

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL
OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ՀԱՏՈՐ 77 ТОМ

2

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ

«ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ

ИЗДАТЕЛЬСТВО "ГИТУТЮН" НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РА

Հանդեսը հիմնադրվել է 1947թ.
Լույս է տեսնում տարեկան 4 համար

Գլխավոր խմբագիր՝ **Դանագուլյան Գ.Հ.**
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ **Խառատյան Ս.Լ.**
Պատասխանատու քարտուղար՝ **Շեստերնենկո Ս.Գ.**

ԽՐԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՈՒՐԴ

Արսենտե Ա.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբաև Ե.Վ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ),
Լանգեյն Պ. (Գերմանիա), Խաչատրյան Հ.Գ., Խորիկյան Ա.Ի. (ՌԴ), Կնյազյան Ն.Բ.
(պատասխանատու խմբագիր), Հայրապետյան Ս.Մ., Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ),
Հարությունյան Ա.Ա. (պատասխանատու խմբագիր), Ղոշիկյան Տ.Վ., Մալեև Վ.Ի. (ՌԴ),
Մալկով Ա.Վ. (Անգլիա), Նենաիդենկո Վ.Գ. (ՌԴ), Շահխատունի Ա.Ա., Փանոսյան Հ.Ա.,
Քեհեյան Ե. (Իտալիա):

Журнал основан в 1947г.
Периодичность издания 4 номера в год

Главный редактор **Данатулян Г.Г.**
Заместитель главного редактора **Харатян С.Л.**
Ответственный секретарь **Шестерненко С.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Айрапетян С.М., Арсентьев С.Д. (ответственный редактор), Арутюнов В.С. (РФ),
Арутюнян А.А. (ответственный редактор), Бабаев Е.В. (РФ), Геворкян В.Н. (США), Кегеян
Е. (Италия), Князян Н.Б. (ответственный редактор), Кочикян Т.В., Лангер П. (Германия),
Малеев В. И. (РФ), Малков А.В. (Англия), Ненайденко В.Г. (РФ), Паносян Г.А., Хачатрян
А.Г., Хоркин А.И. (РФ), Шахатуни А.А.

Editor-in-chief **Danagulyan G.G.**
Deputy Editor **Kharatyan S.L.**
Responsible Secretary **Shesternenko S.G.**

EDITORIAL BOARD

Arsentev S.D. (executive editor), Babaev E.V. (Russia), Gevorgyan V.N. (USA), Ghochikyan T.V.,
Hayrapetyan S.M., Harutyunov V.S. (Russia), Harutyunyan A.A. (executive editor), Keheyan Ye.
(Italy), Khachatryan H.A., Khorkin A.I. (Russia), Knyazyan N.B. (executive editor), Langer P.
(Germany), Maleev V.I. (Russia), Malkov A.V. (UK), Nenaidenko V.G. (Russia), Panosyan H.A.,
Shahkhatuni A.A.

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

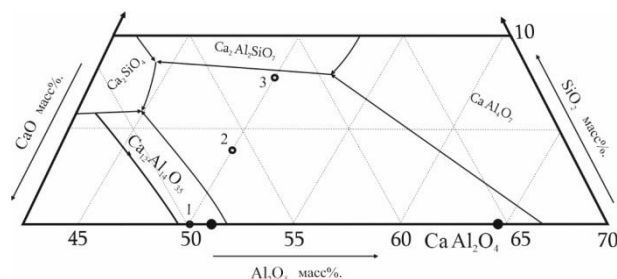
<http://chemjournal.sci.am>
www.flib.sci.am

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

ОБЩАЯ, НЕОРГАНИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Влияние оксидных примесей на формирование клинкерных фаз и свойства глиноземистого цемента на основе местного сырья

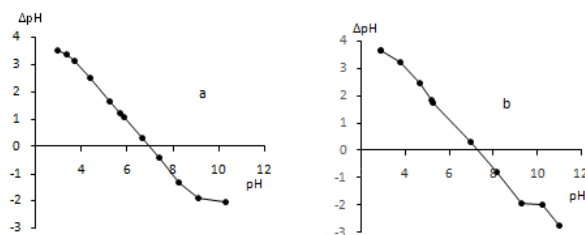
Б.В. Мовсисян
Р.А. Авелян
Н.Б. Князян



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.142

Определение точки нулевого заряда некоторых силикатных фотокатализаторов, синтезированных микроволновым методом

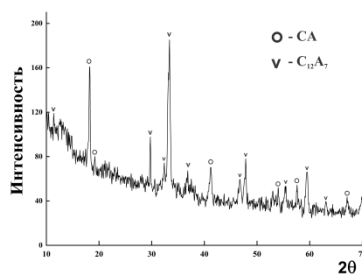
А.А. Петросян
В.В. Баграмян
Т.С. Азатян
А.М. Асланян
Л.К. Кочарян
А.А. Саргсян



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.154

Исследование и переработка местного сырья для синтеза глиноземистых цементов

Б.В. Мовсисян
Р.А. Авелян
Э.М. Мовсисян
Н.Б. Князян

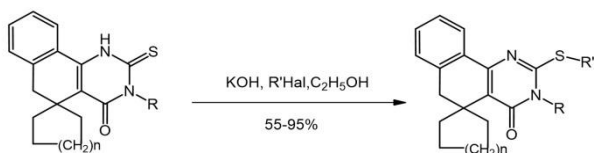


Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.162

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Синтез и свойства бензо[h]хиназолинов, спироcondensированных с карбоциклами в положении 5 (обзор).

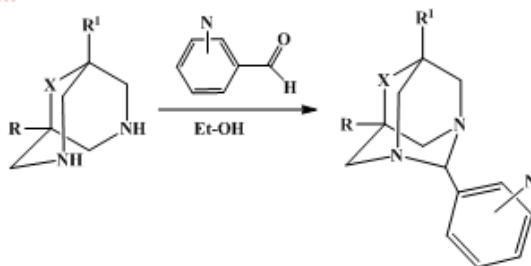
А. И. Маркосян
С. А. Габриелян



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.170

Synthesis of 1,3-diazaadamantanes containing a pyridine ring and study of their antioxidant properties

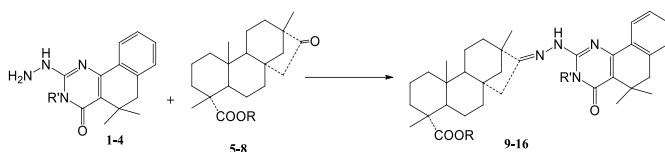
K.A. Gevorgyan
M.V. Galstyan
J.M. Buniatyan
R.E. Muradyan
A.D. Harutyunyan



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.208

Синтез и биологические свойства 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил гидразонов дитерпеноида изостевиола

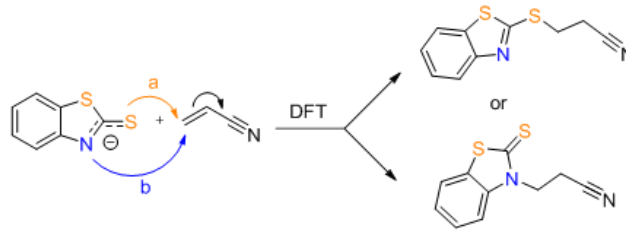
А.И. Маркосян
А.С. Багдасарян
А.С. Айвазян
С.А. Габриелян
М.Ю. Дангян
Ф.Г. Арсенян
А.Г. Аракелян



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.217

**Միջայելի միացման ռեակցիայի քեմոսեկետիվության որոշումը
քվանտաբիմիական հաշվարկներով**

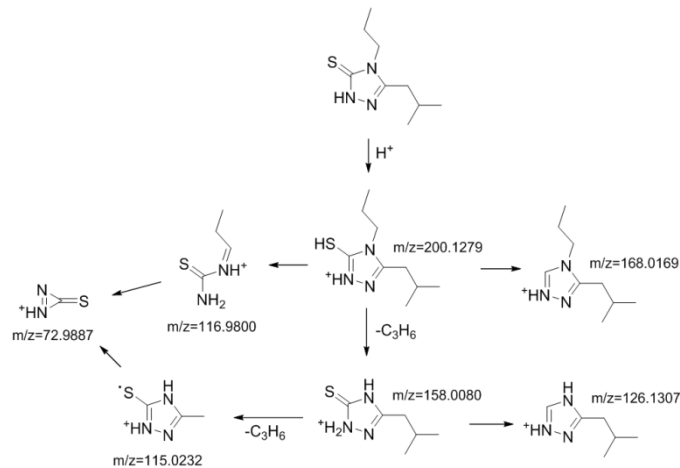
Ա. Վ. Պետրոսյան
Զ. Խ. Պապանյան
Ա. Ս. Գալստյան



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.231

**5-իզոբութիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի
ֆրագմենտացիայի ուսումնասիրությունը ESI-MS/MS մեթոդով**

Ա. Վ. Պետրոսյան
Ա. Մ. Դավինյան
Ա. Ս. Գալստյան



Хим. ж. Армении, 2024, т.77, №2, с.241

ОБЩАЯ, НЕОРГАНИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.2-142

ВЛИЯНИЕ ОКСИДНЫХ ПРИМЕСЕЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ
КЛИНКЕРНЫХ ФАЗ И СВОЙСТВА ГЛИНОЗЕМИСТОГО ЦЕМЕНТА
НА ОСНОВЕ МЕСТНОГО СЫРЬЯ

Б.В. МОВСИСЯН¹, Р.А. АВЕТЯН², Н.Б. КНЯЗЯН¹

¹Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна НАН РА
Ереван 0051, ул. Аргутяна, 2 пер., д.10
E-mail: chembagrat@gmail.com

² Национальный политехнический университет Армении
Армения, Ереван, Терян 105.

Поступило 26.05.2024.

В работе приведены результаты исследования процессов образования клинкерных минералов глиноземистого цемента при использовании в качестве алюминатного сырья обогащенную глину Разданского месторождения. Выявлено, что примеси обогащенного алюмосиликатного сырья эффективно влияют на процессы получения клинкерного расплава и необходимых кристаллически фаз СА и $C_{12}A_7$. Показано, что каркасы клинкерных фаз строятся из тетраэдров AlO_4 с низкой плотностью упаковки групп, способствующей внедрению в клинкерные фазы до 7,05 - 8,02 % примесей. Обнаружено, что примесные оксиды, изоморфно замещая основные оксиды глиноземистого цемента, не снижают гидратационные свойства клинкера, способствуют получению необходимой микроструктуры и высокопрочного цементного камня. Выявлено, что при температуре ≤ 25 °C продуктами гидратации клинкерных фаз являются соединения, в которых кислород связан в виде гидроксильных групп соединений CAH_{10} , C_3AH_6 , C_4AH_3 и AH_3 . Разработан низкотемпературный состав глиноземистого цемента на основе местной обогащенной глины и известняка.

Библ.ссылки 18, рис. 3, табл. 1

Ключевые слова: глиноземистый цемент, алюминаты кальция, диаграмма состояния, плавление, кристаллизация, термический и фазовый анализ.

Введение. Среди гидравлически вяжущих веществ особое место занимают кальцевоалюминатные цементы с высоким содержанием Al_2O_3 (более 30%), обладающие множеством отличительных преимуществ по сравнению с другими цементами: быстрый рост прочности, высокая механическая и химическая устойчивость к истиранию и агрессивным средам, термостойкость. Композиции глиноземистых цементов с огнеупорными наполнителями отличаются повышенной стойкостью к высоким температурам [1]. Почти все цементы промышленного производства классифицируются на основе химического состава и метода производства. Известны два способа производства глиноземистого цемента на основе различных видов сырья, связанные с величиной температурного интервала ликвидуса и спекания смеси компонентов. При высоком содержании оксидов щелочных, щелочноземельных и трехвалентных (Fe, V, Al) металлов снижаются температура ликвидуса системы и вязкость расплава, способствующие низкотемпературному синтезу основных кристаллических фаз клинкера. Вышеприведенные оксиды практически всегда содержатся в исходных сырьевых алюмосиликатных материалах и при управляемой обработке сырья можно обеспечить требуемые количества примесных компонентов в шихте и, следовательно, в клинкерных минералах. Фазовая диаграмма $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$, которая относится к глиноземистым цементам, с включением оксидов двух и трехвалентных металлов, интенсивно изучается и последние годы. Исследования привели к значительному изменению диаграммы состояния системы, особенно поля кристаллизации CA , C_{12}A_7 , CA_2 , их устойчивости при плавлении [2], что стимулировало поиск многокомпонентных систем для разработки новых составов цементов. Для вяжущих на основе алюминатов кальция особое значение имеют диаграммы состояния трех- и четырехкомпонентных систем на основе CaO , Al_2O_3 , Fe_2O_3 и SiO_2 , образующие основные клинкерные фазы [3,4]. Исходная система является тугоплавкой и для снижения температуры образования жидкой фазы в ряде случаев вводятся дополнительные компоненты, снижающие также вязкость клинкерной жидкой фазы. В исходных клинкерных композициях, составляемых из природных материалов и побочных продуктов различных производств всегда присутствуют более десяти различных элементов. Основными элементами в оксидных системах являются Ca, Al, Fe, Si и кислород, являющиеся основой

реальных клинкерных фаз силикатов, алюминатов и алюмоферритов. Примесные элементы играют важную роль при снижении температуры ликвидуса системы, вязкости расплава, в протекании процесса кристаллизации и клинкерообразования. Ввиду особенностей кристаллических структур кальциевых алюминатов можно предположить, что при формировании реальных клинкерных фаз примесные компоненты могут внедряться в решетку основных клинкерных фаз и образовать более сложный состав, не изменяя структуры основного вещества и его кристаллической решетки. В алюмосиликатах такие замещения могут быть как изовалентные, так и гетеровалентные, а также одновременно несколько видов примесных атомов могут участвовать в замещении, сохраняя при этом электронейтральность кристаллической решетки. Природные алюмосиликаты отличаются сложностью составов, связанной с наличием в них многочисленных совершенных или несовершенных замещений катионов [5]. Выявлено, что в процессе формирования реальных клинкерных фаз примеси размещаются преимущественно в решетках фаз с кристаллохимически более выгодными позициями. Так, наибольшее количество Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Si^{4+} , как изоморфные примеси, сосредотачиваются в алюмоферритах кальция благодаря удобным для них октаэдрическим и тетраэдрическим позициям ионов Fe^{3+} и Al^{3+} в структуре. Пределы растворимости примесей зависят от присутствия каждого компонента и могут составить до 3-5% при высоких температурах [6]. Наличие крупных полостей в структуре СА ($\sim 1,47 \text{ \AA}$) в сочетании с крупным катионом Ca^{2+} ($r \sim 1,0 \text{ \AA}$) создает благоприятные условия как для размещения других крупных катионов (K^+ , Na^+), так и для осуществления разнообразных гетеровалентных изоморфных замещений. В результате натрий исходного сырья поступает в основном в СА, а вместе с натрием и кремний по схеме $Ca^{2+} + Al^{3+} \leftrightarrow Si^{4+} + Na^+$. Пределы замещений для Al^{3+} - Fe^{3+} зависят от концентрации каждого элемента, при этом октаэдрические позиции Al^{3+} удобны для Fe^{3+} , а для Mg^{2+} - Al^{3+} , Mg^{2+} - Fe^{3+} не зависят. В производстве глиноземистого цемента методом плавления основным сырьем служат бокситы с низким содержанием оксидов железа (до 5,0%) и известняки, в которых содержание SiO_2 не должно превышать 1,5%. К глиноземистым материалам, которые могут быть использованы в качестве второго компонента сырьевых смесей глиноземистого цемента, кроме бокситов относится обширная группа материалов, содержащих в своем составе преимущественно алюмосиликаты. Каолины и глины, содержащие до 16,5-18,0% Al_2O_3 , интересны тем, что основную массу балластной примеси в них при химическом обогащении составляет SiO_2 , который может быть отделен на первой стадии процесса [7,8]. При разработке рационального способа

переработки глин, Армении можно обеспечить глиноземистым сырьем, содержащим допустимые количества примесных компонентов для производства глиноземистого качественного цемента.

В работе приведены результаты исследования процессов образования клинкерных минералов глиноземистого цемента при использовании в качестве алюминатного сырья обогащенную глину Разданского месторождения. Методами РФ, ДТ и химического анализов определены содержания основных и примесных элементов в клинкерных минералах, их влияние на структуру кристаллических фаз, гидратацию цемента и прочностные характеристики цементного камня.

