особо выделяются гетерилсовмещенные производные. В частности, 1,2,4-триазолы, содержащие в качестве заместителей бензотиазиноновый, бензоксазолиновый, тиазольный фрагменты, проявляют ярко выраженную противовоспалительную [1], анальгетическую [2], противотуберкулезную [3], а бистиазолотриазолы и бистриазолы – антибактериальную [4] и антиоксидантную [5] активность. Активными агликонами некоторых лекарственных средств являются также гетерилсовмещенные 1,2,4-триазолы – рибавирин (антивирусный препарат) [6], ризатриптан (препарат против мигрени) [7], анастрозол (противоопухолевый препарат) [8] и т.д.

Вышеизложенное подтверждает актуальность и целесообразность исследований в области азолов. Ранее было показано, что 3,4-дизамещенные-1,2,4-триазолы легко вступают в реакцию Михаэля со сложными эфирами и нитрилами  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот [9]. Полученные при этом продукты по сути являются аналогами  $\beta$ -аланина и могут представить практический интерес в фармакологии, медицине, а также в тонком органическом синтезе. Известно, что пептиды небелковых  $\beta$ -аминокислот являются активными агликонами известных препаратов – капреомицина и блеомицина, а  $\beta$ -аланин и N-ацил- $\beta$ -аланин – пищевыми БАД. Исходя из сказанного можно было предположить, что предлагаемые нами производные гетерилзамещенных пропионовых кислот могут представить интерес с точки зрения фармакологии.

С целью расширения ассортимента эфиров  $\beta$ -триазилизамещенных пропионовых кислот, бисгетероциклических соединений на основе последних, а также поиска новых биологически активных соединений в ряду 1,2,4-триазолов нами осуществлен ряд превращений, приводящих к

гетероциклическим соединениям нового строения, ранее не описанным в литературе, по нижеприведенной схеме.



Установлено, что заместители в положении 3 триазольного кольца не влияют на ход присоединения 1,2,4-триазолов к метилакрилату. Реакции протекают хемоселективно с образованием исключительно продуктов N-алкилирования — метил 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионатов (3,4).

Функционализация исходных 5-сульфанил-1,2,4-триазолов раскрывает широкие возможности для применения соединений 3,4 в тонком органическом синтезе. В частности, нами показано, что гидразинолиз последних целесообразно проводить в растворе этанола 85% гидразингидратом. При этом процесс завершается за короткий срок, приводя к гидразидам 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовых кислот (5,6) с высокими выходами. Далее последние по известным методикам [10,11] были переведены в соответствующие 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды (7,8) и бистриазолы (9,10) с этиленовым мостом.

Строение соединений 3-10 установлено ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектральными методами, а индивидуальность проверена методом ТСХ.

Скрининговые исследования показали, что соединения 7-10 обладают умеренной антимикробной активностью.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов веществ **3-10** в  $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$  1/3 получены при  $30^\circ\text{C}$  на спектрометре "Varian Mercury-300" (300 ( $^1\text{H}$ ) и 75( $^{13}\text{C}$ )) МГц, внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры сняты на приборе "Nikolet Ftir Nexus" в суспензии вазелинового масла. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление – парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Voetius".

Методика синтеза исходных соединений **1, 2** описана в работе [11].

**Общая методика получения метил 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионатов(3,4).** К смеси 8 ммоль соответствующего триазола в 40 мл ацетонитрила добавляют 0.8 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле, 9.7 ммоль метилакрилата и перемешивают 4 ч при комнатной температуре и 5 ч при  $50-60^\circ\text{C}$ . Смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают.

**Метил 3-(3-бензил-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионат (3).** Выход 82%, т.пл.  $54-55^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.49 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 1:5:2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$  1/3,  $\delta$ , м.д., Гц): 2.90 т (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.68 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.85 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.43 т (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 6.83-6.95 м (2H, Ph); 7.09-7.23 м (5H, Ph); 7.39-7.53 м (3H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 31.1; 31.7; 44.0; 51.0; 126.4; 127.8; 128.0; 128.7; 128.9; 133.5; 133.7; 149.2; 167.1; 169.7. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1252 (C=S); 1569, 1585 (C=N); 1598 (C=C); 1741 (C=O); 3042, 3051, 3059, 3095, 3184 (=CH). Найдено, %: C 64.42; H 5.55; N 11.96; S 8.99.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 64.57; H 5.42; N 11.89; S 9.07.

**Метил 3-(3,4-дифенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионат (4).** Выход 91%, т.пл.  $140^\circ\text{C}$  (EtOH).  $R_f$  0.55 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 1:5:2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$  1/3,  $\delta$ , м.д., Гц): 2.97 т (2H,  $J=7.3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.73 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.52 т (2H,  $J=7.3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 7.26-7.31 м (6H, Ph); 7.47-7.52 м (4H, Ph). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1251 (C=S); 1570, 1584 (C=N); 1599 (C=C); 1742 (C=O); 3041, 3051, 3060, 3097, 3183 (=CH). Найдено, %: C 63.78; H 4.96; N 12.50; S 9.49.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 63.70; H 5.05; N 12.39; S 9.45.

**Общая методика гидразинолиза эфиров 3,4.** К смеси 6 ммоль соответствующего эфира в 20 мл этанола добавляют 0.34 мл 85% раствора гидразина, перемешивают 5 ч при комнатной температуре и 2 ч при  $50-60^\circ\text{C}$ . Смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают.

**Гидразид 3-(3-бензил-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (5).** Выход 86%, т.пл.  $113^\circ\text{C}$  ( $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} - 40:1$ ).  $R_f$

0.66 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> – 2:4:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3, δ, м.д., Гц): 2.65 дд (2H, J=8.2, 7.0, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.63-4.30 уш.с. (2H, NHNH<sub>2</sub>); 3.86 с (2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.39 дд (2H, J=8.2, 7.0, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.82-7.00 м (2H, Ph); 7.07-7.27 м (5H, Ph); 7.36-7.54 м (3H, Ph); 9.06 уш.с. (1H, NHNH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 30.6; 31.2; 31.7; 44.8; 126.4; 127.9; 128.1; 128.7; 128.9; 133.7; 133.9; 149.1; 166.9; 168.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1250 (C=S); 1565, 1581 (C=N); 1596 (C=C); 1640 (C=O); 3027, 3057, 3084, 3106 (=CH); 3206, 3298, 3329, 3519 (NHNH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 61.09; Н 5.38; N 19.91; S 9.07. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS. Вычислено, С 61.17; Н 5.42; N 19.81; S 9.07.

**Гидразид 3-(3,4-дифенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (6).** Выход 72%, т.пл. 194°C (EtOH). R<sub>f</sub> 0.72 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> – 2:4:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3, δ, м.д., Гц): 2.65 т (2H, J=7.5, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.00 уш.с. (2H, NHNH<sub>2</sub>); 4.48 т (2H, J=7.5, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7.25-7.40 м (7H, Ph); 7.46-7.51 м (3H, Ph); 9.08 уш.с. (1H, NHNH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 31.6; 45.2; 125.2; 127.6; 127.8; 127.9; 128.0; 128.1; 128.7; 128.8; 128.9; 129.0; 129.8; 134.7; 148.5; 167.6; 168.4. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1251 (C=S); 1567, 1587 (C=N); 1597 (C=C); 1641 (C=O); 3028, 3056, 3083, 3105 (=CH); 3207, 3299, 3330, 3520 (NHNH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 60.08; Н 5.12; N 20.75; S 9.40. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS. Вычислено, %: С 60.16; Н 5.05; N 20.63; S 9.45.