Методы исследования. Синтез цементов, составы которых расположены в поле первичной кристаллизации соединения $\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ (СА), проводился плавлением шихты в электрической печи Nabertherm P570 в атмосфере воздуха при температурах 1400-1500 °С в корундовом тигле с продолжительностью 60 мин., скорость охлаждения расплава в печи составила $\sim 20^\circ\text{C}/\text{мин}^{-1}$. Для синтеза клинкеров применялись химически чистые вещества (хч) CaCO_3 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , AlF_3 , CaF_2 . Дифференциально-термический анализ (ДТА) проводился при нагревании порошкообразного образца в платиновом тигле на дериватографе Q-1500 (эталон- Al_2O_3), скорость нагрева – $10^\circ\text{C}/\text{мин}^{-1}$. Рентгенофазовый анализ синтезированных материалов проводили на дифрактометре URD 63 с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения и никелевого фильтра, скорость регистрации составляла $2^\circ/\text{мин}$. Образцы получены при температуре твердения 15°C смешиванием цементного порошка с кипяченой дистиллированной водой в соотношении В/Ц=0,5. Спектры поглощения измерены в области 700-1200 см^{-1} на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 630. Электронно-микроскопические исследования проводились на электронном микроскопе (SEM) Prisma E (Thermo Fisher Scientific).

Экспериментальная часть. Образование клинкера глиноземистого цемента рассматривается как параллельно идущие реакции в твердом состоянии в присутствии жидкой фазы, далее при повышении температуры, образовавшиеся соединения взаимно растворяются, образуя однородный по составу расплав. Отливку кристаллизующегося расплава в зависимости от состава производят при 1450-1600 °С. Химический состав сырьевых материалов является решающим для получения цемента определенного состава и кристаллических фаз. Различие, существующие между клинкерами, охлажденными с разными скоростями, в основном связано с текстурой полученного многокомпонентного материала. Низкая вязкость и высокая кристаллизационная способность расплава способствуют получению цемента с высоким отношением СА/ C_{12}A_7 . Главным вяжущим компонентом в глиноземистом цементе

является CA , но состав промышленного цемента изменяется в более широких пределах чем цементы, которые получают плавлением шихт на основе систем $CaO-Al_2O_3-SiO_2$ или $CaO-Al_2O_3-Fe_2O_3$. Цвет и химический состав цементов зависят от вида сырьевых материалов или от способа получения клинкера. Цементы, получаемые плавлением шихты, отличаются серыми или светло-серыми тонами, химический состав которых меняется в следующих пределах в масс%: Al_2O_3 37,0-51,0; Fe_2O_3 1,5-17,0; CaO 36-42; SiO_2 3,0-8,0. Соотношения Al_2O_3/Fe_2O_3 и Al_2O_3/SiO_2 в составах цементов различны, и суммарное содержание Fe_2O_3 и SiO_2 зависит от состава глиноземистого сырья [9]. На рис.1 представлена часть фазовой диаграммы системы $CaO-Al_2O_3-SiO_2$, относящаяся к глиноземистым цементам и точки составов изученных образцов. Диаграмма включает устойчивые поля кристаллизации соединений $C_{12}A_7$, CA и CA_2 , плавящихся конгруэнтно.

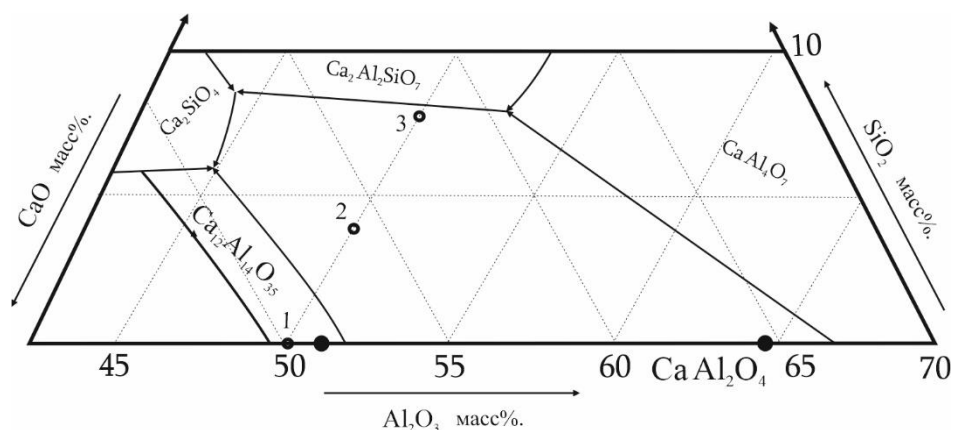


Рис.1. Диаграмма состояния системы $CaO-Al_2O_3-SiO_2$

в исследованной области и составы образцов; содержание сверх 100 Fe_2O_3 следующих количествах (масс%):

1. CaO 50, Al_2O_3 50, Fe_2O_3 3,0 ; 2. CaO 46, Al_2O_3 50, SiO_2 4,0, Fe_2O_3 3,0;
3. CaO 42, Al_2O_3 50, SiO_2 8,0, Fe_2O_3 3,0;

Основным кристаллическим соединениям цемента, содержащим оксиды CaO , Al_2O_3 , Fe_2O_3 и SiO_2 , характерна предрасположенность к изоморфизму замещению элементов при высокотемпературном твердофазовом синтезе или при охлаждении кристаллизующего расплава. Стабильное соединение $C_{12}A_7$, расположено между двумя эвтектическими составами, плавится конгруэнтно при $1392^{\circ}C$, при гидратации быстро схватывается и набирает высокую прочность [10]. Содержание $C_{12}A_7$ в нормальных цементах составляет 12-15%, так как вызывает быстрое схватывание, особенно при содержании щелочных ионов. $C_{12}A_7$ отличается деформированной кристаллической решеткой, которая

строится из AlO_4 тетраэдров ($\text{Al}_2\text{O}_7^{8-}$), ионы кальция находятся в шестерной координации по кислороду, который распределен вокруг кальция беспорядочно, образуя большие пустоты в решетке. Свободные объемы в решетке могут заполнять одновалентные ионы, которые также могут способствовать ускорению гидратации цемента. Подобно всем алюминатам кальция, в решетку C_{12}A_7 могут внедряться Fe^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Si^{4+} как изоморфные элементы и входить в кристаллическую решетку как основные ионы [11].

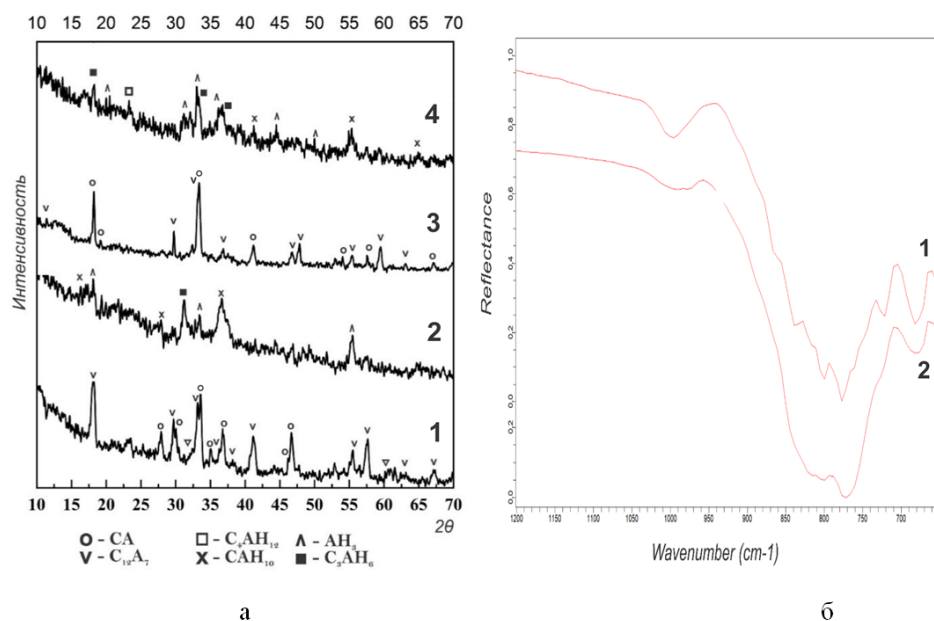


Рис. 2. а. Рентгенограммы порошков цемента и продуктов их гидратации :

1- цемент из чистых материалов (масс%); CaO 46, Al_2O_3 50, SiO_2 4,0, (сверх 100- Fe_2O_3 3,0); 2- гидратированный цемент из химически чистых материалов; 3- цемент из обогащенного сырья состава N 2; 4- гидратированный цемент из обогащенного сырья;

б. ИК-спектры поглощения цемента, из разных шихт; 1. цемент, синтезированный из химически чистых реактивов; 2. цемент, синтезированный на основе обогащенной глины

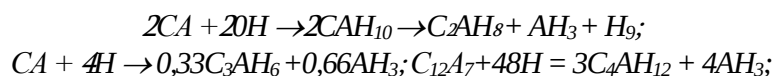
Структура СА соответствует структуре β - тридимита: атомы Al занимают позиции Si, а крупные атомы Ca встраиваются в пустоты пространственного каркаса, сильно искажая его, повышая энергию решетки и мольный объем кристалла. В различных клинкерах степень замещения Fe изменяется в зависимости от содержания Fe_2O_3 , достигая до 4,5%, а гидратация СА, содержащего Fe^{3+} проходит значительно быстрее, чем чистого СА [12]. Чистое соединение CA_2 гидратируется настолько медленно, что его считают гидравлически инертным соединением при обычной температуре. CA_2 с водой реагирует при 5 °C и реакция ускоряется при более высокой температуре и может стать

самоускоряющейся. Наличие в составе небольшого количества щелочных металлов эффективно действует на скорость реакции с водой в нормальных условиях. Выявлено, что вхождение в решетку CA_2 трехвалентных ионов Fe^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Si^{4+} , Ti^{4+} увеличивает скорость гидратации и прочность бетона [13].

В работе исследованы возможные ионные замещения в основных клинкерных фазах, выкристаллизовывающихся из расплавов, полученных из реактивных чистых материалов и обогащенного алюмосиликатного сырья с учетом закономерностей изоморфных замещений в кристаллах.

Результаты РФА порошков цементов состава N2 на диаграмме состояния системы и продуктов их гидратации приведены на рис. 2. Из приведенных рентгенограмм можно предположить, что использование обогащенной глины Разданского месторождения [14], содержащей до 7,05-8,02% примесей, не приводит к изменению состава закристаллизованных фаз в цементе. Результаты рентгенофазового анализа показывают, что при кристаллизации расплавов из разных шихт, состав (N2) которых расположен в поле кристаллизации соединения CA , в продуктах кристаллизации образуются CA и $C_{12}A_7$. Эти фазы образуются в относительно широкой области при содержании до 7,05-8,02% примесей ($\Sigma Na_2O, K_2O, MgO, Fe_2O_3$). Рентгенограммы различаются мало, однако изменение состава цемента приводит к незначительному смещению дифракционных максимумов. Следовательно, примесные элементы входят в структуру клинкерных фаз, изменяя только постоянные кристаллической решетки. При понижении температуры путь кристаллизации проходит в сторону пограничной кривой, на которой одновременно кристаллизуются CA и $C_{12}A_7$.

Для определения характера процесса гидратации клинкерных минералов, полученных на основе чистых реактивов и обогащенной глины и известняка, изучены фазовые изменения в составе теста. Выявлено, что при гидратации цементов из разных шихт образование продуктов взаимодействия наблюдается в течении первых минут и происходит увеличение температуры системы, а также резко повышается прочность образцов. Взаимодействия алюминатов кальция с водой протекают по близким схемам и образуются практически идентичные соединения [15]. При температуре $\leq 25^\circ C$ продуктами гидратации являются соединения, в которых кислород связан в виде гидроксильных групп соединений CAH_{10} , C_3AH_6 , C_4AH_7 и AH_3 . Как видно из рентгенограмм, в начальные сроки твердения продуктом CA гидратации является CAH_{10} , которое в дальнейшем переходит в C_2AH_8 или C_3AH_6 и гидрат оксида алюминия AH_3 . Соединение $C_{12}A_7$ с водой реагирует активно и схватывается за считанные минуты и в начальный период образует гидроалюминат состава C_4AH_{12} , который обволакивает зерна $C_{12}A_7$, затрудняя дальнейшую гидратацию алюмината. В процессе гидратации выделяется также гелеобразный гидроксид алюминия. Процесс гидратации компонентов цемента при низких температурах можно рассматривать как одновременно происходящие реакции;



Кристаллизующиеся при гидратации алюминатные фазы глиноземистого цемента срстаются, образуя трехмерный каркас с высокой начальной прочностью.

В трехмерной сетке тетраэдров AlO_4 , образованной мостиковыми связями $Al-O-Al$, рентгеноструктурными исследованиями были выявлены алюминаты щелочных и щелочноземельных металлов [16]. Структуры CA и $C_{12}A_7$ строятся из тетраэдров AlO_4 и каркасы значительно искажены, что объясняет их высокую активность к гидратации. Плотность упаковки кристаллической решетки из AlO_4 групп $\sim 16,0\%$ меньше плотности упаковки групп AlO_6 и, следовательно, большое количество катионов $Me^{(2,3,4)+}$ (Mg, Mn, Fe, Ti, Si), как изоморфные примеси могут входить и выгодно распределяться в структуре кальциевых алюминатов.

На рис. 2.б. представлены ИК - спектры цементов состава N 2, полученных из химически чистых реактивов (кр.1) и обогащенной глины и известняка (составы шихт и сырьевых материалов приведены в табл.1). Если придерживаться структурной стехиометрии, то формулы клинкерных фаз CA и $C_{12}A_7$ в оксидной форме при использовании обогащенной глины можно представит следующим образом: $CA - 0,82CaO.0,49 Al_2O_3.0,067 SiO_2.0,019 Fe_2O_3$; $C_{12}A_7 - 12,00 CaO. 6,72 Al_2O_3. 2,36 SiO_2.0,94 Fe_2O_3. 0,18 MgO; 0,06 R_2O$; $CA - 1,00 CaO. 0,92 Al_2O_3. 0,31 SiO_2. 0,12 Fe_2O_3. 0,05. MgO. 0,001R_2O$.

Связь $Al - O$ при четверной координации алюминия в структуре цемента отличается высокой степенью ковалентности и валентные колебания атомов в алюмоокислородных группах AlO_4 проявляются в области $870 \div 650 \text{ см}^{-1}$ с максимумом поглощения при 740 см^{-1} . Сравнение ИК-спектров двух образцов показывает, что спектральная кривая(рис. 2.б.2) образца на основе природного сырья диффузная, с сохранением основных областей поглощения колебаний связей $Al - O$. Следовательно, можно предположить о сохранении основных характеристик ближнего порядка при охлаждении расплава и совместном образовании кристаллической и стеклообразной фаз. По-видимому, относительно быстрое охлаждение расплава и эффект многокомпонентности состава второго образца способствуют стеклообразованию, минуя процесс кристаллизации. Следует отметить, что в области составов где находится область стеклообразования системы $CaO-Al_2O_3-SiO_2$, расположены также составы глиноземистых цементов [17].

Таблица.1

**Составы цементов на основе химических реактивов и
обогащенного сырья**

Элементы	O	Na	Al	Si	K	Ca	Fe	Mg
атом. %	55.65	—	18.6	1.3	—	23.3	1.2	—
масс. %	38.1	—	24.6	2	—	33.2	2.1	—
Состав шихты		SiO ₂		CaO		Al ₂ O ₃		Fe ₂ O ₃
100		4.0		46.0		50.0		3.0 (Сверх 100)

Элементы	O	Na	Al	Si	K	Ca	Fe	Mg
атом. %	56.4	0.07	16.5	2.8	0.07	20.0	3.6	0.5
масс. %	35.6	0.07	21.8	4.25	0.08	28.6	6.3	0.6
Состав шихты		SiO ₂	CaO	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MgO	SO ₃	R ₂ O
100		8,525	40,08	41,17	8,96	0,968	0,23	0,217

Прочность цементного теста определяется характером его структуры, состоящей из продуктов гидратации и его взаимодействием с частицами негидратированного цемента.