**Общая методика получения тиосемикарбазидов.** К смеси 4.5 ммоль соответствующего гидразида в 10 мл этанола добавляют 4.95 ммоль фенилизотиоцианата, перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 4 ч при 75-80°C. Смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат.

**2-(3-(3-Бензил-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионил)-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (7).** Выход 89%, т.пл. 137-139 °C (H<sub>2</sub>O:EtOH – 2:1). R<sub>f</sub> 0.68 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> – 2:2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3, δ, м.д., Гц): 2.82 т (2H, J=7.2, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.80 с (2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.48 т (2H, J=7.2, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6.83-6.93 м (2H, Ph); 7.05-7.22 м (6H, Ph); 7.28 м (2H, Ph); 7.39-7.49 м (3H, Ph); 7.54 м (2H, Ph); 9.18-9.68 м (2H, NH); 9.77-10.17 м (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 31.1; 31.8; 44.5; 126.4; 127.5; 127.9; 127.9; 128.1; 128.7; 128.9; 133.7; 133.8; 138.9; 149.3; 166.9; 180.6. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1259 (C=S); 1548, 1573 (C=N); 1599 (C=C); 1675 (C=O); 3022, 3034, 3049, 3059, 3085, 3137 (=CH); 3251, 3396, 3456 (NH). Найдено, %: С 61.56; Н 4.88; N 17.36; S 13.20. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.45; Н 4.95; N 17.20; S 13.12.

**2-(3-(3,4-Дифенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионил)-N-аллилгидразин-1-карботиоамид (8).** Выход 94%, т.пл. 200°C (H<sub>2</sub>O:EtOH – 1:1). R<sub>f</sub> 0.72 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> – 2:2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3, δ, м.д., Гц): 2.90 т (2H, J=7.4, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.56 т (2H, J=7.4, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7.07-7.12 м (1H, Ph); 7.22-7.34 м (9H, Ph); 7.46-7.53 м (5H, Ph); 9.47 уш.м (2H, NH); 10.03 уш.м (1H, NH). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 31.6; 44.8; 125.1; 127.4; 127.5; 127.9; 128.0; 128.1; 128.8; 128.9; 129.8; 134.7; 138.9; 148.7; 167.6; 180.6. ИК- спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1275 (C=S); 1533, 1591 (C=N); 1597 (C=C); 1691 (C=O); 3047, 3053, 3063, 3100 (=CH); 3265 (NH). Найдено, %: С 60.65; Н 4.61; N 17.93; S 13.56.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}_2$ . Вычислено, %: С 60.74; Н 4.67; N 17.71; S 13.51.

**Общая методика циклизации тиосемикарбазидов.** К раствору 4 мл 10% КОН добавляют 3.5 ммоль соответствующего тиосемикарбазида, перемешивают 2 ч при комнатной температуре и 4 ч при 85-90°C. После охлаждения смесь разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

**5-Бензил-2-(2-(5-меркапто-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (9).** Выход 93%, т.пл. 113-114°C ( $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} - 2:1$ ).  $R_f$  0.72 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 2:2:1$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$  1/3,  $\delta$ , м.д., Гц): 3.03 т (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.82 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.38 т (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 6.80-6.93 м (2H, Ph); 7.07-7.22 м (5H, Ph); 7.37-7.49 м (5H, Ph); 7.56 м (3H, Ph); 13.67 с (1H, SH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.0; 31.2; 44.8; 126.5; 127.9; 128.0; 128.2; 128.8; 129.1; 133.4; 133.6; 133.7; 148.2; 149.5; 167.5; 167.9. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1263 (C=S); 1570, 1591 (C=N); 1597, 1614 (C=C); 3031, 3057, 3105 (=CH); 3423 (SH). Найдено, %: С 63.72; Н 4.65; N 17.99; S 13.64.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 63.80; Н 4.71; N 17.86; S 13.63.

**5,4-Дифенил-2-(2-(5-меркапто-4-аллил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (10).** Выход 97%, т.пл. 230°C (EtOH).  $R_f$  0.8 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 2:2:1$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$  1/3,  $\delta$ , м.д., Гц): 3.08 т (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 4.50 т (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 7.22-7.40 м (7H, Ph); 7.45-7.61 м (8H, Ph); 13.67 с (1H, SH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.9; 45.0; 124.9; 127.8; 127.9; 128.0; 128.1; 128.9; 129.0; 129.9; 133.3; 134.6; 148.1; 148.8; 167.9; 168.1. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1270 (C=S); 1540, 1577 (C=N); 1589, 1595 (C=C); 3039, 3047, 3060, 3104 (=CH) 3242 (SH). Найдено, %: С 63.00; Н 4.51; N 18.55; S 13.94.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 63.13; Н 4.42; N 18.41; S 14.05.

## ՆՈՐ ԲԻՍ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒՆԵՐԻ ՄԵՆՏԵԶ

**Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱՍՏՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ և Վ. Ռ. ՖՐԱՆԳՅԱՆ**

*Ուսումնասիրվել է 3,4-երկտեղակալված-1,2,4-տրիազոլների կոնդենսումը մեթիլակրիլատի հետ նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ Միխայելիսի սեպտիկայի պայմաններում: Ռեակցիան ընթանում է քամիոսեկեկտիվ՝ բերելով N-տեղակալված-β-պլանինի մեթիլէսթերների առաջացման: Մինթեզված էսթերները ենթարկվել են հիդրազինոլիզի հիդրազինհիդրատով: Ստացված հիդրազիններից սինթեզվել են համապատասխան բիս-1,2,4-տրիազոլներ: Ստացված միացությունների սկրինինգային ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դրանք ցուցաբերում են չափավոր հակամանրէային ակտիվություն:*