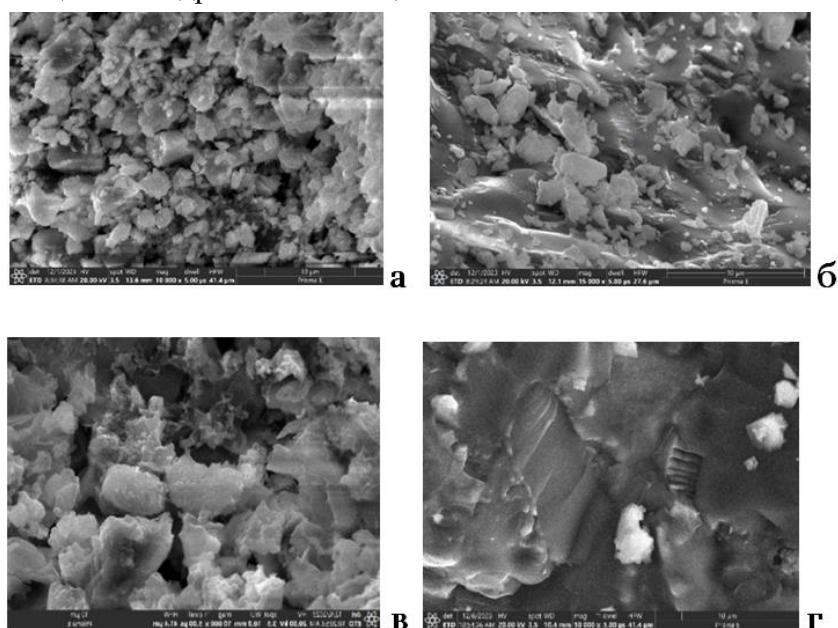


Рис.3. ЭМ снимки поверхности излома образцов цементов и затвердевших цементных тестов через 24 часа. а- цемент из реактивных материалов; б- затвердевшее тесто после гидратации; в- цемент из обогащенного сырья; г- затвердевшее тесто из обогащенного сырья;

Из электронно-микроскопических снимков (рис.3) видно, что в цементе из обогащенного сырья (рис. 3.а,в) не наблюдается значительных изменений в морфологии продуктов замещения, а микроструктуры превращенных продуктов гидратации представляют собой неравномерные скопления гидроалюминатов кальция и частиц цемента, погруженных в частично закристаллизованный аморфный $АН_3$ (рис. 3.б,г). [18]. Из гидроалюминатов кальция, образовавшихся при гидратации цементов, стабильный состав имеет $C_3АН_6$, а в кристаллогидратах $C_2АН_8$ и $C_4АН_{12}$ количество молекул воды изменяется, поэтому структура геля неоднородная. Следовательно, гидратация в обоих цементах происходит взаимодействием образовавшихся соединений переменного состава, образующих единый прочный каркас и, следовательно, высокие механические характеристики цементов.

Закключение. Выявлено, что примеси обогащенного алюмосиликатного сырья эффективно влияют на процессы получения клинкерного расплава и необходимых кристаллических фаз CA и $C_{12}A_7$. Показано, что примесные оксиды, изоморфно замещая основные оксиды глиноземистого цемента, не снижают гидратационные свойства клинкера, способствуют получению необходимой микроструктуры и высокопрочного цементного камня. Разработан низкотемпературный состав глиноземистого цемента на основе местной обогащенной глины и известняка.

ՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ԽԱՌՆՈՒՐԴՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԵՂԱԿԱՆ ՀՈՒՄՔԻՑ ՍՏԱՑՎԱԾ ԱՐՋՆԱՀՈՂԱՅԻՆ ՑԵՄԵՆՏԻ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ԿԼԻՆԿԵՐԱՅԻՆ ՖԱԶԵՐԻ ՁԵՎԱՎՈՐՄԱՆ ՎՐԱ

Բ.Վ. ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ¹, Ռ.Ա. ԱՎԵՏՅԱՆ², Ն.Բ. ԿՆՅԱՋՅԱՆ¹

Աշխատանքում ներկայացված են Հրազդանի հանքավայրի հարստացված կավը որպես ալյումինատային հումք օգտագործելու դեպքում կավահողային ցեմենտի կլինկերային միներալների գոյացման գործընթացների ուսումնասիրության արդյունքները: Պարզվել է, որ հարստացված ալյումինատային հումքի խառնուրդներն արդյունավետ են ազդում կլինկերի հալույթի և անհրաժեշտ՝ CA և $C_{12}A_7$ բյուրեղային ֆազերի ստացման գործընթացների վրա: Ցույց է տրված, որ կլինկերային ֆազերի կառուցվածքը կազմված է ցածր ծրարված AlO_4 քառանիստային խմբերից, ինչը նպաստում է կլինկերային ֆազերում 7.05-8.02% օքսիդային խառնուրդների ներդրմանը: Բացահայտվել է, որ խառնուրդային օքսիդները, իզոմորֆ տեղակալելով ալյումինատային ցեմենտի հիմնական օքսիդներին, չեն նվազեցնում կլինկերի հիդրատացման հատկությունները և նպաստում են անհրաժեշտ միկրոկառուցվածքով և բարձր ամրությամբ ցեմենտաքարի ստացմանը: Պարզվել է, որ 25°C-ից ցածր ջերմաստիճանում կլինկերային ֆազերի հիդրատացման արգասիքներում

Թթվածինը կապված է հիդրոքսիլային խմբերով՝ CAH_{10} , C_3AH_x , C_4AH_x , AH_x : Մշակվել է ցածր ջերմաստիճանային արգնահողային ցեմենտի բաղադրություն՝ հարստացված կավի և կրաքարի հիմքով:

THE EFFECT OF OXIDE IMPURITIES ON THE FORMATION OF CLINKER PHASES AND THE PROPERTIES OF ALUMINA CEMENT BASED ON LOCAL RAW MATERIALS

B.V. MOVSISYAN¹, R. A. AVETYAN², N. B. KNYAZYAN¹

¹ M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10, Argutyan str, 2 lane:
E-mail: chembagrat@gmail.com

² National Polytechnic University of Armenia
105 Teryan St, Yerevan, RA
E-mail: info@polytechnic.am

The paper presents the results of a study of the formation of clinker minerals of alumina cement when using enriched clay from the Hrazdan deposit as an aluminate raw material. It was found that the impurities of enriched aluminosilicate raw materials effectively affect the processes of obtaining clinker melt and the necessary crystalline phases CA and C_{12}A_7 . It is shown that the frameworks of clinker phases are constructed from AlO_4 tetrahedra with a low packing density of groups, contributing to the introduction of up to 7.05-8.02 % impurities into the clinker phases. It was found that impurity oxides, isomorphically replacing the main oxides of alumina cement, do not reduce the hydration properties of the clinker, contribute to obtaining the necessary microstructure and high-strength cement stone. It was found that at a temperature of $\leq 25^\circ\text{C}$, the hydration products of clinker phases are compounds in which oxygen is bound in the form of hydroxyl groups of compounds CAH_{10} , C_3AH_x , C_4AH_x and AH_x . A low-temperature composition of alumina cement based on locally enriched clay and limestone has been developed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lothenbach, B. -Thermodynamic Modelling of Effect of Time and Silica on the Conversion Process // Calcium Aluminates, 2014, p.p. 665.
- [2] Jae Min Lee, Hee Jun Yang, Dong-Hyuk Jung - Comparison of Calcium Aluminate Cements on Hydration and Strength Development at Different Initial Curing Regimes // Case Stud. Constr. Mater., 2022, v.17, №1. Doi: 10.1016/j.cscm.2022.e01596
- [3] Bizzozero, J., Gosselin, C. Scrivener, K.L. Expansion mechanisms in calcium aluminate and sulfoaluminate systems with calcium sulfate // Cem Concr Res, 2014, v. 56. p. 190–202.
- [4] Georgin, J.F., Prud'homme, E. - Hydration modelling of an ettringite-based binder // Cem Concr Res, 2015, v.76, p. p. 51–61.
- [5] Le Saout, G., Lothenbach, B., Taquet, P., Fryda, H., Winnefeld, F. - Hydration of calcium aluminate cement blended with anhydrite // Adv.Cem. Res., 2018, v.30, p. p. 24–36.

- [6] Adams, M.P., Ideker, J.H. - Influence of aggregate type on conversion and strength in calcium aluminate cement concrete // Cem Concr Res, 2017, v.100, p. p. 284–296.
- [7] Park, S.M., Jang, J.G., Son, H.M., Lee, H.K. Stable conversion of metastable hydrates in calcium cement by early carbonation curing // Journal of CO2 Utilization. 2017, v. 21, p. p. 224–226.
- [8] Մովսիսյան, Բ.Վ., Մովսեսյան, Է.Մ., Առաքելովա, Է.Ռ., Ավետյան, Ռ.Ա. - Նեֆելինային սիենիտներից կալսիոնոդոնիտային ցեմենտի բաղադրության մշակում // Հայ. քիմ. հանդ., 2023, հ. 76, № 3, էջեր 218-227.
- [9] Мовсисян, Б. В. Особенности получения высокоглиноземистого цемента, содержащего оксифторидные добавки трёхвалентных элементов // Хим. ж. Арм., 2024, т. 77, № 1, с. 34-42.
- [10] Puerta-Falla, G., Balonis, M., Le Saout, G., Kumar, A., Rivera, M., Falzone, G., Neithalath, N., Sant, G. The influence of slightly and highly soluble carbonate salts on phase relations in hydrated calcium aluminate cements // J. Mat. Sci., 2016, v. 51. p. p. 6062–6074.
- [11] Falzone, G., Balonis, M., Sant, G.X - AFm stabilization as a mechanism of bypassing conversion phenomena in calcium aluminate cements // Cem Concr Res, 2015, v. 72, p. p. 54–68.
- [12] Fryda, H., Estival, J., Berger, S., Bordet, F., Andreani, P.A., Martinet, A., Brigandat, P. - Ultra-fast hydration opening new application fields: a comparison of different calcium aluminate technologies // Calcium Aluminates- Proceeding of the international conference, 2014, p.p. 42- 53.
- [13] Hueller F., Naber C., Neubauer J., GoetzNeunhoeffler F. - Impact of initial CA dissolution on the hydration mechanism of CAC // Cem. Concr. Res., 2018. in press. p.p. 12-20. Doi: 10.1016/j. cemconres.2018.06.004.
- [14] Scrivener K.L., Capmas A. - Lea's Chemistry of Cement and Concrete // Calcium Aluminate Cements, 1998, p. p.713-782. Doi:10.1016/b978-075066256-7/50025-4
- [15] Gwenn Le Saout – Phase assemblage in calcium aluminate cements: a review // ALITinform, 2018, v. 51, №2, p. p. 12-20.
- [16] Kim, H.; Son, H.M.; Lee, H.K. - Review on recent advances in securing the long-term durability of calcium aluminate cement (CAC)-based systems // The Korean Society for Composite Materials and IOP, Publishing Lim, 2021, v. 3, №3 . Doi: 10.1002/adma.201804690
- [17] Fu T., Adams M. P., Ideker J.H. - A Preliminary Study on Calcium Aluminate Cement Concrete Maturity Theory in Predicting Conversion // The 14th International Congress on the Chemistry of Cement, 2015. Doi: 10.13140/RG.2.1.2606.5369
- [18] Zapata J.F., Gomez M., Colorado H. A. - Structure-property relation and Weibull analysis of calcium aluminate cement pastes //Mater. Charact., 2017, v.134, p. 9-17, Doi: 10.1016/j.matchar.2017.10.010

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЧКИ НУЛЕВОГО ЗАРЯДА НЕКОТОРЫХ
СИЛИКАТНЫХ ФОТОКАТАЛИЗАТОРОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ
МИКРОВОЛНОВЫМ МЕТОДОМ**

**Ա.Ա. ПЕТРОСЯН, В.В. БАГРАМЯН, Т. С. АЗАТЯН, А.М.АСЛАНЯН,
Л.К. КОЧАРЯН, А.А. САРГСЯН**

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна НАН РА,
Ереван 0051, ул. Аргютяна, 2 пер., д.10
E-mail: asargis@mail.ru

Поступило 16.05.24

Определены рН точки нулевого заряда силикатных фотокатализаторов-силикатов цинка и свинца, синтезированных микроволновым методом из водных растворов при низких температурах и атмосферном давлении. Показано влияние термообработки на рН точки нулевого заряда синтезированных силикатов. Установлено, что с повышением температуры термообработки образцов увеличивается рН точки нулевого заряда. Показано также, что поверхности этих силикатов обладают кислотно-основными свойствами и становятся отрицательно или положительно заряженными в зависимости от рН раствора.

Библ. ссылок 13, рис. 3

Ключевые слова: кислотная обработка силикатов, силикатные фотокатализаторы, точка нулевого заряда

Представленная в статье работа является частью работ, посвящённых синтезу силикатных фотокатализаторов (ФК) микроволновым методом (МВ) и изучению их физико-химических свойств [1-4]. Фотокатализ – гетерогенный процесс, протекающий под действием света на поверхности катализатора. Процесс гетерогенного фотокаталитического разложения веществ в водной среде можно условно разделить на следующие этапы: перенос вещества из раствора на по-

верхность фотокатализатора, адсорбция вещества, фотокаталитическое разложение адсорбированного вещества, десорбция и удаление продуктов разложения с поверхности фотокатализатора [5-7]. Следовательно, каталитическая активность ФК зависит не только от состава, размера и структуры частиц, а также от морфологии поверхности. На процесс адсорбции на поверхности твердого вещества органических веществ, протонов, а также различных ионов влияет заряд поверхности. Таким образом, для объяснения механизма сорбции веществ различной природы на поверхности данного материала необходима количественная информация о характеристиках поверхностного заряда. Важной электрохимической характеристикой поверхности твердой фазы является величина точки нулевого заряда (ТНЗ), что позволяет выявить закономерности изменения адсорбционной способности катализатора в данной среде. Точка нулевого заряда или рН ТНЗ - то значение рН, при котором общий заряд поверхности частиц равен 0.

Точка нулевого заряда имеет фундаментальное значение в науке о поверхности. Например, в области науки об окружающей среде он определяет, насколько легко субстрат может адсорбировать потенциально вредные ионы.

Состав твердой фазы, определяющий значение рН ТНЗ, существенно влияет на процессы поглощения и десорбции молекул и ионов, присутствующих в растворах. Силикаты различного состава имеют свои физико-химические особенности, что непосредственно влияет на величину ТНЗ. Точка нулевого заряда - электрохимическая характеристика поверхности вещества в определенной среде, в частности, в растворе электролита. Она указывает условие, при котором поверхность вещества в данной среде незаряжена. ТНЗ является характеристикой вещества по отношению к любым ионам [8-10]. В данной работе интерес представляет изучение значений точки нулевого заряда силикатов с целью разработки и синтеза силикатных фотокатализаторов с высокой каталитической активностью для фотокаталитической деградации органических соединений. ТНЗ — это важный параметр, играющий решающую роль во многих химических явлениях, таких, как адсорбция, взаимодействие частиц в коллоидальных суспензиях, коагуляция, растворение минералов, гидроксидов, электрохимических явлениях. Для его определения разработано несколько методов [8-13]. Наиболее часто используются классические методы добавления порошка (ДП) и весового титрования (ВТ).

Целью работы было определение рН ТНЗ силикатных фотокатализаторов Zn_2SiO_4 и $PbSiO_3$, синтезированных МВ методом взаимодействия растворов солей исходных компонентов [1-3]. Для понимания механизма гетерогенного катализа необходимо знать рН ТНЗ, чтобы

охарактеризовать адсорбционные способности твердого вещества, определить какие ионы или молекулы будут сорбироваться на поверхности.

Экспериментальная часть

Для определения рН ТНЗ использовали методы добавления порошка (ДП) и весового титрования (ВТ) [8-12]. Суть метода ВТ- измерение величины предельного значения рН при увеличении весовых фракций образца. Техника ВТ выполняется добавлением каждый раз одинакового количества порошка в набор растворов одинаковой ионной силы при различных значениях рН. Добавление образца изменяет рН раствора. Приготовили растворы хлорида натрия с концентрациями 0,1М, 0,01М и 0,001 М, которые создавали в растворе ионную силу, равную 0,1; 0,01 и 0,01 соответственно. В стакан вместимостью 50 мл наливали 30 мл раствора хлорида натрия с требуемой ионной силой исходного раствора. В стакан помещали навеску образца (0,05 г) и перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 10 минут до установления равновесного значения рН. После чего добавляли очередную порцию образца. Эксперимент продолжали до неизменного значения рН при добавлении образца. Таким образом, в этой части эксперимента меняли значения ионной силы (0,1; 0,01; 0,001). Следующий эксперимент проводился при одной ионной силе (0,01М) и различных исходных значениях рН исследуемой суспензии порошка. Начальное значение рН меняли с помощью фиксальных растворов гидроксида натрия и соляной кислоты [12].

Стандартным методом также определяли и рН ТНЗ при добавлении порошка (ДП), суть которого заключалась в следующем: 20 образцов по 100 мг помещают в плотно закрытые бюксы емкостью 60 мл. В каждую бюксу добавляют по 40 мл раствора, содержащих 0,01 М раствор NaCl и помещают в эксикатор. В каждые 10 различных бюксов добавляли HCl (1,0 N) в качестве сильной кислоты и NaOH (1,0 N) в качестве сильного основания, для регулирования начального рН каждого раствора (рНн) в пределах 2–11. Кислота и щелочь добавлялись фиксированными порциями, по одной капле, с интервалом в 3 минут для стабилизации системы. Образцы перемешивали и измеряли рНн каждого раствора после каждой добавки. Далее их держали в эксикаторе в течение 24 часов для достижения равновесия, а затем измеряли конечные значения рН (рНк), затем строили кривую зависимости $\Delta \text{рН} = \text{рНн} - \text{рНк}$ от рНн. В результате пересечения кривой и горизонтальной оси x (рНн) был определен рН ТНЗ. Пересечение прямой с осью x соответствует нулевому заряду поверхности. Регистрацию рН осуществляли на рН-метре-милливольтметре рН-673 с точностью измерения $\text{рН} \pm 0,05$ единиц рН.

Результаты и обсуждение

Определены ТНЗ силикатов цинка и свинца, полученных МВ синтезом при температурах 80-10 °С, а также образцов, термообработанных при высоких температурах (700-1000 °С). На рис. 1 и 2 представлены результаты, определенные по методу ДП дисперсий образцов силикатов Zn_2SiO_4 и $PbSiO_3$. Кривые показывают изменение ΔpH от начального значения pH раствора.

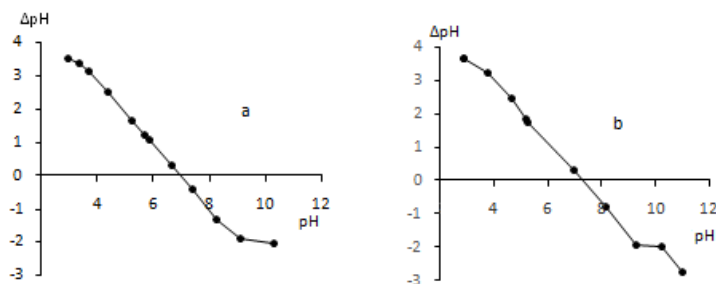


Рис.1 Зависимость ΔpH от начального значения pH раствора (Zn_2SiO_4); а-МВ синтез, б-МВ синтез и термообработка при 1000°C.

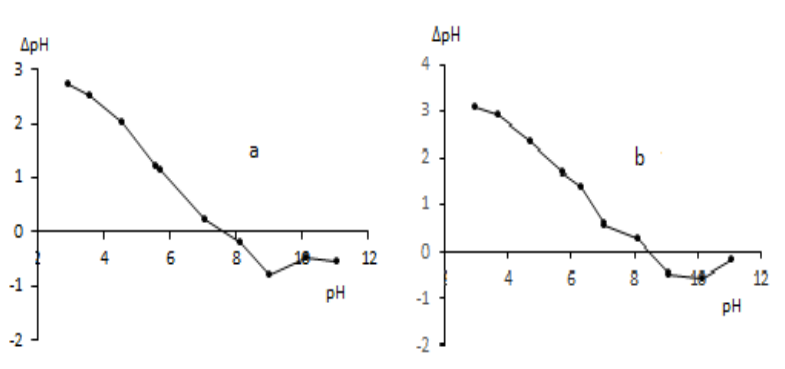


Рис.2. Зависимость ΔpH от начального значения pH раствора ($PbSiO_3$); а-МВ синтез, б-МВ синтез и термообработка при 700 °С.

Точка пересечения прямолинейного участка кривой с осью абсцисс есть значение pH ТНЗ. Из графиков определены ТНЗ синтезированных и термообработанных силикатов; ТНЗ Zn_2SiO_4 и $PbSiO_3$ равны 7,2 и 7,6 соответственно, а ТНЗ термообработанных образцов -7,8 и 8,4. Термообработка образцов приводит к увеличению pH ТНЗ.

На рис. 3а представлены кривые зависимости pH суспензии от массы образцов (метод ВТ) силиката цинка Zn_2SiO_4 при различных ионных силах раствора $NaCl$, а на рис.3 б - изменение pH суспензии от массы силиката цинка при одной ионной силе (0,01) раствора $NaCl$ и различных исходных значениях pH (добавлены $NaOH$ и HCl).

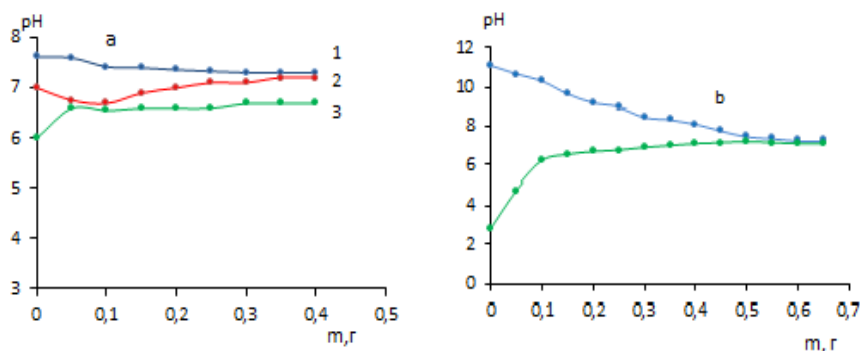


Рис.3. Зависимости pH суспензии от массы силикатов цинка Zn_2SiO_4 , а- ионная сила растворов NaCl:1- 0,1; 2- 0,01;3-0,001; б -0,01

Понижение ионной силы раствора электролита приводит к увеличению pH ТНЗ. Это говорит о том, что при разных ионных силах pH перезарядки поверхности частиц фотокатализатора, а, соответственно, способность ее к катионному или анионному обмену меняется, что требуется учесть при объяснении механизма сорбции положительно и отрицательно заряженных частиц на поверхности фотокатализатора. Кривые зависимости pH суспензии от массы порошка при различных концентрациях NaCl не пересекались. Из рис. 3 видно, что при добавлении образцов значение pH суспензии меняется и асимптотически приближается к некоторому постоянному пределу. При этом направление изменения pH определяется начальной его величиной. Значение pH, при котором прибавление силиката не вызывает изменения pH системы, можно найти интерполяцией. Определение точки нулевого заряда при одной ионной силе (0,01M NaCl) и разных значениях pH позволило установить значение pH ТНЗ. Значения pH ТНЗ, определенных по методу ВТ исследованных образцов, равны 7,15 (Zn_2SiO_4 , рис.3) и 7,4 ($PbSiO_3$).

Определенные значения pH ТНЗ твердой фазы по двум методам (ДП и ВТ) совпадают, Отклонение составляет 1-3%.

Заключение

В работе проведено исследование адсорбции ионов водорода и гидроксид-ионов на силикатах в растворе хлорида натрия различных концентраций и различных значениях pH раствора. Сопоставление двух методов определения точки нулевого заряда — метод ДП и ВТ, показывает, что значения pH ТНЗ совпадают, разница 1-3%. Ионная сила влияет на величину точки нулевого заряда: понижение ионной силы приводит к увеличению ТНЗ, а значит, и на электрохимические свойства поверхности. Термообработка образцов также приводит к увеличению pH ТНЗ.

Установлено, что рН точки нулевого заряда исследованных силикатов цинка и свинца находится в пределах 7,15-7,4, а термообработанных образцов 7,8-8,4 соответственно. В зависимости от рН раствора, поверхность приобретает либо положительный, либо отрицательный заряд. При увеличении концентрации протонов в водных растворах увеличивается протонизация поверхности, поверхность становится положительно заряженной. И к обратному эффекту приводит увеличение концентрации гидроксид-ионов: поверхность заряжается отрицательно. Специфическая адсорбция анионов вызывает сдвиг ТНЗ в отрицательную сторону, а катионов – в положительную. Установлено, что изученные силикаты проявляют амфотерные свойства и способны поглощать как катионы, так и анионы в широком диапазоне рН, благодаря близким значениям точки нулевого заряда вблизи рН = 7 и обладанию широким спектром кислотно-основных центров.

Небольшое изменение в рН может привести к значительному увеличению или уменьшению электростатического взаимодействия между ионами и ионизируемых участков поверхности. Поэтому знание ТНЗ играет решающую роль в понимании ионно-сорбционных процессов в твердый -раствор межфазной границе.

Исследования проводились при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования, науки, культуры и спорта Республики Армения в рамках научного проекта № 21Т-1Д146 «Микроволновой синтез композитов с фотокаталитическими свойствами».

**ՄԻԿՐՈՆԱԼԻՔԱՅԻՆ ՄԵԹՈԴՈՎ ՄԻՆԹԵԶՎԱԾ ՈՐՈՇ ՄԻԼԻԿԱՏԱՅԻՆ
ՖՈՏՈՆԱՏԱԼԻԶԱՏՈՐՆԵՐԻ ԶՐՈՅԱԿԱՆ ԼԻՑՔԻ ԿԵՏԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ**

**Ա.Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Վ.Վ. ԲԱՂՐԱՄՅԱՆ, Տ.Ս. ԱԶԱՏՅԱՆ, Ա.Մ. ԱՍԼԱՆՅԱՆ,
Լ.Կ. ՔՈԶԱՐՅԱՆ, Ա.Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ**

Որոշվել է ցածր ջերմաստիճաններում և մթնոլորտային ճնշման տակ ջրային լուծույթներից միկրոնալիքային մեթոդով սինթեզված սիլիկատային ֆոտոկատալիզատորների՝ ցինկի և կապարի սիլիկատների զրոյական լիցքի կետի pH-ը: Ցույց է տրված ջերմամշակման ազդեցությունը սինթեզված սիլիկատների զրոյական լիցքի կետի pH-ի վրա: Հաստատվել է, որ նմուշների ջերմամշակումը հանգեցնում է զրոյական լիցքի կետի pH-ի մեծացման: Ցույց է տրվել նաև, որ այս սիլիկատների մակերեսներն ունեն թթու-հիմնային հատկություններ, և մակերեսը դառնում է բացասական կամ դրական լիցքավորված՝ կախված լուծույթի pH-ից:

**DETERMINATION OF THE POINT OF
ZERO CHARGE OF SOME SILICATE PHOTOCATALYSTS
SYNTHESIZED BY THE MICROWAVE METHOD**

**A.A.PETROSYAN, V.V.BAGHRAMYAN, T.S.AZATYAN, A.M.ASLANYAN,
L.K. KOCHARYAN, A. A. SARGSYAN**

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10 Argutyan str, 2 lane, Yerevan, RA
E-mail: asargis@mail.ru

The pH point of zero charge (PZC) of silicate photocatalysts—zinc and lead silicates—synthesized by the microwave method from aqueous solutions at low temperatures and atmospheric pressure was determined. The effect of heat treatment of the point of zero charge of synthesized silicates is shown. It has been established that with increasing temperature of heat treatment of samples, the pH of the zero charge point increases. It has also been shown that the surfaces of these silicates have acid-base properties, and the surface becomes negatively or positively charged depending on the pH of the solution.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *В.В.Баграмян, А.А. Саргсян, Н.Б.Князян, А.А. Казарян, Т.В. Григорян*—Микроволновый синтез ортосиликата свинца // Хим. ж. Арм., 2021, № 3-4, с. 191.
- [2] *Саргсян А.А., Азатян Т.С., Князян Н.Б., Григорян Т.В., Казарян А.А., Арутюнян В.Р., Асланян А.М., Петросян А.А., Кочарян Л.К., Баграмян В.В.* – Оптические и фотокаталитические свойства ортосиликата кадмия, полученного микроволновым методом// Высокотемпературная химия оксидных систем и метериалов, 2023, № 1, с. 210.
- [3] *A.A.Sargsyan, R.A.Mnatsakanyan, T.V.Grigoryan, A.A.Ghazaryan, A.A. Petrosyan, T.S.Azatyanyan, V.V.Harutyunyan, E.M.Aleksanyan, A.H.Badalyan, V.V. Baghramyanyan* – Microwave synthesis of zinc silicate for photocatalysis // Chem. J. Arm., 2023, v. 76, № 4, p. 308.
- [4] *А.А. Саргсян, Р.А.Мнацаканян, Т.В. Григорян, А.А. Казарян, А.А. Петросян, В.В. Арутюнян, Н.Р. А.О. Бадалян, Н.Р. Агамалян, В.В. Баграмян*—Микроволновый синтез фотокатализатора SiO₂/ZnO со структурой ядро-оболочка // J. Contemp. Phys. (Armenian Academy of Sciences), 2023, v.58, № 4. с. 397.
- [5] *Ю.М.Артемов, В.К. Рябчук* - Введение в гетерогенный фотокатализ // Санкт-Петербург. 1999. с. 304.
- [6] *Пармон В.Н., К.И. Замараев* - Фотокатализ. Вопросы терминологии. Фотокаталитическое преобразование солнечной энергии // Новосибирск, Наука. 1991, с.360
- [7] *И.И. Куликова, Г.В. Лисичкин* - «Каталитическая химия» Часть 1. «Основы катализа» // Москва. 2014. с. 112

- [8] *Elena Cristiano, Yung- Jinni Hu, Siegfried M., Kaplan D., Nitsche H.* - A Comparison of Point of Zero Charge Measurement Methodology // 2011, v. 2, № 59, p. 107.
- [9] *Parks G.A., de Bryun P.L.* - The zero point of charge of oxides // J. Phys. Chem. 1962. v. 66. p. 967.
- [10] *Marek Kosmulski* - The pH-Dependent Surface Charging and the Points of Zero Charge // J. Colloid Interface Sci., 2002, № 253, p. 77.
- [11] *Coston, J.A., Fuller, C.C., and Davis, J.A.* Pb²⁺ and Zn²⁺ Adsorption by a natural aluminum- bearing and iron-bearing surface coating on an aquifer sand // Geochem. Cosmochim. Acta, 1995, v. 59, p.3535.
- [12] *Мосталыгина Л.В., Мосталыгин А.Г., Костин А.В. Елизарова С.Н., Абабкова Н.А.* - Определение точки нулевого заряда бентонитовой глины Зырянского месторождения методом весового титрования // Естественные науки, 2012, № 5, с. 107.
- [13] *Сорочкина Е.А., Смотряев Р.В.* - Исследование электроповерхностных свойств сорбентов на основе гидратированных оксидов циркония и алюминия// Вестник БГУ. Сер. 2. 2014. № 2, с.20.

**ИССЛЕДОВАНИЕ И ПЕРЕРАБОТКА МЕСТНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ
СИНТЕЗА ГЛИНОЗЕМИСТЫХ ЦЕМЕНТОВ**

Б.В. МОВСИСЯН¹, Р.А. АВЕТЯН², Э.М. МОВСЕСЯН², Н.Б. КНЯЗЯН¹

¹Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна НАН РА Армении,
0051, Ереван, ул. Аргутяна, 2пер., дом 10
E-mail: chembagrat@gmail.com

² Национальный политехнический университет Армении,
Терян 105, Ереван, РА.

Поступило 07.05.2024

В работе приведены результаты исследования местного сырья как основа для синтеза глиноземистых цементов. Были исследованы известняки-травертины Араратского и глина Разданского месторождений. По результатам комплексных физико-химических исследований известняка-травертина и переработанного методом М. Г. Манвеляна обескремненной глины Разданского месторождения, рассчитана трехкомпонентная цементная сырьевая смесь. В качестве минерализующих добавок использовали AlF_3 , а также твердые фтористые отходы алюминиевого производства в количестве 3-6 масс%. Обнаружено, что введение фторидных добавок снижает температуру ликвидуса системы и способствует низкотемпературному синтезу минералов цемента. Рентгенофазовым анализом выявлено, что основными клинкерными фазами являются кальциевые алюминаты CA и $C_{12}A_7$.

Библ.ссылки 11, рис. 3, табл. 2

Ключевые слова: глиноземистый цемент, известняк, глина, алюминаты кальция, плавление, термический и фазовый анализ.

Введение. Глиноземистые цементы и бетоны на их основе отличаются большой скоростью набора прочности в ранние сроки твердения, высокой плотностью и прочностью, стойкостью в агрессивных средах,

жаростойкостью. Они используются при зимнем бетонировании, в химической промышленности в аппаратах, работающих в условиях повышенных температур, давлений, агрессивных сред.