## SYNTHESIS OF NEW BIS-1,2,4-TRIAZOLES

T. V. GHOCHIKYAN, A. S. GALSTYAN, M. A. SAMVELYAN and V. R. FRANGYAN

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

The Michael reaction of some 3,4-disubstituted-1,2,4-triazoles with methyl acrylate in the presence of sodium methylate has been realized. It has been found that the reaction proceeds chemoselectively with formation of methyl esters of N-substituted –  $\beta$ -alanine. Hydrazinolysis of the obtained compounds affords hydrazides of 3-(3,4-disubstituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazolyl)propionic acids. The latter were transformed into the corresponding 1,4-disubstituted thiosemicarbazides and bistriazoles with ethylene bridge.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gowda J., Khader A.M.A., Kalluraya B., Padma Shree, Shabaraya A.R. // Eur. J. Med. Chem., 2011, v. 46, p. 4100.
- [2] Umut S.G., Nesrin G.K., Ozgur G., Yavuz K., Ekrem K., Samil I. // Bioorg. Med. Chem., 2007, v. 15, p. 5738.
- [3] Suresh Kumar G.V., Rajendra Prasad Y., Mallikarjuna B.P., Chandrashekar S.M. // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 5120.
- [4] Palekar V.S., Damle A.J., Shukla S.R. // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, p. 5112.
- [5] Suresh Kumar G.V., Rajendra Prasad Y., Mallikarjuna B.P., Chandrashekar S.M. // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 5120.
- [6] Crotty S., Maag D., Arnold J.J., Zhong W., Lau J.Y.N., Hong Z., Andino R., Cameron C.E. // Nature medicine., 2000, v. 6(12), p.1375.
- [7] Williamson D.J., Hill R.G., Shephard S. I., Hargreaves R.J. // J. British Journal of Pharmacology, 2001, v. 133, p. 1029.
- [8] Coombes R.C., Wynne C.H., Dowsett M. // Endocrine-related cancer., 1999, v. 6, p. 259.
- [9] 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.
- [10] Патент РА 2039 А2, 2007, №4, 11/ Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.
- [11] Патент РА 2040 А2, 2007, №4, 12/ Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.

Ереванский государственный университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1  
e-mail: a\_galstyan@ysu.am

**Т. В. КОЧИКЯН**  
**А. С. ГАЛСТЯН**  
**М. А. САМВЕЛЯН**  
**В. Р. ФРАНГЯН**

Поступило 13 I 2016

**ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОМЕГА-3  
НЕНАСЫЩЕННЫХ КИСЛОТ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ МЕТОДОМ  
ЯМР  $^1\text{H}$  СПЕКТРОСКОПИИ**

Известно, что для нормального функционирования человеческого организма крайне важное значение имеет сбалансированный прием насыщенных и ненасыщенных жиров. В особенности это касается содержания в жирах оптимального соотношения омега-3 и омега-6 жирных кислот [1]. Омега-3 кислоты необходимы как для роста и развития организма, так и могут быть использованы для предотвращения и лечения ишемической болезни сердца, гипертонии, диабета и ряда других заболеваний [2,3]. Этим обусловлены их востребованность, а также актуальность поиска и изучения новых потенциальных сырьевых источников омега-3 кислот в качестве возможных заменителей таких общеизвестных пищевых и лекарственных жиров, как рыбий жир, льняное и конопляное масла. Исходя из сказанного лаборатории химии лекарственных растений Института тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна были предприняты исследования по изучению жирных масел семян (плодов) ряда доступных во флоре Армении растений. В частности, нами исследованы семена 55 растений, экстракцией (гексаном) которых были выделены жирные масла, и подвергнуты, каждое в отдельности, ЯМР  $^1\text{H}$  исследованию (на приборе "Varian Mercury-300VX" в растворе диметилсульфоксид с  $\text{CCl}_4$  в соотношении 1:3).

Известно, что ЯМР  $^1\text{H}$  спектры жиров (жирных масел) однотипны и состоят из восьми групп сигналов, соответствующих определенным структурным фрагментам жирных масел [4-6]. Расположение сигналов структурных фрагментов масел в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах представлено в таблице.



В спектрах масел, очищенных от липофильных примесей (стеринов и свободных жирных кислот), соотношение интегральных интенсивностей глицериновых  $2\text{CH}_2$  групп и суммы метильных групп приближается к соотношению 4:9. В этом случае по интегральным интенсивностям  $2\text{CH}_2$  группы ( $J_7$ ) и триплета омега-3 кислот ( $J_{\text{tr}}$ ) можно вычислить содержание этих кислот в масле в пределах ошибки, зависящей от расхождения интегральной интенсивности суммы метильных групп ( $J_1$ ) от интенсивности, соответствующей  $9\text{H}$ . В представленном на рисунке спектре интегральная интенсивность омега-3 триплета  $J_{\text{tr}}$  равна 0.9, соотношение  $J_7 : J_1$  составляет 2:4.7 (т.е. 4:9.4) и таким образом вычисленное содержание омега-3 кислот равно  $0.9 \times 2 \times 100 / 9.4 = 19.1\%$ . Вместе с этим, учитывая возможность завышенности интегральной интенсивности суммы метильных групп балластными веществами, теоретически возможным содержанием может быть  $0.9 \times 2 \times 100 / 9 = 20\%$  и, следовательно, более реальным представляется усредненная величина вычисленных двух значений содержания, а именно,  $19.5 \pm 0.5\%$ .

Подобным же образом определялось содержание омега-3 кислот в семенах облепихи (*Hipporhae rhamnoides* L.), равное  $27.4 \pm 0.8\%$ , в семенах конопли (*Cannabis sativa* L.) —  $22.4 \pm 0.2\%$ , в семенах Melissa (*Melissa officinalis* L.) —  $57.4 \pm 0.6\%$ .

Приведенные выше результаты свидетельствуют о целесообразности использования метода ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии для относительно оперативного, быстрого обнаружения и количественной оценки содержания в растительном сырье омега-3 ненасыщенных кислот.

## **ՄՄՈ-1H ՍԳԵԿՏՐՈՍԿՈՊԻԱՅԻ ՄԵԹՈԴՈՎ ՃԱՐՊԱՅՈՒՂԵՐՈՒՄ ՕՍԵԳԱ-3 ՉՆԱԳԵՑԱԾ ՃԱՐՊԱԹ-ԹՈՒՆԵՐԻ ԲԱՂԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՄԱՆ ՆՊԱՏԱԿԱՆԱՐՄԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

### **Ն. Ս. ԱՆԱՆԻԿՅԱՆ**

*Ուսումնասիրվել են Հայաստանում աճող 55 բույսերի սերմերից անջատված ճարպա-յուղերի ՄՄՈ- $^1\text{H}$  սպեկտրերը: Յուրաքանչյուր սպեկտրում տարբերակվել են ազդանիշների 8 խմբեր: Սպեկտրերից մի քանիսում ճարպայուղերի  $\text{CH}_3$  խմբերի ազդանիշների հատվածում նկատվել են օմեգա-3 թթուներին համապատասխանող ազդանշաններ արիպլետի ձևով: Օգտագործելով ճարպայուղերի  $\text{CH}_3$  խմբերի ազդանիշների ինտեգրալ ինտենսիվությունները, որոշվել են օմեգա-3 ճարպաթթուների  $\text{CH}_3$  խմբերի արիպլետների ինտեգրալ ինտենսիվությունները: Այնուհետև որոշվել է օմեգա-3 թթուների տոկոսը յուրաքանչյուր յուղում: Ընդունելով, որ ճարպայուղի գլխիքի ընդհանուր  $2\text{CH}_2$  խմբերի ազդանշանները տեսականորեն համապատասխանում են 4 H-ի, իսկ  $\text{CH}_3$  խմբերի ազդանշանները՝ 9H-ի, հաշվարկվել է օմեգա-3 թթուների տոկոսը ամեն մի հետազոտվող յուղում: Այնուհետև համեմատելով ստացված տեսականորեն հաշվարկված և փորձնականորեն ստացված օմեգա-3 ճարպաթթուների տոկոսները յուղերում, որոշվել են փորձնական տվյալներով հաշվարկված օմեգա-3 ճարպաթթուների տոկոսների ճշտությունը: Հաշվարկների արդյունքում ցույց է տրված յուղերում օմեգա-3 ճարպաթթուների բաղադրության որոշման համար ՄՄՈ- $^1\text{H}$  հետազոտության օգտագործման նպատակահարմարությունը:*