Производство глинозёмистых и высокоглинозёмистых цементов не получило должного развития из-за сравнительно ограниченного распространения бокситов и дороговизны самого цемента.

Поэтому необходимость изыскания новых видов цементного глинозёмистого сырья и разработка на их основе рациональной технологии становится очевидным.

Состав глинозёмистого цемента колеблется в широких пределах, *масс%*: Al_2O_3 35-54; CaO 33-45; SiO_2 3,0-15; $(\text{Fe}_2\text{O}_3 + \text{FeO})$ 2,0-18; TiO_2 1,5- 2,5; MgO 0,1-1,5; SO_3 0,1-2; K_2O до 0,4; Na_2O до 0,6 [1].

Оксид алюминия Al_2O_3 обеспечивает легкоплавкость сырьевой смеси и образование в глинозёмистом цементе алюминатов кальция: CaOAl_2O_3 (CA); $\text{CaO} \cdot 2\text{Al}_2\text{O}_3$ (CA_2); $12\text{CaO} \cdot 7\text{Al}_2\text{O}_3$ (C_{12}A_7) и др.

Оксид кальция CaO является основным компонентом глинозёмистого цемента, входящим в состав всех основных его минералов [1,2]. В зависимости от содержания CaO , глинозёмистые цементы делятся на высокоизвестковые (в которых оксид кальция более 40%) и малоизвестковые, содержащие менее 40% CaO . В высокоизвестковых составах наряду с CA образуется также C_5A_3 (C_{12}A_7), а в малоизвестковых синтезируется минерал диалюминат кальция CA_2 . Глинозёмистые цементы содержат 33-45% CaO , высокоглинозёмистые цементы - 16-35% оксида кальция. Содержание в цементе оксида кальция менее 16% предопределяет низкую прочность вяжущего, увеличение количества CaO в составе высокоглинозёмистого цемента более 35% и обуславливает снижение его жаростойкости [3].

Диоксид кремния SiO_2 в небольших количествах (4-5%) способствует более равномерному плавлению шихты, что интенсифицирует процессы минералообразования. В лучших составах алюминатных цементов концентрация SiO_2 находится в пределах 3,5-8 %. Повышение содержания SiO_2 в составе глинозёмистых цементов сверх 15% не целесообразно, т.к. такие цементы, вследствие увеличения концентрации малоактивных C_2AS и C_2S в их составе, теряют главную свою особенность - высокую начальную прочность [4]. При производстве алюминатных цементов необходимо тщательно подбирать состав сырья, в частности, обеспечить оптимальное соотношение CaO к SiO_2

Так, при содержании оксида кремния в шихте до 5-6%, CaO должно быть 31-35%, при концентрации SiO_2 до 6-8% оксида кальция должно быть 33-36%, а при содержании SiO_2 8-10% оксида кальция- 35-37%. Если в составе шихты для получения глинозёмистого цемента содержание CaO меньше 31%, то при небольшом содержании SiO_2 (менее 6%) прочность вяжущего будет низкой. Отношение Al_2O_3 к SiO_2 является также важной характеристикой состава

глинозёмистого цемента. При соотношении $Al_2O_3/SiO_2 < 2$ вяжущее свойство глинозёмистого цемента будет невысоким [5].

В составах высокоглинозёмистых цементов содержание оксида кремния не должно превышать 5%, а в особо чистом высокоглинозёмистом цементе концентрация SiO_2 должна быть не более 1,0 % [6].

Оксиды железа, в зависимости от способа производства, находятся в составе глинозёмистого цемента в виде Fe_2O_3 , FeO и Fe_3O_4 . Оксид железа в количестве 5-10% оказывает благоприятное влияние на процесс минералообразования и на свойства цемента; при более высокой концентрации оксидов железа в составе глинозёмистого цемента качество последнего снижается [7].

Постановка задачи и обоснование методики. В работе приведены результаты исследования местного сырья для синтеза глинозёмистых цементов. Были исследованы известняки-травертины Араратского и глина Разданского месторождений. Химический анализ сырьевых компонентов проводился по существующим методикам (сосав приведен в табл. 1) [8]. Учитывая высокое содержание SiO_2 в глине, нами предложен процесс обескремнивания по способу М. Г. Манвеляна. Дифференциально-термическим анализом (ДТА) исследованы процессы, происходящие при нагревании сырьевых компонентов на дериватографе Q-1500 (эталон- Al_2O_3), скорость нагрева $10\text{ }^{\circ}C\text{ мин}^{-1}$. Представлены также результаты исследования фазового состава сырьевых компонентов и термообработанной шихты, проводимой на дифрактометре DRON-3 и URD 63 с использованием $CuK\alpha$ -излучения и никелевого фильтра, скорость регистрации составляла $2\text{ }^{\circ}/\text{мин}$. Синтез определенных составов проводился плавлением шихты в электрической печи Nabertherm P570 в атмосфере воздуха при температуре 1400-1500 $^{\circ}C$ в корундовом тигле с продолжительностью 60 мин., скорость охлаждения расплава в печи составила $\sim 20\text{ }^{\circ}C\text{ мин}^{-1}$.

Экспериментальная часть и обсуждение результатов. Одними из основных компонентов в производстве цементов являются карбонаты. Известняк является широко распространённой карбонатной осадочной породой, состоящий в основном из минерала кальцита. Наиболее частыми примесями в известняках являются: доломит, сидерит, родохрозит, опал, халцедон, кварц, минералы группы глин, оксиды и гидроксиды железа и марганца, пирит, глауконит, фторапатит и другие фосфаты, гипс, органическое вещество и др.

Разновидностями известняков являются известняковые туфы-травертины, почти идентичны составу углекислого кальция. На территории нашей республики известно много их месторождений [9,10]. Среди них по своим значительным запасам и высокому качеству выделяется Араратское месторождение. Чистые разновидности араратских травертинов содержат $CaCO_3$ в пределах 97,3-100%. Примеси SiO_2 , R_2O_3 , MgO и SO_3 в породе

незначительны. Характерно весьма малое количество оксида железа и практически полное отсутствие оксидов марганца (табл. 1).

Таблица 1

Химический состав сырьевых компонентов

Сырье	Состав оксидов в масс %								
	SiO ₂	CaO	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MgO	SO ₃	R ₂ O	ппп	сумма
I компонент (известняк Араратского месторождения)	1,690	54,05	1,15	0,169	1,01	0,15	-	41,88	100
II компонент (глина Разданского месторождения)	56,17	4,22	16,17	3,49	1,77	-	1,67	16,26	100

Термический анализ известняка-травертина дает термограмму с одним широким эндотермическим эффектом диссоциации, который начинается при 765 °C, достигает своего максимума при 933 °C и заканчивается при 1120 °C (рис.1а).

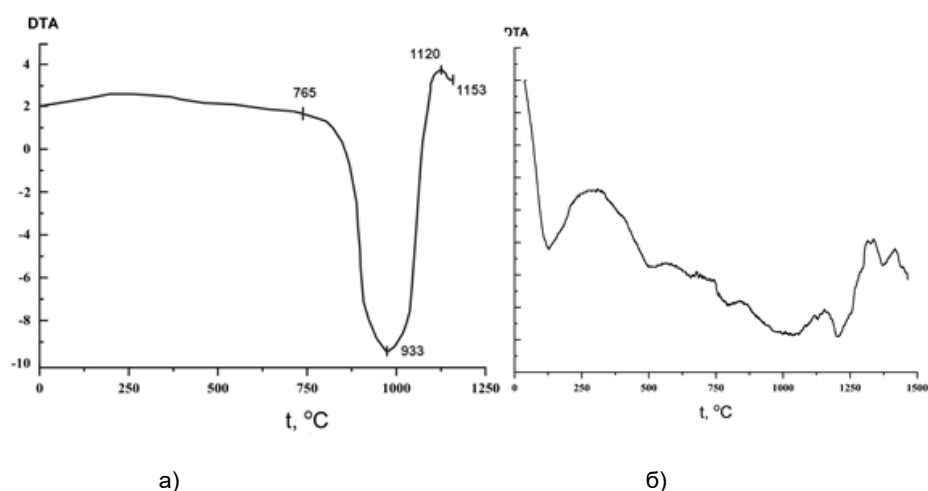


Рис. 1. Кривые дифференциально-термического анализа
а) известняк-травертин араратского месторождения б) глина разданского месорождения

К глиноземистым материалам, которые могут быть использованы в качестве второго компонента сырьевых смесей глинозёмистого цемента, кроме бокситов, относятся обширная группа материалов, содержащие в своем составе преимущественно алюмосиликаты, хотя не исключается возможность применения и других видов глиноземистого сырья.

В качестве алюминатного сырья применяли глину Разданского месторождения, которая была изучена рентгеновским и дифференциально-термическим методами анализа, результаты которых представлены на рис.2.

Ступенчатый характер выделения воды на термограмме глины при 550-750 °С, по-видимому, объясняется полиминеральным составом глины, что согласуется с данными рентгенофазового анализа (рис.2). По РФА были идентифицированы кварц, флогопит, монтмориллонит и полевые шпаты. Учитывая отрицательное влияние щелочей на процесс клинкерообразования и последующую службу вяжущего, при определении пригодности того или иного сырья для производства глиноземистого цемента, важным критерием является содержание в нем R_2O . По этому материалы с незначительным или пониженным содержанием щелочных оксидов наиболее выгодны в качестве сырья для синтеза глиноземистого цемента.

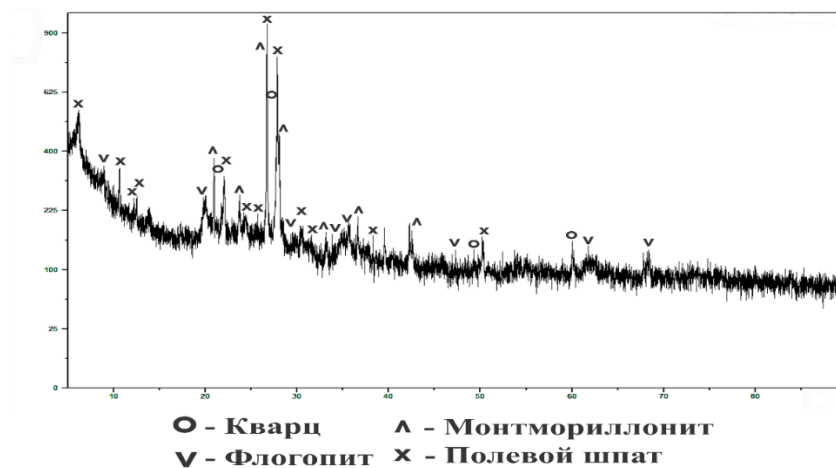


Рис.2. Рентгенограмма глины разданского месторождения

С этой точки зрения глина Разданского месторождения может быть применена в качестве алюминатного компонента глиноземистого цемента, однако повышенное содержание SiO_2 (химический состав приведен в таблице 1) не соответствует требованиям, предъявляемым к этому компоненту и, следовательно, подлежит обогащению.

Учитывая то обстоятельство, что комплексная переработка руд классическим способом спекания с известняком и содой экономически выгодна и применительна к сырью, содержащему не менее 25% Al_2O_3 . М. Манвеляном с сотрудниками предложен и разработан способ комплексной переработки низкокачественного алюминиевого сырья, включающий химическое обогащение спеканием концентрата обычным классическим способом.

Идея этого способа заключается в превращении в автоклавных условиях щелочного алюмосиликата с молярным соотношением $\text{SiO}_2:\text{Al}_2\text{O}_3 > 2,0$, в синтетическое сырье с отношением оксидов равным двум. Избыточное количество кремнезема переводится в щелочной раствор в виде силиката натрия [11].

Полученный концентрат перерабатывается с добавлением CaCO_3 с последующим спеканием, выщелачиванием и обескремниванием спека. Этим способом можно получить Al_2O_3 высокой чистоты или раствор $\text{Al}(\text{OH})_3$ и $\text{Fe}(\text{OH})_3$ в соотношении, соответствующем исходному сырью.

Переработанная вышеуказанным методом глина была использована в качестве сырьевого компонента. Рассчитана трехкомпонентная сырьевая смесь (табл 2). Рассчитанные значения гидравлического (Н), силикатного (п) и алюминатного (р) модуля находятся в пределах, предъявляемых к глиноземистым цементам.

Таблица 2

Химический состав трехкомпонентной сырьевой смеси

Состав сырьевой смеси	SiO_2	CaO	Al_2O_3	Fe_2O_3	MgO	SO_3	R_2O	П.п.п.	Сумма
Известняк 46,5	0,786	25,133	0,535	0,079	0,47	0,15	-	19,474	46,5
Глина Разданская 8,25	4,634	0,348	1,334	0,288	0,146	-	0,138	1,341	8,25
Переработанная глина 45,25	-	-	24,305	5,335	-	-	-	15,611	45,25
100	5,42	25,481	26,174	5,702	0,616	0,15	0,138	36,426	100
100	8,525	40,08	41,17	8,96	0,968	0,23	0,217		100

$$H = \frac{\text{CaO}}{\text{SiO}_2 + \text{Al}_2\text{O}_3 + \text{Fe}_2\text{O}_3} = \frac{40,08}{8,525 + 41,17 + 8,96} = \frac{40,08}{58,655} = 0,68$$

$$n = \frac{\text{SiO}_2}{\text{Al}_2\text{O}_3 + \text{Fe}_2\text{O}_3} = \frac{8,525}{41,17 + 8,96} = \frac{8,525}{50,13} = 0,17 \quad m = \frac{\text{Al}_2\text{O}_3}{\text{Fe}_2\text{O}_3} = \frac{41,17}{8,96} = 4,59$$

По рассчитанному составу была приготовлена шихта, синтез которой проводился методом плавления при температуре 1350°C и изотермической выдержке 60 мин, с последующим охлаждением расплава. С целью понижения температуры ликвидуса, в качестве минерализующей добавки использовали

AlF_3 , а также твердые фтористые отходы алюминиевого производства в количестве до 3-6 масс%.

На рентгенограммах полученных клинкерных спеков в качестве основных кристаллических фаз были идентифицированы СА и C_{12}A_7 (рис.3).

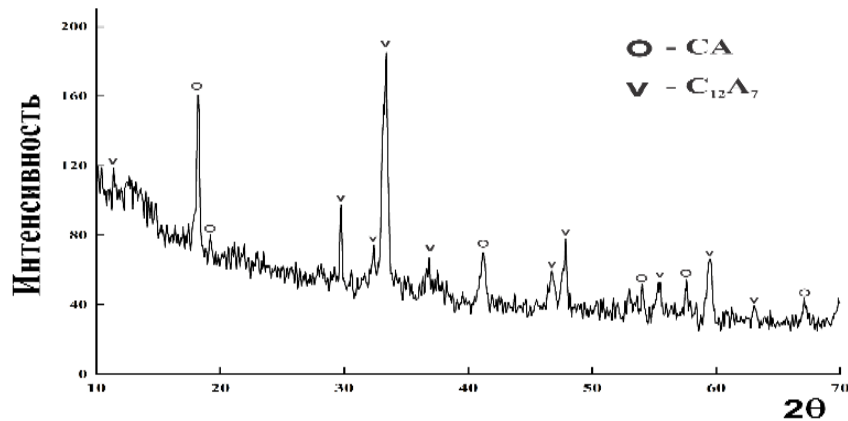


Рис.3. Рентгенограмма синтезированного образца.

Закключение. На основании проводимых исследований был разработан состав глиноземистого цемента на основе известняка-травертина Араратского и переработанной по методу М. Манвеляна глины Разданского месторождений. Была рассчитана трехкомпонентная цементная сырьевая смесь, в качестве минерализующих добавок использовали AlF_3 , а также твердые фтористые отходы алюминиевого производства в количестве 3-6 масс%. На рентгенограммах полученных клинкерных спеков были идентифицированы кристаллические фазы СА и C_{12}A_7 .