# DETERMINATION EXPEDIENCY OF THE OMEGA-3 UNSATURATED ACIDS IN FATTY OILS BY NMR $^1\text{H}$ SPECTROSCOPY

H. S. ANANIYAN

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  
Tel. +37410281754, E-mail: hrach63@mail.ru  
National Polytechnic University of Armenia  
105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

$^1\text{H}$  NMR spectra of fatty oils obtained from seeds of 55 plants were investigated 8 groups of signals were indentified in all NMR spectra. Omega-3 fatty acids  $\text{CH}_3$  groups signals were noticed in some of the spectra as a triplet in the area of 0.85-1.05 p.p.m. (oil  $\text{CH}_3$  groups signals area). Integral intensities of omega-3 fatty acids  $\text{CH}_3$  groups signals were calculated by using integral intensities of oils all  $\text{CH}_3$  groups signals. Percents of omega-3 unsaturated fatty acids in each of the investigated oils were then calculated. Theoretical percents of omega-3 fatty acids in oils were calculated. For that it was assumed that the signals of 2  $\text{CH}_2$  groups corresponds to 4H signal and the signals of 3 $\text{CH}_3$  group corresponds to 9H signal. The experimental and theoretical percents of omega-3 fatty acids calculations were compared, and the accuracy of omega-3 fatty acids percent in oil was determined.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Назаров П.Е., Мяжкова Г.И., Гроза Н.В. // Вестник МИТХТ, 2009, т. 4, №5, с. 3.
- [2] Connor W.E. // Ann. N.Y. Acad. Sci., 1993, v. 683, p. 337.
- [3] Simopoulos A.P. // Eur. J. Cancer Prev., 2004, v. 13, №3, p. 219.
- [4] Tai-Yow Shiao, Ming-Shi Shiao. // Bot. Bull Academia Sinica, 1989, v. 30 p. 191.
- [5] Мнацаканян В.А., Ерибежян М.И., Ананикян В.В. // ФАРМА, 2012, №5, с. 48.
- [6] Ananiyan H.S., Mnatsakanyan V.A., Avetisyan M.V. / International conference of young scientists "Chemistry Today – 2014", Book of Abstracts, August 18-22, 2014, Yerevan, YCA, p. 138.

Национальный политехнический университет Армении Г. С. АНАНИКЯН  
Армения, 0009, Ереван, ул. Теряна, 105  
Научно-технологический центр органической и  
фармацевтической химии НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
Тел. (374-10)281754. E-mail: hrach63@mail.ru

Поступило 2 III 2016

## СИНТЕЗ КОМПОЗИТОВ ПОЛИАНИЛИНА С ПЯТИОКИСЬЮ СУРЬМЫ

Композиты полианилина (PAni) с неорганическими наполнителями уже нашли применение в электронике и электротехнике. В частности, нанокompозиты PAni с  $TiO_2$  используются для изготовления топливных элементов [1], сенсоров аммиака, аминов и других газов [2-6] и др. Нанокompозиты  $SnO_2$  с PAni также используются для изготовления сенсоров аммиака [5]. Методы синтеза нанокompозитов PAni с окислами металлов, в частности с  $TiO_2$ , в основном сводятся к полимеризации анилина (Ani) в суспензии порошков наполнителя заданного размера [4, 5, 7], либо механическому перемешиванию частиц обоих компонентов, например, PAni и  $TiO_2$  [2, 3]. Усовершенствованный метод, позволяющий регулировать размеры наночастиц, заключается в химической полимеризации Ani в кислых средах в присутствии наноразмерных частиц, например  $TiO_2$  и  $SnO_2$ , полученных (*in situ*) в процессе синтеза [8].

Нами впервые получены композиты полианилина с пятиокисью сурьмы (PAni/ $Sb_2O_5$ ). Поликонденсация Ani и синтез его композитов с  $Sb_2O_5$  совмещены в одном реакторе. Предложенный *in situ* метод позволяет получать композиты с ядром из  $Sb_2O_5$  и оболочкой из PAni, а также регулировать содержание  $Sb_2O_5$  в композитах. Исследованы закономерности окисления Ani персульфатом аммония (APS) в кислых водных средах в присутствии  $Sb_2O_5$ . Изучено влияние  $Sb_2O_5$  на скорость реакции, особенности поликонденсации Ani. Показано, что скорость полиприсоединения Ani, в отличие от других окислов [8-10], падает пропорционально количеству  $Sb_2O_5$  в реакционной среде, а индукционный период реакции увеличивается (рис.1, 2).

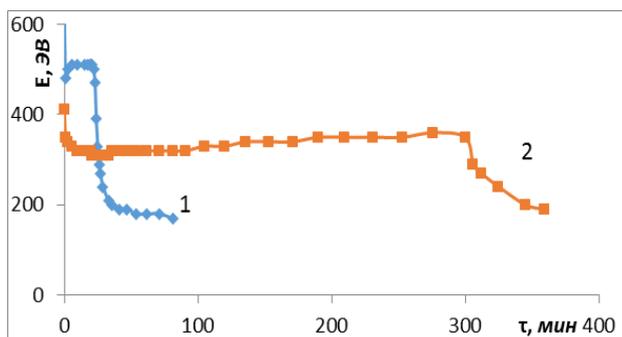


Рис. 1. Кинетика синтеза полианилина (1) и композита, содержащего 50 вес. %  $Sb_2O_5$  (2), по изменению потенциала открытой цепи.

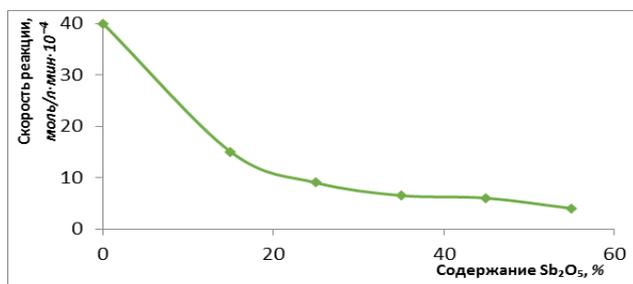


Рис. 2. Зависимость скорости синтеза композита от количества  $Sb_2O_5$ .

Определены состав и свойства полученных продуктов (табл.).

Таблица

**Параметры синтеза, выход и некоторые свойства полученных продуктов**

Исходное количество $Sb_2O_5$ в композите, г	Скорость реакции, моль/л·мин· $10^{-4}$	Выход композита EMS/EM, г	Содержание $Sb_2O_5$ в композите, г/%	Степень допирования, %
1.26	<3	2.24/1.84	1.09/60	18
0.95	3.75	1.76/1.48	0.73/50	16
0.63	5.5	1.51/1.24	0.49/40	18
0.42	6	1.42/1.05	0.3/30	26
0.25	8.75	1.19/0.9	0.15/15	24
0.13	14.5	1.08/0.82	0.07/10	24

Полученный композит не разделяется на составляющие методом флотации, что свидетельствует о начале роста PANi на поверхности частиц  $Sb_2O_5$ , а также о том, что составляющие композита связаны адгезионным или химическим путём.