ԱՐՋՆԱՀՈՂԱՅԻՆ ՑԵՄԵՆՏՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՀԱՄԱՐ ՏԵՂԱԿԱՆ ՀՈՒՄՔԻ ՎԵՐԱՄՇԱԿՈՒՄ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ

Բ.Վ. ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ¹, Ռ.Ա. ԱՎԵՏՅԱՆ², Է.Մ. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ², Ն.Բ. ԿՆՅԱՋՅԱՆ¹

Աշխատանքում ներկայացված են տեղական հումքի ուսումնասիրության արդյունքները՝ որպես ալյումինատային ցեմենտների սինթեզի հիմք: Ուսումնասիրվել են Արարատի հանքավայրի կրաքար-տրավերտինները և Հրազդանի հանքավայրի կավը: Կրաքար-տրավերտինի և Մ.Փ.Մանվելյանի մեթոդով սիլիցիումազրկված կավի համալիր ֆիզիկաքիմիական ուսումնասիրությունների հիման վրա հաշվարկվել է եռֆազային ցեմենտի հումքախառնուրդը: Որպես միներալիզատորներ կիրառվել են 3-6 զանգ % AlF_3 -ի, ինչպես նաև ալյումինի արտադրության պինդ ֆտորիդային թափոններ: Պարզվել է, որ ֆտորիդային հավելումների ներմուծումը նվազեցնում է համակարգի լիքվիրդուսի ջերմաստիճանը և նպաստում ցեմենտի միներալների ցածրջերմաստիճանի սինթեզին: Ռենտգենաֆազային վերլուծությամբ պարզվել է, որ կլինկերի հիմնական ֆազերն են հանդիսանում կալցիումի ալյումինատները СА և C_{12}A_7 :

RESEARCH AND PROCESSING OF LOCAL RAW MATERIALS FOR THE SYNTHESIS OF ALUMINA CEMENTS

B.V. MOVSISYAN¹, R. A. AVETYAN², E.M. MOVSESYAN², N. B. KNYAZYAN¹

¹ M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA 10, Argutyan str, 2 lane: E-mail: chembagrat@gmail.com

² National Polytechnic University of Armenia
105 Teryan St, Yerevan
E-mail: info@polytechnic.am

The paper presents the results of a study of local raw materials as a basis for the synthesis of alumina cements. Travertine limestones of the Ararat and Hrazdan clay deposits were studied. Based on the results of complex physico-chemical studies of travertine limestone and desalinated clay of the Hrazdan deposit processed by M. G. Manvelyan, a three-component cement raw material mixture was calculated. AlF_3 was used as mineralizing additives, as well as solid fluoride waste from aluminum production in the amount of 3-6 wt%. It was found that the introduction of fluoride additives reduces the temperature of the liquidus of the system and promotes low-temperature synthesis of cement minerals. X-ray phase analysis revealed that the main clinker phases are calcium aluminates CA and $C_{12}A_7$.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бутт Ю.М., Сычев М.М., Тимашев В.В. - Химическая технология вяжущих материалов // Высшая школа. Москва. 1980, с. 472
- [2] Тейлор Х. - Химия цемента // Мир, 1996 с. 560
- [3] Kurdowsky W. - Chemia cementa // Warszawa, 1991 p. 479
- [4] Kim, H.; Son, H.M.; Lee, H.K. - Review on recent advances in securing the long-term durability of calcium aluminate cement (CAC)-based systems // The Korean Society for Composite Materials and IOP, Publishing Lim 2021, v. 3, №. 3. Doi: 10.1002/adma.201804690
- [5] Kozhevnikov E.V. - Study of properties of cement slurries for horizontal well and sidetrack cementing. Bulletin of PNRPU // Geology/ Oil & Gas Engineering & Mining, 2015, № 17, p.p. 24-31. Doi: 10.15593/2224-9923/2015.17.3
- [6] Манвелян М.Г., Ханамирова А.А. - Обескремнивание щелочных алюминатных растворов // Ереван: АН Армянской ССР. 1973, с. 299.
- [7] Kakali G., Tsvilis S., Kolovos K. - Factors Affecting the Reactivity of the CaO-SiO₂-Al₂O₃-Fe₂O₃ Mixture // Trans Tech Publications, Switzerland, 2002, Key Engineering Materials, vols. 206-213, p.p. 1899-1902
- [8] И. В. Логинова, А. В. Кырчиков, Н. П. Пенюгалова / Технология производства глинозема / Екатеринбург Издательство Уральского университета, 2015, с. 336.
- [9] Đukić, D., Lazić, D., Drljača, D., Imamović, M. - Characterization of raw materials and final product in the cement production // Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina, 2018, p.p. 47-52
- [10] Ibrahim Abou El Leil – Cement raw materials blending process by using correlations models // Libya, 2023, p. p. 498-520
- [11] Кенжаев М.Э., Исламова М.Ш., Мирзакулов Х.Ч. - Исследование влияния процесса прокалки на извлечение окиси алюминия из ангресских каолинов // Universum: Технические науки: электрон. научн. журн., 2017, т. 37, № 4. URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/467>

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.2-170

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНОВ,
СПИРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ С КАРБОЦИКЛАМИ В
ПОЛОЖЕНИИ 5 (ОБЗОР).

А. И. МАРКОСЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА.
Армения, Ереван 0014, пр. Азатутян 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

Поступило 25. 05.2024

1.1. Синтез бензо[h]хиназолинов, спироcondensированных с
карбоциклами в положении 5, на базе 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-
дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

До начала наших исследований сведения о бензо[h]хиназолиновых соединениях спироциклического строения в литературе полностью отсутствовали, поскольку почти все известные методы синтеза бензо[h]хиназолинов базировались на использовании различных производных нафталина, что ограничивало возможности синтеза. С этой точки зрения исследования по синтезу и изучению биологических свойств новых классов бензо[h]хиназолинов спироциклического строения представляли определённый интерес. Для наших исследований в качестве базовых соединений были использованы 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(бензо[h]хиназолин-2,1'-циклоалканы) **5,6**, которые синтезированы по разработанной нами методике исходя из циклоалкилиденциануксусных эфиров **1,2**. Последние при взаимодействии с бензилмагнийхлоридом дают 1-бензил-1(1'-цианэтоксикарбонилметил)циклоалканы **3,4**, которые в концентрированной серной кислоте, циклизуются в целевые 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) **5,6** [1,2] по схеме 1.

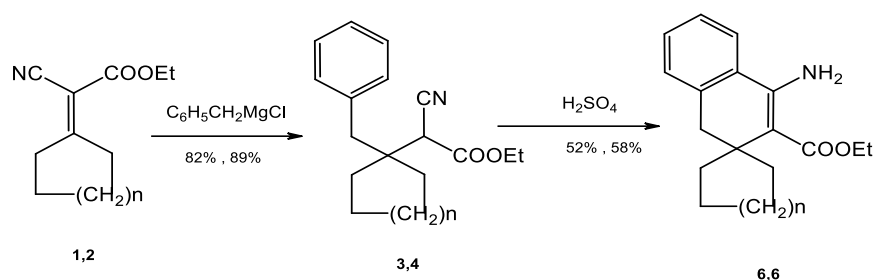


Схема 1. $n=1,2$;

С целью синтеза 4-амино-1-винил-3-этоксикарбонил-2*H*-спиро(бензо[*h*]-хиназолин-2,1'-циклогексана) (**9**), содержащего в дигидронафталиновом цикле только один углеродный атом, находящийся в sp^3 гибридизованном состоянии, циклогексилиденциануксусный эфир поставлен во взаимодействие с α -фенэтилмагнийбромидом. В условиях реакции происходит региоспецифическое присоединение реактива Гриньяра к этиленовой связи циклогексилиденциануксусного эфира, в результате которого получен 1-(1'-этоксикарбонилцианометил)-1-(1'-фенилвинил)циклогексан (**7**). Последний подвергнут циклизации в среде конц. серной кислоты. Однако, вопреки нашим ожиданиям, в условиях реакции аминоэфир **9** не образуется. Реакция протекает по альтернативному пути с образованием 1-метил-1-фенил-4-циан-3-оксо-2-оксоспиро[4,5]декана (**8**) по схеме 2.

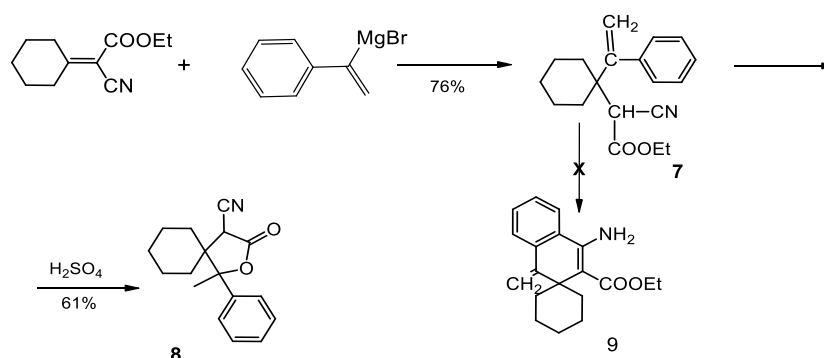


Схема 2

Аминоэфиры **5,6**, взаимодействуя с хлорангидридами карбоновых кислот, в зависимости от молярного соотношения реагентов, продолжительности реакции, могут образовывать различные продукты. В случае эквимольного количества ацетилхлорида образуется смесь моно- и диацетильных производных, а в случае двойного избытка указанного ацилирующего агента образуются исключительно диацетильное производное **18**. Использование как эквимольного количества

хлорангидридов пропионовой, масляной и фенилуксусной кислот, так и их избытка приводит к образованию соответствующих амидов **10-17**. При исследовании взаимодействия аминоэфиров **5,6** с бензоилхлоридом получены интересные результаты. В случае эквимольного соотношения реагентов образовывались соответствующие амиды (**13,17**). Использование двухкратного избытка бензоилхлорида привело к образованию 2-фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]1,3-бензоксазин-5,1'-циклоалканов) **19,20**. Для доказательства того, что 1,3-бензоксазины **19,20** образуются через стадию образования амидов, амиды **13,17** в среде бензола кипятили в течение 10 часов в присутствии бензоилхлорида. В результате получены соответствующие вышеуказанные бензоксазины с количественными выходами [2,3] по схеме 3.

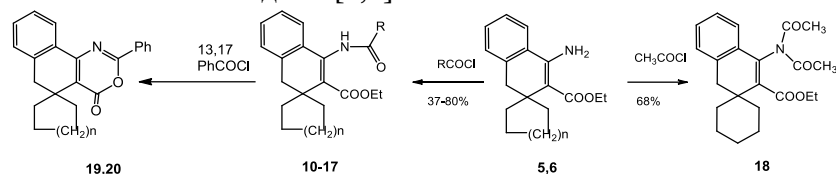


Схема 3. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, C_3H_7, C_6H_5, CH_2C_6H_5$

Как уже отмечалось, аминоэфир **6** имеет слабо выраженные основные свойства. Скорее всего, он проявляет енаминый характер, так как в присутствии минеральных и органических кислот легко подвергается гидролизу, образуя кетозфир **21**, конденсация которого с гидразингидратом и фенилгидразином приводит к образованию новых классов спирогетероциклических соединений - спироиндазолов **22, 23** [4] по схеме 4.

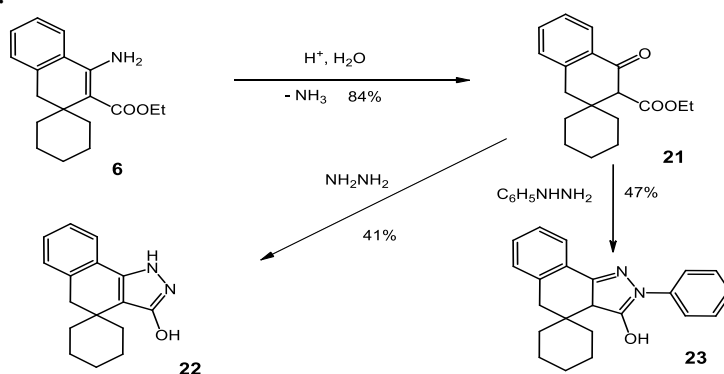


Схема 4

Кетозфир **21** представляет из себя термически устойчивое вещество. Он не подвергается гидролизу и декарбоксилированию при 20 часовом кипячении с соляной кислотой и не подвергается изменению при нагревании в течение 5 часов при 200 °C. Перегонка в вакууме также не приводит к изменениям. Его удалось деэтоксикарбоксилировать и

превратить в кетон **24** кипячением в среде диметилсульфоксида в присутствии хлорида натрия. Структура кетона **24** наряду с физико-химическими методами доказана также встречным синтезом. С целью синтеза 1-бензилциклогексан-1-уксусной кислоты цианоэфир **4** был подвергнут щелочному гидролизу. Однако выяснилось, что применение даже пятикратного избытка едкого кали и увеличение продолжительности реакции до 30 часов не приводят к получению кислоты **26**. В условиях реакции нитрильная группа остаётся неизменённой, гидролизу подвергается только сложноэфирная группа с образованием цианида **25**. Нитрильную функциональную группу нам удалось гидролизовать применением высококипящего растворителя - диэтиленгликоля. Полученная кислота была переведена в хлорангидрид **27**, который в условиях реакции Фриделя-Крафтса внутримолекулярным ацилированием превращалась в кетон **24** по схеме 5.

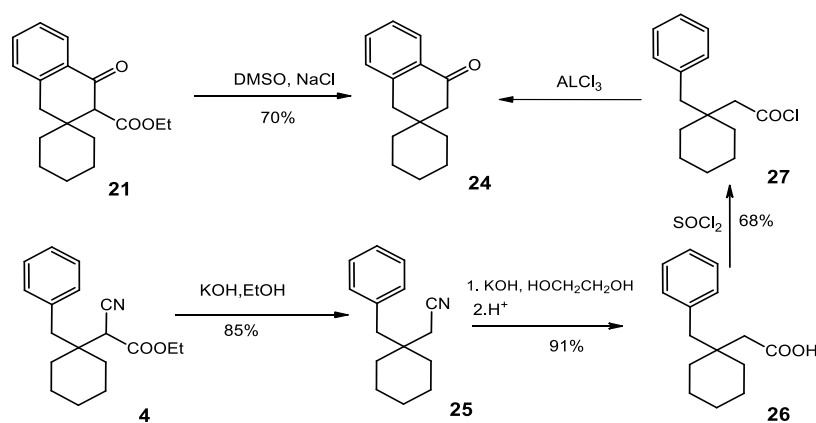


Схема 5

Аминоэфиры **5,6** поставлены во взаимодействие с формамидом и ацетамидом в условиях реакции Ниментовского, что привело к получению 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **28,29** и 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана **30** соответственно [5] по схеме 6.

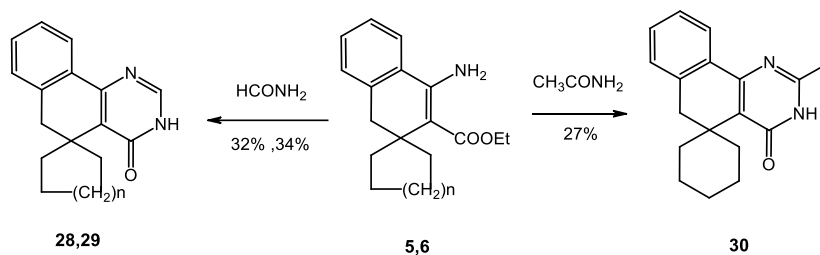


Схема 6. $n=1, 2$

Другой метод синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на следующих превращениях: 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) (**5,6**) были поставлены во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром, в результате чего были получены этокси-метиленовые соединения **31,32**, последние конденсацией с гидразингидратом переведены в 3-амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**33,34**). При исследовании химического поведения соединений **33,34** было выявлено, что они обладают слабовыраженными основными свойствами. Эти соединения не реагируют с алкилгалогенидами, бензилхлоридом, эфирами и амидами галогенуксусных кислот, но реагируют с бензальдегидом и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя при этом основания Шиффа **35,36** и амиды **37-43** соответственно [2,3] по схеме 7.

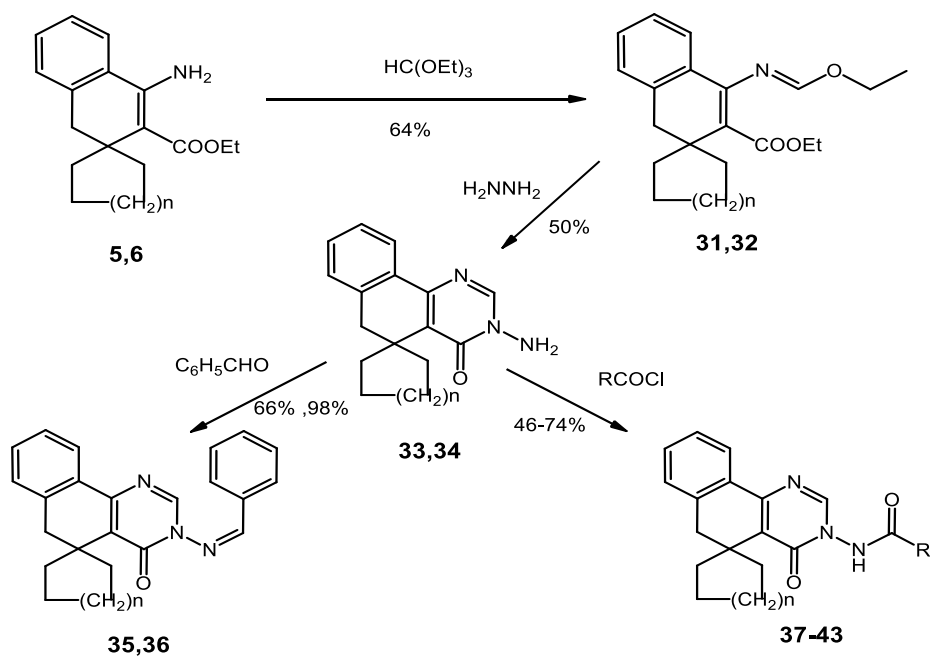


Схема 7. $n=1,2$

Конденсацией 2-фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]-1,3-бензоксазин-5,1'-циклоалканов) **19,20** с гидразингидратом, этаноламином и пропаноламином получены 3-замещенные 2-фенил-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **44-47** [2,3] по схеме 8.

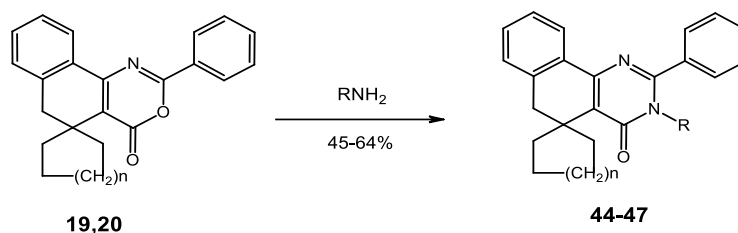


Схема 8. $n=1, 2$; $R=\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Разработанный нами следующий метод синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на взаимодействии аминоэфиров **5,6** с капролактамом в присутствии хлорокиси фосфора, в результате чего получены новые классы спирогетероциклических соединений - 8-оксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидроспиро(азепино[2,1-*b*]бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **48,49**, в которых пергидроазепин конденсирован с бензо[*h*]хиназолином в положении *b* последнего [2,3] по схеме 9.

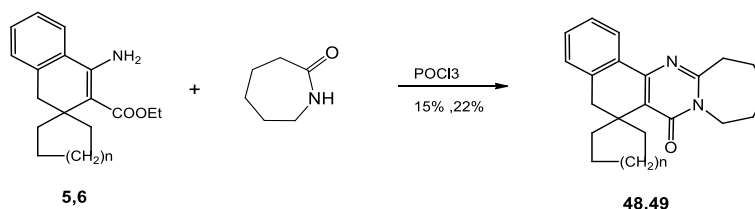


Схема 9. $n=1, 2$

4-Амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) **5,6** в среде бензола поставлены в реакцию с хлорфенилформиатом, что привело к получению фениловых эфиров 3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан)-4-карбаминовых кислот **50,51**. Карбаматы **50,51** при конденсации с аммиаком или первичными аминами в условиях реакции через стадию образования соответствующих мочевин циклизуются в 3-замещённые 2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6,-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **52-68**, которые в присутствии едкого кали поставлены во взаимодействие с алкил-, аллил- и бензилгалогенидами. Алкилирование теоретически могло бы привести к получению либо О-, либо N-алкилированных

продуктов, однако согласно спектральным данным в условиях эксперимента образуются только продукты N-алкилирования **69-75** [6] по схеме 10.

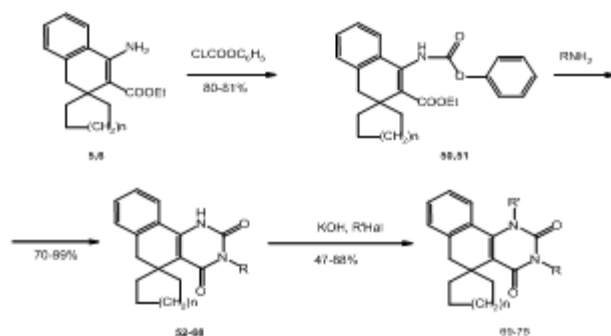


Схема 10. $n=1, 2$; $R=H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, \textit{изо-C}_3H_7, C_6H_5, CH_2C_6H_5, CH_2CH_2C_6H_5, 2\text{-фурфурил}$; $R'=CH_3, CH_2C(CH_3)=CH_2, CH_2C_6H_5$

Строение 1-бензил-3-фурфурил-2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**75**) однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа [7] (рис. 1).

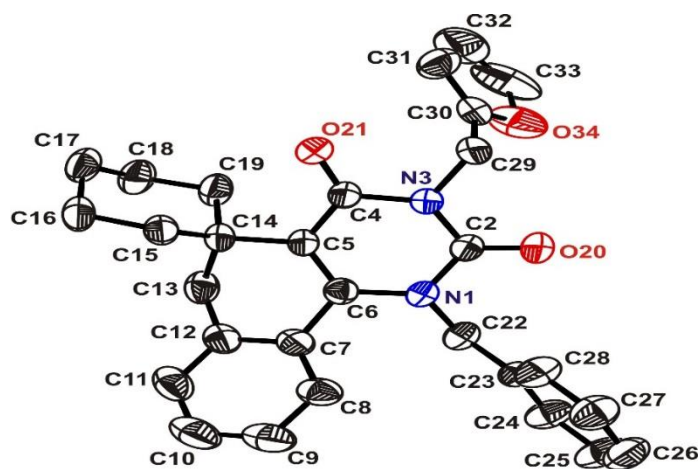


Рисунок 1. Строение 1-бензил-3-фурфурил-2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**75**) (нумерация произвольная)

Исследовано взаимодействие аминоэфиров **5,6** с алкил-, циклоалкил-, аллил-, арил-, бензил- и бензоилизотиоцианатами. Показано, что уже при комнатной температуре указанные аминоэфиры с легкостью взаимодействуют с бензоилизотиоцианатами, образуя N'-бензоилтиоуреидопродукты **76,77**. С остальными изотиоцианатами взаимодействие происходит намного медленнее или реакцию приходится

проводить в более жестких условиях кипячения в спиртовой среде. В условиях реакции получившиеся тиомочевины частично циклизируются, образуя соответствующие 3-замещённые 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **80-99**. С целью выделения промежуточно образующихся тиоуреидопроизводных, реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 10-12 дней. ПМР-спектр выпавших кристаллов подтвердил получение бензо[*h*]хиназолина. Взаимодействие тиоуреидопроизводных **76,77** с гидроксидом калия привело к получению бензо[*h*]хиназолинов **78,79** [8-13] по схеме 11.

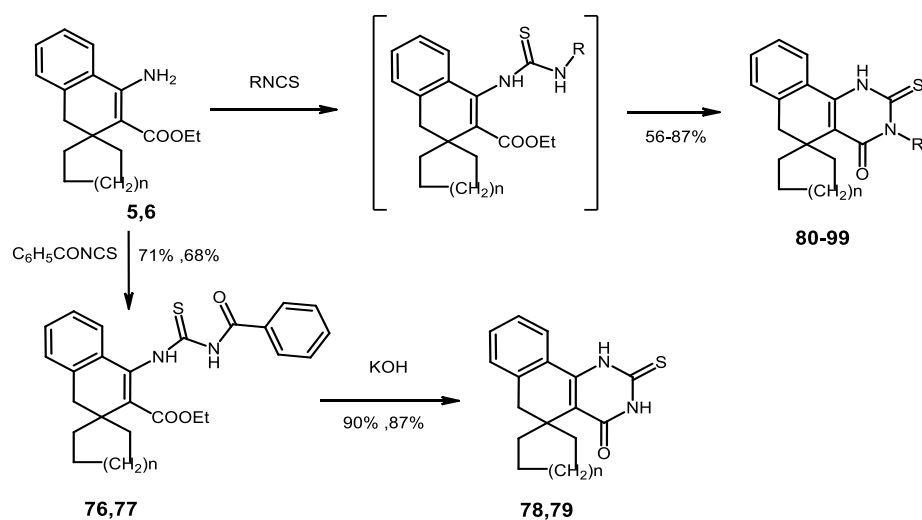


Схема 11. $n=1,2$; $R=H, CH_3, C_2H_5, CH_2=CHCH_2$, циклогексил, C_6H_5 , $CH_2C_6H_5$, *m*-толил, *p*-толил, $CH_2CH_2C_6H_5$

Изучением взаимодействия 2-тиоксо-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78-99** с гидразингидратом было выявлено, что при использовании 85%-ного реагента при 7-часовом кипячении реагирующих веществ 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **100-119** получают с 40-55% выходами. При использовании 100% гидразингидрата продолжительность реакции сокращается до 2 часов, а выходы гидразинопроводных повышаются до 90-95% [10,14-17]. На примере 2-гидразино-3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**112**) показано, что в присутствии основания гидразинобензо[*h*]хиназолины подвергаются расщеплению с образованием незамещённого во втором положении 3-этилтетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**120**) [18] по схеме 12.

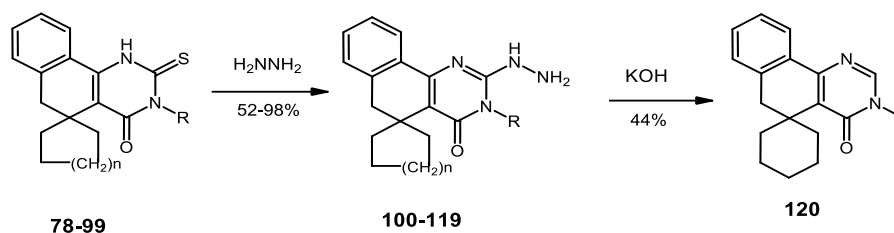


Схема 12. $n=1, 2$; $R=H, CH_3, C_2H_5$, циклогексил, C_6H_5 , $CH_2C_6H_5$, *m*-толил, *p*-толил, $CH_2CH_2C_6H_5$, 2-фурфурил

Для выяснения вероятного механизма расщепления гидразиносоединения изменено количество применяемой щелочи. Выявлено, что реакция с хорошими выходами протекает также при использовании 0.3-0.5 эквивалента щелочи, это означает что щелочь играет роль катализатора. Реакция проведена также в дейтерированном метаноле (CH_3OD). В результате реакции образуется исключительно 2-дейтеро-3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан). Это указывает на участие растворителя в реакции (атом дейтерия может исходить только из растворителя). Для ответа на вопрос каким образом расщепляется гидразиногруппа (в виде азота, аммония, и (или) водорода), реакция проведена в атмосфере аргона, при этом выделение газов не наблюдалось, следовательно, гидразиногруппа может отщепляться в виде гидразина. Предлагается вероятный механизм расщепления гидразинобензохиназолинов (схема 13).

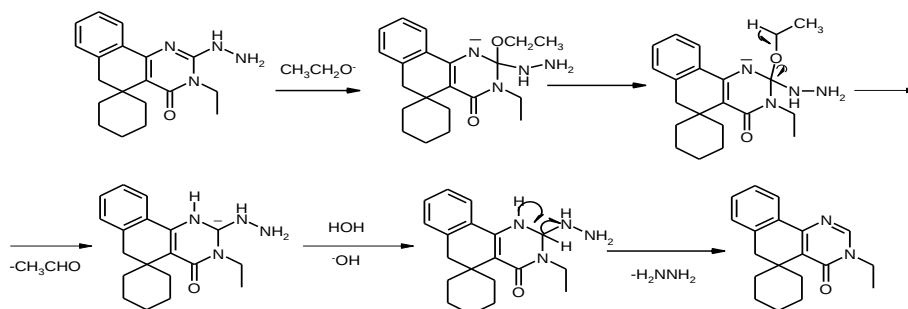


Схема 13

Действительно выделившийся гидразин нами идентифицирован в виде гидрохлорида, в ИК-спектре которого имеется характерная полоса поглощения при 1641 см^{-1} , а в ИК спектре отогнанного растворителя обнаружено характерное поглощение карбонильной группы ацетальдегида при 1658 см^{-1} . На наш взгляд предлагаемая схема расщепления

может быть общей для подобных гидразиносоединений и в других близких по строению рядах.

Исследовано взаимодействие 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиرو(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **100-119** с нитритом натрия в уксуснокислой среде. Выявлено, что в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в третьем положении, реакция приводит к различным продуктам. Не содержащие в третьем положении заместителя 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиرو(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **100,110** приводят к 6-оксо-1*H*-7,8-дигидроспиро(тетразоло[5,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканам) **120,121**, в которых тетразолы конденсированы с бензо[*h*]хиназолином в положении *b* последнего. Гидразины **101-105** и **107-112**, содержащие заместитель в третьем положении, приводят к 4-замещенным 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(тетразоло[4,5-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклоалканам) **123-132**, в которых тетразол конденсирован с бензо[*h*]хиназолином в положении *a* [14,15] по схеме 14.

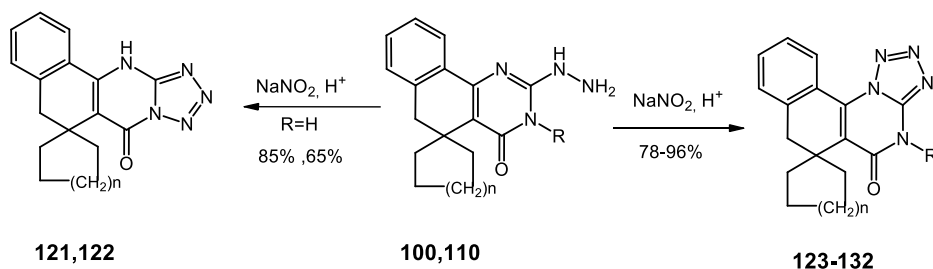


Схема 14. $n=1, 2$; **122**. $\text{R}=\text{CH}_3$, циклогексил, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, *p*-толил

При взаимодействии 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) с ортомуравьиным эфиром в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в третьем положении получают триазолы различного строения. Не содержащие заместителя в третьем положении гидразины **100,110** приводят к 6-оксо-1*H*-7,8-дигидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканам) **133,134**, т.е. получают соединения, в которых триазол конденсирован с бензо[*h*]хиназолином в положении *b*. В аналогичных условиях взаимодействие 3-замещенных 2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) с ортомуравьиным эфиром приводит к образованию соединений **135-144**, в которых триазолы конденсированы с бензо[*h*]хиназолином в положении *a* [10, 14-17] по схеме 15.

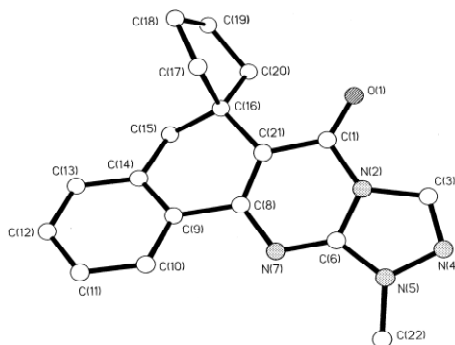


Рисунок 2. Строение 2-метил-6-оксо-7,8-дигидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклопентана) (**146**) (нумерация атомов произвольная).

2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) дают возможность синтеза меркаптотриазолов, конденсированных с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *a* или *b* последнего. С этой целью 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) поставлены во взаимодействие с сероуглеродом в присутствии пиридина. Закономерности, выявленные при синтезе тетразоло- и триазолобензохиназолинов, здесь сохраняются. При использовании незамещённых в третьем положении гидразинохиназолинов **100,110** образуются 6-оксо-4-тиокси-2Н-5,6,7,8-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканы) **147,148**, в то время как использование замещённых в третьем положении гидразинохиназолинов приводит к получению 4-замещённых 5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклоалканов) **149-156**.