Ранее нами было показано, что при росте полимера в суспензии наполнителя с использованием предлагаемой методики синтеза композита PANi последний состоит из ядра наполнителя, на поверхности которого

адсорбированы частицы PANi [8-10]. Таким образом, можно заключить, что структура композита обусловлена методом его синтеза.

## ՊՈԼԻԱՆԻԼԻՆԻ ԿՈՄՊՈԶԻՏՆԵՐԻ ՄԵՆԹԵԶ ԾԱՐԻՐԻ ՊԵՆՏՕՔՍԻԴԻ ՆՏՏ

Տ. Թ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Առաջին անգամ մեր կողմից սինթեզվել են պոլիանիլինի կոմպոզիտները ծարիրի պենտօքսիդի հետ: Առաջարկվող *in situ* եղանակը թույլ է տալիս ստանալ  $Sb_2O_5$  միջուկով և PANi թաղանթով կոմպոզիտներ, ինչպես նաև կարգավորել  $Sb_2O_5$ -ի քանակը կոմպոզիտներում: Ցույց է արվել, որ Ani-ի պոլիմիացման արագությունն ընկնում է ռեակցիոն միջավայրում  $Sb_2O_5$ -ի քանակի ավելացմանը զուգընթաց, ի տարբերություն այլ օքսիդների, իսկ ռեակցիայի ինդուկցիոն ժամանակահատվածը մեծանում է:

## SYNTHESIS OF POLYANILINE/ANTIMONY PENTOXIDE COMPOSITES

T. T. KHACHATRYAN

For the first time we have obtained polyaniline/antimony pentoxide core-shell composites. Proposed *in situ* method allows to obtain composites with a core of  $Sb_2O_5$  and shell of PANi, as well as to adjust the content of  $Sb_2O_5$  in the composites. The rate of Ani polyaddition, unlike other oxides, falls in proportion to  $Sb_2O_5$  in the reaction medium, and the reaction induction time increases.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Qiao Y., Bao S.-J., Li C. M., Cui X.-Q., Lu Z.-S., Guo J. // ACS Nano, 2008, v. 2, №1, p. 113.
- [2] Pawar S.G., Patil S.L., Chougule M. A., Godse P.R., Bandgar D.K., Patil V.B. // J. Nano-Electron. Phys., 2011, v. 3, №1, p. 1056.
- [3] Pawar S.G., Patil S.L., Chougule M.A., Raut B.T., Pawar S.A., Patil V.B. // Sensors & Transducers Journal, February 2011, v. 125, Issue 2, p. 107.
- [4] Mikhaylov S., Ogurtsov N., Noskov Yu, Redon N., Coddeville P., Wojkiewicz J.-L., Pud A. // The Royal Society of Chemistry, 2015, v.5, №26, p. 20218.
- [5] Tai H., Jiangy Y., Xie G., Yu J. // J. Mater. Sci. Technol., 2010, 26 (7), p. 605.
- [6] Huyen D.N., Tung N.T., Thien N.D., Thanh L.H. // Sensors, 2011, v. 11, p. 1924.
- [7] Karim M.R., Lee H.W., Cheong I.W., Park S.M., Oh W., Yeum J.H. // Polymer composites, 2010, 31 (1), p. 83.
- [8] Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л., Абагян Г.В., Бадалян Г.Р., Петросян С.И., Кравцова В.Д. // Физика твердого тела, 2011, № 8, т. 53, с. 1640.
- [9] Матнишян А.А., Хачатрян Т.Т., Ахназарян Т.Л., Минасян Г.Г. // Композиты и наноструктуры, 2014, №4, т. 6, с. 230.
- [10] Абагян Г.В., Бадалян Г.Р., Матнишян А.А., Хачатрян Т.Т. // Композиты и наноструктуры, 2013, №2, с. 16.

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

Т. Т. ХАЧАТРЯН

Поступило 13 I 2016

## 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](http://www.flib.sci.am)

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

### Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде **полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию.**

Журнал публикует работы по всем направлениям химической науки, в том числе по общей и неорганической химии, физической химии и химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии полимеров, химии природных соединений, биоорганической химии и химии материалов.

Статьи, предлагаемые к публикации в разделе биоорганической химии, должны быть посвящены получению новых потенциально биологически активных соединений, в том числе и выделенных из природных объектов. **При описании новых веществ, обладающих значительной (в сравнении с применяемыми в медицине лекарствами) биологической активностью,** статья может содержать результаты биологических исследований, включающие ссылки на использованные методы изучения биологической активности, информацию о типе использованных биообъектов, активности и токсичности синтезированных препаратов в сопоставлении с соответствующими показателями применяемых в медицине лекарств.

В заключении следует привести краткий аргументированный вывод о связи между структурой и биологической активностью исследованных соединений. Опубликованные материалы, а также материалы, представленные для публикации в других журналах, к рассмотрению не принимаются.

**Авторские обзоры** должны представлять собой обобщение и анализ результатов цикла работ одного или нескольких авторов по единой тематике.

**Полные статьи** принимаются объемом до 12 страниц, объем **краткого сообщения** — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** должны содержать изложенные в краткой форме научные результаты принципиально важного характера, требующие срочной публикации. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи независимо от их объема.

**Для публикации статьи авторам необходимо представить в редакцию следующие материалы и документы:**

- 1) направление от организации (в 1 экз.);
- 2) экспертное заключение (для граждан РА) (в 1 экз.);
- 3) подписанный всеми авторами текст статьи, включая аннотацию, таблицы, рисунки и подписи к ним (все в 2-х экз.);
- 4) графический реферат (в 2-х экз.);

Статья должна быть написана сжато, аккуратно оформлена и тщательно отредактирована. Не допускается дублирование одних и тех же данных в таблицах, в схемах и рисунках.

Автор несет полную ответственность за достоверность экспериментальных данных, приводимых в статье.

Все статьи, направляемые в редакцию, подвергаются рецензированию и научному редактированию.

Статья, направленная авторам на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде **вместе с ее первоначальным вариантом** в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все замечания и комментарии и поясняющее все внесенные изменения. **Статья, задержанная на**

исправлении более двух месяцев или требующая повторной переработки, рассматривается как вновь поступившая.

Редакция посылает автору перед набором для проверки отредактированный экземпляр статьи и корректуру.

### Структура публикаций

Публикация **обзоров, полных статей и кратких сообщений** начинается с индекса УДК, затем следуют заглавие статьи, инициалы и фамилии авторов, развернутые названия научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений, номера факсов и адреса электронной почты. Далее приводится краткая аннотация (не более 20 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов.

В статьях **теоретического и физико-химического характера** приводятся сжатое введение в проблему и постановка задачи исследования, экспериментальная или методическая часть, обсуждение полученных результатов с **заключением**, а в статьях, **посвященных синтезу**, — общая часть (введение и задача исследования), обсуждение полученных результатов с **заключением** и экспериментальная часть. Рисунки с подрисуночными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

**При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.**

### Пример оформления заглавия статьи, списка авторов, адресов учреждений, аннотации.

УДК.....

### АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ $\beta$ -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагиян,<sup>a</sup> Ю. Н. Белоконь<sup>b</sup> и К. Фишер<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ереванский государственный университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1  
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

<sup>b</sup> 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

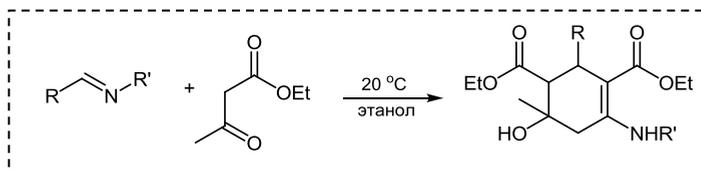
<sup>b</sup> Институт органического катализа ИФОРК Университета г. Росток  
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6  
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза  $\beta$ -гетероциклически замещенных L- $\alpha$ -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 С=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона.

## Примеры оформления графических рефератов

### О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

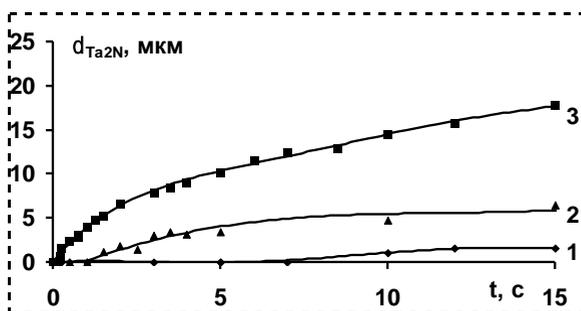
М. С. Саргсян  
С. С. Айоцян  
А. Х. Хачатрян  
А. Э. Бадасян  
С. Г. Конькова



*Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511*

### Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян  
Е. Н. Степанян  
А. А. Чатилян  
С. Л. Харатян



*Хим. ж. Армении,  
2011, т. 64, №3, с. 316*

### Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1.5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1.5 см с правой стороны, 2.5 см сверху, 2.5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

**Список цитируемой литературы** должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов**.

**Список литературы** должен быть оформлен следующим образом:

**Книги:** Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М., Химия, 1973, 58 с.

**Статьи в сборниках:** Ола Дж., Фарук О., Пракаш Дж. К.С. в кн: Активация и каталитические реакции алканов / под ред. К.М.Хилла. М., Наука, 1992, с. 39.

**При цитировании переводных изданий** после выходных данных русскоязычной версии в квадратных скобках необходимо указать выходные данные оригинального издания. Например: *Внутреннее вращение молекул.* / под ред. В.Д.Орвилл-Томаса. М., Мир, 1974, 374 с. [*Internal Rotation in Molecules*, Ed. W. J. Orville-Thomas, Wiley, New York, 1974, 329 pp.].

**Журналы:** Gal'pern E.G., Stankevich I.V., Chistyakov A.L., Chernozatonskii L.A. // Chem. Phys. Lett., 1997, v.269, p.85.

**При цитировании русскоязычного журнала, переводимого за рубежом**, необходимо приводить ссылку и на англоязычную версию. Например: Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2005, с.804 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2005, 54, 820].

**Патенты:** А.с. 9854 СССР // *Б.И.*, 1978, 61. или: US Pat. 55973 // *Chem. Abstrs.*, 1982, 97, 150732.

**Диссертации:** Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. «...» доктора хим. наук. Город, институт, год, стр.

**Программы:** Sheldrick G. M., *SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure*, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

**Банки данных:** *Cambridge Structural Database System, Version 5.17*, 1999.

**Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения** даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются. При цитировании неопубликованных работ и частных сообщений необходимо представить разрешение от лица, на чьи данные приводится ссылка.

### Памятка для авторов

Для максимального **сокращения сроков публикации** редакция просит авторов обратиться особое внимание на **оформление статьи**.

#### **Общие положения**

Материалы, представляемые в редакцию:

фамилия, имя, отчество и координаты лица, с которым редакция должна вести переписку (почтовый адрес, номер телефона, номер факса, адрес электронной почты). Фамилия автора, ответственного за переписку, должна быть отмечена звездочкой.

направление от организации

экспертное заключение (для граждан РА)

текст статьи, аннотации на русском, английском и армянском языках на отдельных страницах (либо в тексте), рисунки и таблицы (все в 2 экз.)

графический реферат

**последовательность расположения частей статьи** (кроме писем в редакцию):

индекс УДК

название статьи

автор(ы)

развернутое название научной организации

почтовый адрес с индексом

факс

адрес электронной почты

аннотация

**собственно текст статьи**

введение

постановка задачи

**для статей физико-химической тематики:**

экспериментальная часть

обсуждение полученных результатов с заключением

**для статей, посвященных синтезу:**

обсуждение полученных результатов с заключением

экспериментальная часть

благодарности

список литературы

### **Требования к оформлению и подготовке рукописи**

□ В экспериментальной части должны быть представлены доказательства строения и чистоты всех новых соединений, источники использованных нетривиальных реагентов или методики их получения, а также условия дополнительной подготовки реагентов и растворителей.

□ Для всех синтезированных соединений следует дать названия по номенклатуре IUPAC. Металлоорганические комплексы могут быть названы по системе *Chemical Abstracts*.

□ Все таблицы, схемы, рисунки, соединения и ссылки на литературу должны нумероваться строго в порядке упоминания в тексте.

□ На осях графиков должны быть указаны наименования и единицы измерения соответствующих величин.

□ Рисунки спектров не должны быть выполнены от руки.

□ Все используемые аббревиатуры и сокращения должны соответствовать приведенному в Правилах для авторов списку или расшифровываться при первом упоминании.

□ Данные рентгеноструктурного исследования следует представлять в виде рисунка(ков) молекулы (с пронумерованными атомами) или кристаллической упаковки и таблиц, содержащих необходимые геометрические характеристики молекул (основные длины связей, валентные и торсионные углы).

□ Для основного текста статьи обязательно использование шрифта Unicode, желательно Times New Roman, для греческих букв — шрифт Symbol.

□ Символы переменных физических величин (например, температура —  $T$ ), единицы их измерения (К), стереохимические дескрипторы (*цис*,  $Z$ ,  $R$ ), локанты ( $N$ -метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны курсивом ( $C2v$ , но не  $C2v$ ).

□ В списке литературы должны использоваться только стандартные сокращения названий журналов.

**ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ**

**Ընդհանուր և ֆիզիկական քիմիա**

Գունամայան Լ.Ա., Ավետիսյան Ա.Գ., Չատիյան Հ.Ա., Խառատյան Ս.Լ.  
Վոլֆրամի (VI) օքսիդի մեթանոլ վերականգնման կինետիկան..... 13

Քոչարյան Գ.Հ., Մինասյան Ս.Հ., Մանուկյան Ջ.Հ., Թավադյան Լ.Ա.  
Տրոլոքսի հետ ֆլավոնոլիդների խառնուրդների հակապերօքսիդադիկա-  
լային հատկութային սիներգիստական և անտագոնիստական էֆեկտները  
ըրային միջավայրում ..... 22

Շահինյան Գ.Ա., Մարգարյան Շ.Ա. ն-Հեպտան/AOT/ջուր+դիմեթիլսուլֆօք-  
սիդ շրջված միցելները ուսումնասիրությունը կիրառելով ակրիդինային  
նանոնշագույնի հիմքը որպես նշակիր ..... 33

Մինասյան Տ.Տ., Ալոխանյան Ս.Վ., Խառատյան Ս.Լ. Օքսիդային երանյու-  
թերից մետաղների տարբեր հարաբերակցությամբ Mo-Cu կոմպոզիցիոն  
փոշիների ստացումը բարձրջերմաստիճանային ինքնատարածվող սինթե-  
զի եղանակով ..... 47

Բունիաթյան Վ.Վ., Մանուկյան Ա.Լ., Խալիլի Ա.Մ., Սուքիասյան Լ.Ա.  
Էլեկտրոլիտ-սեզնետէլեկտրիկ-դիէլեկտրիկ-կիսահաղորդիչ (EFIS) pH-  
սենսորի պարամետրերը ..... 58

Բունիաթյան Վ.Վ., Մանուկյան Ա.Լ., Խալիլի Ա.Մ., Սուքիասյան Լ.Ա.  
Էլեկտրոլիտ-սեզնետէլեկտրիկ-դիէլեկտրիկ (EFIS) pH-սենսորի զգայ-  
նությունը մասին ..... 65

**Անօրգանական քիմիա**

Հայրապետյան Լ.Ս. Հանգած կրի ազդեցությունը բենտոնիտային կախույթի  
կառուցվածքայնացման վրա ..... 73

**Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա**

Սադյան Ա.Ս., Մկրտչյան Ա.Ֆ., Սիմոնյան Հ.Մ., Հովհաննիսյան Ն.Ա.,  
Հովհաննիսյան Ա.Մ., Լանգեր Պ., Բելոկոն Յու.Ն. Նոր սերնդի  
օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիրտակուցային α-ամինաթթուներ, սինթեզը և  
հետազոտումը ..... 81

Հարությունյան Ա.Ա. Նուկլեոզիդների ացիկլիկ նմանակները՝ 1,6-դիհիդրօպի-  
րիմիդինների կարբօքսի-, կարբօքսիալկիլ- և ալկիլսուլֆանիլ ածանց-  
յալները..... 101

Առուստամյան Ժ.Ս., Մարգարյան Ռ.Է., Ադեկյան Ա.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե.,  
Ասատրյան Տ.Օ., Թումաշյան Ա.Ե., Մինասյան Ն.Ս. Տեղակալված 1-  
ֆենիլցիկլոպրան-1-կարբոնաթթուների հիման վրա մի շարք նոր ամիդ-  
ների և դիամիդների սինթեզը և նրանց կենսաբանական ակտիվության  
ուսումնասիրությունը ..... 111

Հովսեփյան Թ.Ռ., Դիլանյան Ս.Վ., Հակոբյան Մ.Ռ., Մինասյան Ն.Ս.,  
Պարոնիկյան Ռ.Գ., Պարոնիկյան Ռ.Վ., Սելիք-Օհանջանյան Ռ.Գ.  
4-Ֆենիլ-, բենզիլ-, ալիլտեղակալված 4H-1,2,4-տրիազոլների նոր  
ածանցյալների սինթեզը, փոխարկումները և կենսաբանական հատկու-  
թյունների ուսումնասիրությունը..... 121

Հովակիմյան Մ.Ժ., Գասպարյան Գ.Ծ., Բիչախչյան Ա.Ս., Պողոսյան Ա.Ս.,  
 Քինոյան Ֆ.Ս., Պարոնիկյան Ռ.Վ., Ստեփանյան Գ.Մ. *4-S- և N-  
 ֆունկցիոնալ տեղակալված 3-քլորբուտ-2-ենիլտրիբուտիլ- և -տրիֆենիլ-  
 ֆոսֆոնիումային աղերի սինթեզը: Բրոմի 1,4-էլեկտրոֆիլ միացումը  
 1,3-դիենֆոսֆոնիումային աղերին*..... 131

Անանիկյան Հ.Ս. *Մակուրա նարնջագույնի, կաթնափուշ պուտավորի պտուղ-  
 ների և անթառամ կարմրավունի ծաղկազամբյուղների ֆլավոնոիդային  
 բաղադրիչների հակառադիկալային ակտիվության համեմատական  
 ուսումնասիրում*..... 143

**Պոլիմերների քիմիա**

Գրիգորյան Ս.Գ., Տկաչենկո Լ.Ե., Ավթանդիլյան Ս.Ս., Բալեկանյան Ա.Գ.,  
 Բալայան Հ.Գ. *Օլիգոմերային բիս-ակրիլամիդների սինթեզը և կոմպո-  
 զիցիոն սորբենտների ստացումը օլիգոմերների պոլիմերիզացիայով  
 անօրգանական տակդիրի վրա* ..... 151

Սարգսյան Ս.Ս. *Ռեկաքսացիոն պրոցեսների ուսումնասիրումը ճառագայթայ-  
 նորեն մոդիֆիկացված բարձր ճնշումային պոլիէթիլեններում (ԲՃՊԷ) ....* 160

**Նամակներ խմբագրությանը**

Դոչիկյան Տ.Վ., Գալստյան Ա.Ս., Սամվելյան Մ.Ա., Ֆրանգյան Վ.Ռ. *Նոր  
 բիս-1,2,4-տրիագոլների սինթեզ*..... 171

Անանիկյան Հ.Ս. *ՄՄՌ 1H սպեկտրոսկոպիայի մեթոդով ճարպայուղերում  
 օմեգա-3 չհագեցած ճարպաթթուների բաղադրությունը որոշման նպա-  
 տակահարմարությունը*..... 177

Խաչատրյան Տ.Թ. *Պոլիանիլինի կոմպոզիտների սինթեզ ծարիրի պենտօքսիդի  
 հետ*..... 181

**Կանոններ հեղինակների համար**..... 184

## СОДЕРЖАНИЕ

### Общая и физическая химия

<i>Дунамалян Л.А., Аветисян А.Г., Чатилян А.А., Харатян С.Л.</i> Кинетика восстановления трехокси вольфрама метаном .....	13
<i>Кочарян Г.Г., Минасян С.Г., Манукян З.О., Тавадян Л.А.</i> Синергические и антагонические эффекты антипероксирадикальных свойств смесей биофлавоноидов с тролоксом в водной среде.....	22
<i>Шагинян Г.А., Маркарян Ш.А.</i> Исследование обращенных мицелл <i>n</i> -гептан/АОТ/вода+ диметилсульфоксид с использованием акридинового оранжевого в качестве молекулярной пробы .....	33
<i>Минасян Т.Т., Айдинян С.В., Харатян С.Л.</i> Самораспространяющийся высокотемпературный синтез композиционных порошков Мо-Си с различным соотношением металлов из оксидных прекурсоров .....	47
<i>Буниатян В.В., Манукян А.Л., Халили А.М., Сукиасян Л.А.</i> Параметры электролит-сегнетоэлектрик-диэлектрик-полупроводникового (EFIS) рН-датчика.....	58
<i>Буниатян В.В., Манукян А.Л., Халили А.М., Сукиасян Л.А.</i> О чувствительности электролит-сегнетоэлектрик-диэлектрик(EFIS) рН-сенсоров .	65

### Неорганическая химия

<i>Айрапетян Л.С.</i> Влияние гашеной извести на структурирование бентонитовой суспензии .....	73
--	----

### Органическая и биоорганическая химия

<i>Сагиян А.С., Мкртчян А.Ф., Симонян А.М., Оганесян Н.А., Оганесян А.М., Лангер П., Белоконь Ю.Н.</i> Новые поколения оптически активных небелковых $\alpha$ -аминокислот, синтез и исследование .....	81
<i>Арутюнян А.А.</i> Аналоги ациклических нуклеозидов – карбокси-, карбоксиалкил- и алкилсульфанилпроизводные 1,6-дигидропиримидинов	101
<i>Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Тумаджян А.Е., Минасян Н.С.</i> Синтез и изучение биологической активности ряда новых амидов и диамидов на основе замещенных 1-фенилциклоалкан-1-карбоновых кислот .....	111
<i>Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Акопян М.Р., Минасян Н.С., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Мелик-Оганджян Р.Г.</i> Синтез, превращения и изучение биологической активности новых производных 4-фенил-, бензил- и аллилзамещенных 4Н-1,2,4-триазолов .....	121
<i>Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С., Погосян А.С., Киноян Ф.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.</i> Синтез 4-S – и N-функционально замещенных 3-хлорбут-2-енилтрибутил- и -трифенилфосфониевых солей. 1,4-Электрофильное присоединение брома к 1,3-диенфосфониевым солям .....	131
<i>Ананикян Г.С.</i> Сравнительный анализ антирадикальной активности флавоноидных компонентов соцветий бессмертника красноватого, плодов расторопши пятнистой и маклюры оранжевой.....	143

## Химия полимеров

<i>Григорян С.Г., Ткаченко Л.Э., Автандилян С.С., Балекаев А.Г., Балаян Г.Г.</i> Синтез олигомерных бис-акриламидов и получение композиционных сорбентов полимеризацией олигомеров на неорганической подложке.....	151
<i>Саркисян С.С.</i> Релаксационные процессы в радиационно-модифицированном полиэтилене высокого давления.....	160

## Письма в редакцию

<i>Кочикян Т.В., Галстян А.С., Самвелян М.А., Франгян В.Р.</i> Синтез новых бис-1,2,4-триазолов.....	171
<i>Ананикян Г.С.</i> Целесообразность определения содержания омега-3 ненасыщенных кислот в жирных маслах методом ЯМР <sup>1</sup> H спектроскопии.....	177
<i>Хачатрян Т.Т.</i> Синтез композитов полианилина с пятиокисью сурьмы .....	181

<b>Правила для авторов</b> .....	184
----------------------------------	-----

# CONTENTS

## General and Physical Chemistry

<i>Dunamalyan L.A., Avetisyan A.G., Chatilyan H.A., Kharatyan S.L.</i> Kinetics of tungsten (VI) trioxide reduction by methane .....	13
<i>Kocharyan G.H., Minasyan S.H., Manukyan Z.H., Tavadyan L.A.</i> The synergistic and antagonistic effects of antiperoxyradical activities of flavanoid and trolox mixtures in water medium .....	22
<i>Shahinyan G.A., Markarian S.A.</i> The study of <i>n</i> -heptane/AOT/water+dimethylsulfoxide reverse micelles using acridine orange base as molecular probe .....	33
<i>Minasyan T.T., Aydinyan S.V., Kharatyan S.L.</i> Combustion synthesis of Mo-Cu composite powders from oxide precursors with various proportions of metals .....	47
<i>Buniatyan V.V., Manukyan A.L., Khalili A.M., Sukiasyan L.A.</i> Electrolyte-ferroelectric-insulator-semiconductor (EFIS) pH-sensor parameters .....	58
<i>Buniatyan V.V., Manukyan A.L., Khalili A.M., Sukiasyan L.A.</i> On sensitivity of electrolyte-ferroelectric-insulator (EFIS) pH-sensors.....	65

## Inorganic Chemistry

<i>Hayrapetyan L.S.</i> Influence of slaked lime on the bentonite suspension structuring .....	73
--	----

## Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Saghyan A.S., Mkrtchyan A.F., Simonyan H.M., Hovhannisyan N.A., Hovhannisyan A.M., Langer P., Belokon Yu.N.</i> New generations of optically active non-proteinogenic $\alpha$ -amino acids, synthesis and study...	81
<i>Harutyunyan A.A.</i> Acyclic nucleosides analogs: carboxy-, carboxyalkyl- and alkylsulfanyl derivatives of the 1,6-dihydropyrimidines .....	101
<i>Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Muradyan R.E., Asatryan T.H., Tumajyan A.E., Minasyan N.S.</i> Synthesis and study of biological activity of a number of new amides and diamides of the substituted 1-phenylcycloalkan-1-carboxylic acids .....	111
<i>Hovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Hakobyan M.R., Minasyan N.S., Paronikyan R.G., Paronikyan R.V., Melik-Ohanjanyan R.G.</i> Synthesis, transformations and study of biological activity of new derivatives of 4-phenyl-, benzyl- and allylsubstituted 4H-1,2,4-triazoles.....	121
<i>Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S., Poghosyan A.S., Kinoyan F.S., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M.</i> Synthesis of 4-S and N-functionally substituted 3-chlorobut-2-enyltributyl- and -triphenylphosphonium salts. 1,4-Electrophilic addition of bromine to 1,3-dienephosphonium salts .....	131
<i>Ananikyan H.S.</i> Comparative antiradical activity analysis of flavonoidal compounds of maclura pomifera, silybum marianum fruits and helichrysum rubicundum flowers .....	143

### **Polymeric Chemistry**

<i>Grigoryan S.G., Tkachenko L.E., Avtandilyan S.S., Balekaev A.G., Balayan H.G.</i> Synthesis of oligomeric bis-acrylamides and preparation of composite sorbents by polymerization of oligomers on inorganic substrate surface.....	151
<i>Sargsyan S.S.</i> Relaxation processes in radiation modified high pressure polyethylene.....	160

### **Letters to Editors**

<i>Ghochikyan T.V., Galstyan A.S., Samvelyan M.A., Frangyan V.R.</i> Synthesis of new bis-1,2,4-triazoles.....	171
<i>Ananikyan H.S.</i> Determination expediency of the omega-3 unsaturated acids in fatty oils by NMR 1H spectroscopy .....	177
<i>Khachatryan T.T.</i> Synthesis of polyaniline/antimony pentoxide composites.....	181

<b>Rules for Authors</b> .....	184
--------------------------------	-----