Изучено алкилирование тиокситриазолов **147-156**. Если в случае соединений **149-156** существуют два реакционных центра (SH и N₁ триазола), где может происходить алкилирование, то при алкилировании соединений **147,148** таких центров четыре (N₁, N₂, N₃ и SH). Поскольку реакция проводится в щелочной среде, тиолат анион является более сильным нуклеофилом и реакция в первую очередь протекает по этому центру, что приводит к получению 4-сульфанилзамещённых 6-оксо-2Н-5,6,7,8-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) **157-170** и 1,4-дизамещённых 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклогексанов) **196-219**. Если при алкилировании 6-оксо-4-тиокси-2Н-5,6,7,8-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) **147,148** использовать двойное количество алкилирующего агента и щелочи, то получают 2,4-дизамещённые 6-оксо-2Н-5,6,7,8-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканы) **171-191**, содержащие одинаковые заместители в положениях 1 и 4. Алкилированием S-замещённых триазолобензохиназолинов **163** и **164**

синтезированы 2,4-дизамещённые триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолины **192-195**, которые содержат различные заместители при атомах N₁ и S. 2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) вступают в реакцию с изотиоцианатами с образованием 2-(4-замещённых тиосемикарбазидо)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **220-228** [19,20] по схеме 17.

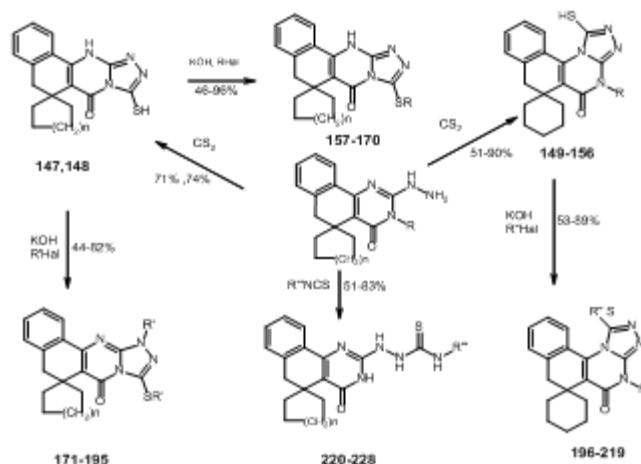


Схема 17. $n=1,2$; $R=CH_3$, C_2H_5 , CH_2CN , CH_2CONH_2 , C_3H_7 *изо*- C_3H_7 , $CH_2CH=CH_2$, C_4H_9 , C_6H_5 , $CH_2C_6H_5$, *м*-толил, *п*-толил, $CH_2CH_2C_6H_5$, 2-фурфурил, 2- $CH_3C_6H_4CH_2$, 3- $CH_3C_6H_4CH_2$, 4- $CH_3C_6H_4CH_2$, 2- $ClC_6H_4CH_2$, 4- $ClC_6H_4CH_2$; $R'=CH_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , *изо*- C_3H_7 , $CH_2=CHCH_2$, $CH_2=C(CH_3)CH_2$, CH_2COOEt , C_4H_9 , C_5H_{11} , *изо*- C_5H_{11} , C_6H_{13} , $CH_2C_6H_5$, 2- $CH_3C_6H_4CH_2$, 3- $CH_3C_6H_4CH_2$, 4- $CH_3C_6H_4CH_2$, 4- $ClC_6H_4CH_2$, $CH_2CH_2C_6H_5$, $CH_2CONHC_6H_5$, $R''=CH_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , $CH_2=CHCH_2$, CH_2CONH_2 , CH_2COOEt , $CH_2C(CH_3)=CH_2$, C_4H_9 , C_5H_{11} , *изо*- C_5H_{11} , $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$, $CH_2CONHC_6H_5$, $R'''=C_2H_5$, $CH_2=CHCH_2$, $CH_2=C(CH_3)CH_2$, $CH_2C_6H_5$, 4- $CH_3OC_6H_4CH_2$

Алкилирование 4-метил-5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклогексана) (**149**) пропаргилбромидом в среде диметилформамида сопровождается ацетиленалленовой перегруппировкой, и в результате реакции получается 1-(пропадиенилсульфанил)-4-метил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклогексан).

Обнаружено, что при алкилировании 4-*м*-толил-5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклогексана) (**153**) с использованием 85-90 % этанола в качестве реакционной среды и избытка щелочи, наряду с алкилированием SH-группы происходит также раскрытие пиримидинового кольца, что приводит либо к 3-гидроксипроизводному (**229**), либо к 3-этоксипроизводному (**230**) по схеме 18.



C1CCC(CC1)c2c3ccccc3c(=N1)C(=O)N2S
 $\xrightarrow[\text{55-95\%}]{\text{KOH, R'HaI, C}_2\text{H}_5\text{OH}}$
C1CCC(CC1)c2c3ccccc3c(=N1)C(=O)N2SR'

78-92 **231-344**

R' = CH₃; C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂CONH₂, CH₂-CH=CH₂, CH₂C(CH₃)=CH₂, CH₂C₆H₅, CH₂COOEt, CH₂CH₂C₆H₅, CH₂COC₆H₅, 4-ClC₆H₄CH₂, CH₂CONHCH₂C₆H₅, CH₂CONHC₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄NHCOCH₂, CH₂CON(C₃H₇)₂, CH₂CON(C₆H₅)₂, 2-CH₃O-C₆H₄NHCOCH₂, 2-C₂H₅-C₆H₄NHCOCH₂, 3-CH₃O-C₆H₄NHCOCH₂, кумаринил-3-COCH₂, CH₂CON(C₃H₇)₂, 4-Cl-C₆H₄NHCOCH₂, 4-OCH₃-C₆H₄NHCOCH₂, CH₂CON(C₆H₅)₂, CH₂CONHCH₂CH₂C₆H₅, нафтил-1-NHCOCH₂, тиофен-2-COCH₂, C₆H₅CH₂CH₂NHCOCH₂; 2-CF₃-C₆H₄NHCOCH₂, 1-нафтил-NHCOCH₂

183

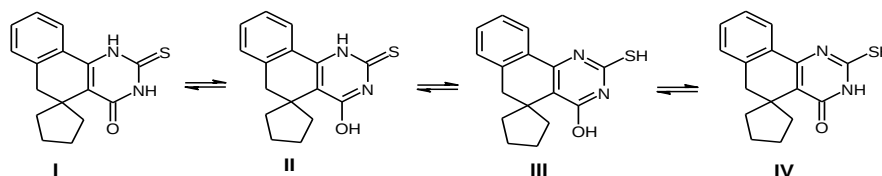


Схема 20. I. Т.обр. 12.1 ккал/моль; II. Т.обр. 21.9 ккал/моль; III. Т.обр. 4.2 ккал/моль; IV. Т.обр. 9.4 ккал/моль.

В случае 3-замещённых 4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) могут существовать две резонансные формы (I, IV). На примере 3-*n*-толил-4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) (**97**) рассчитаны теплоты образования резонансных форм I (Т.обр. 42.2 ккал/моль) и IV (Т.обр. 36.0 ккал/моль). Разница в теплотах образования этих форм (около 6 ккал/моль) позволяет предположить, что в случае 3-замещённых 4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) форма IV доминантна в таутомерном равновесии.

Расчет молекулярных орбиталей и зарядов на атомах анионов молекул **78-92** методом РМ-3 показал, что наибольшая парциальная π -орбитальная плотность на ВЗМО и наибольший отрицательный заряд сосредоточены на атоме серы. В связи с этим, на стадии алкилирования 3-замещённых 2-тиоксо-4-оксоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов), и зарядовый и орбитальный контроль должны приводить к получению S-алкилированного продукта, что дает полное соответствие с экспериментальными данными.

Таким образом, для объяснения реакционной способности бензо[*h*]хиназолиновых систем в реакциях алкилирования может быть применен теоретический подход «орбитальный контроль - зарядовый контроль». Согласно расчетным данным вышеуказанных и подобных им систем полуэмпирическим методом РМ-3 получены такие распределения зарядов, орбитальных плотностей и теплот образования, которые корректно описывают химическое поведение бензо[*h*]хиназолиновых систем в реакциях алкилирования.

Предпринята попытка разработки метода синтеза бензо[*h*]хиназолиновых соединений, содержащих углеводные фрагменты. С этой целью тетраацетил- β -D-бромглюкоза поставлена в реакцию с 3-фурфурил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаном) и 3-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексаном). В результате получены глюкозид тетраацетил- β -D-тио[3-фурфурил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана)] (**345**) и глюкозид

тетраацетил- β -D-тио[3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]-хиназолин-5,1'-циклогексана)] (**346**), соответственно по схеме 21.

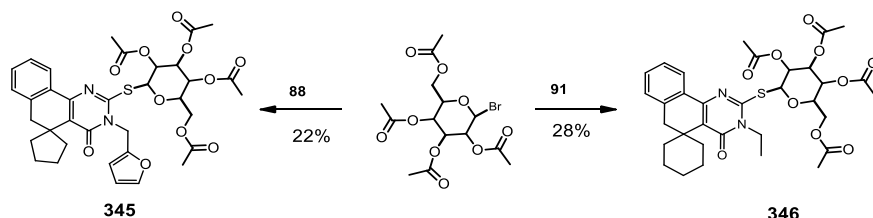


Схема 21

Определённый интерес представляет изучение направления алкилирования 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78** и **89**, не содержащих заместителей в третьем положении. Теоретически в результате реакции могут образоваться продукты алкилирования четырёх типов (**347-362**). Данные ПМР, ИК и масс-спектров доказывают получение S-алкилированных соединений **350-362** по схеме 22.

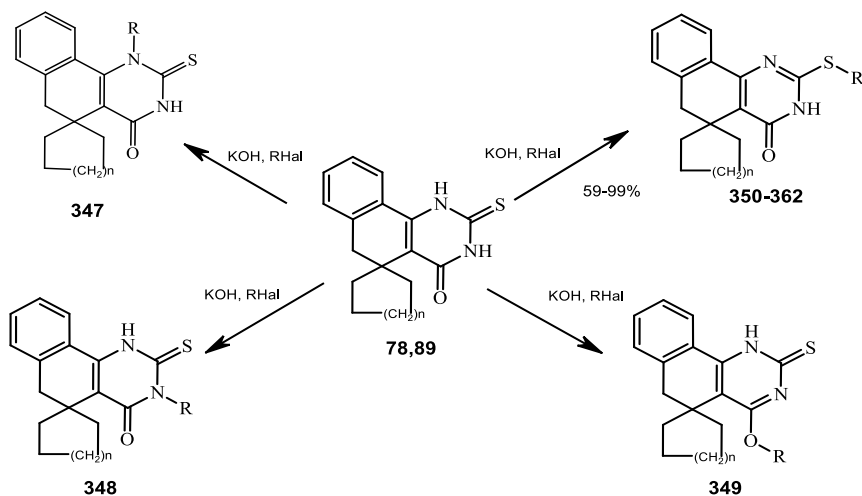


Схема 22. $n=1, 2$; $R=C_2H_5$, $CH_2C\equiv CH$, $CH_2CH=CH_2$, C_4H_9 , CH_2COOEt , $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$

Алкилирование 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78,89** 1,2-дигалогенидами может привести к образованию 6 типов тиазолидинобензо[*h*]хиназолинов, содержащих тиазолидиновый цикл в положении *a*, *b* или *c* бензо[*h*]хиназолина. Однако если учесть, что при алкилировании тиоксобензо[*h*]хиназолинов в присутствии щелочи имеет место только S-алкилирование, то можно предположить, что при алкилировании 1,2-

дигалогенидами могут образоваться только 4 типа продуктов цикло-алкилирования (**363,364,365,366-372**) [8,11,22] по схеме 23.

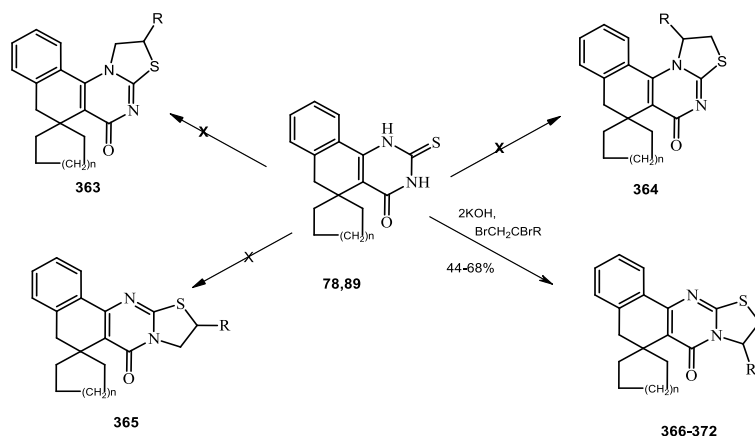


Схема 23. $n=1,2$; $R=H, CN, COOC_2H_5, C_6H_5$,

Судя по результатам ТСХ, взаимодействие бензохиназолинов **78,89** с дибромалканами приводит к образованию только одного продукта, в ИК спектрах полученных соединений имеются характерные сигналы карбонильной группы в области $1640-1645\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует об отсутствии О-алкилирования. В пользу внутримолекулярного диалкилирования говорят данные элементного анализа. Данные ПМР спектров не дают исчерпывающего ответа о направлении алкилирования. В масс-спектре соединения **370** присутствует сигнал фрагментарных ионов M^+-43 и M^+-56 (хотя интенсивность этих сигналов не превышает 5 %), что является результатом отрыва фрагментов $HNCO$ и CH_2NCO , это возможно лишь при алкилировании атомов N(3) и S. Рентгеноструктурным анализом, на примере соединения **370** однозначно доказано строение диалкилированных продуктов (рис. 3) [8].

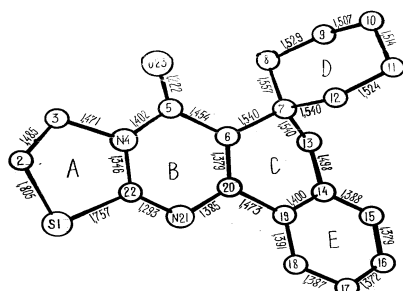


Рисунок 3. Строение соединения **370** (нумерация атомов произвольная).

Для ответа на вопрос в каком положении тиазолидинового цикла находится заместитель R тиазолидинобензохиназолин **372** переведён в кислоту **373**, поскольку не удалось получить монокристаллы эфира **372** по схеме 24.

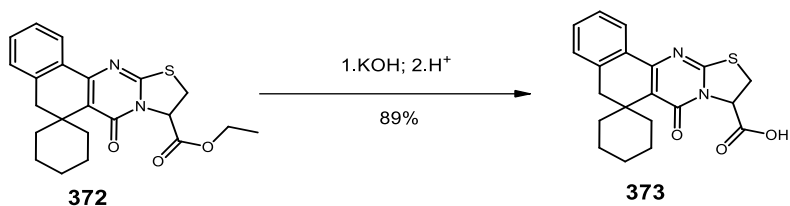


Схема 24

Рентгеноструктурный анализ соединения **373** показал, что оно имеет структуру 4-карбокси-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тиазолидино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексана) (**373**) (рис. 4) [22].

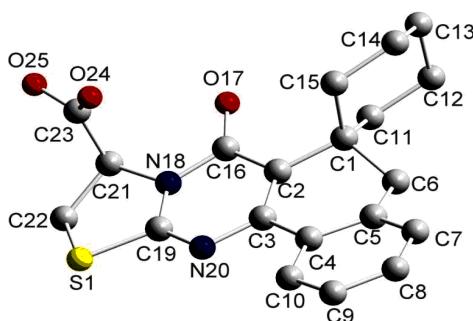


Рисунок 4. Строение 4-карбокси-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тиазолидино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексана) (**373**) (нумерация атомов произвольная).

Алкилирование 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78,89** 1,3-дигалогенидами приводит к получению нового класса спирогетероциклических соединений - 7-оксо-3*H*-4,5,8,9-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-8,1'-циклоалканам) **375-378** [8] по схеме 25.

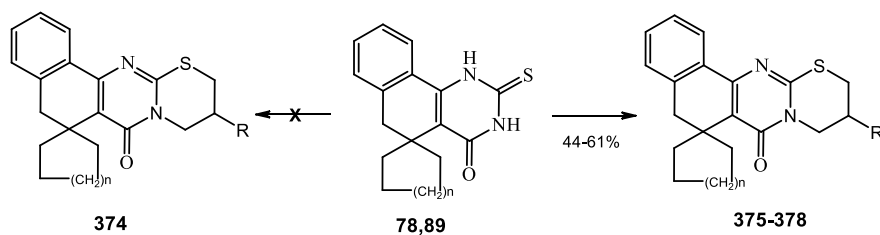


Схема 25. $n=1, 2$; $R=H, OH$

Разработан метод синтеза триазолов, конденсированных с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *c*. Метод основан на превращениях 2-этилтио-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) (**350**), который в среде толуола был введен в реакцию с

хлорокисью фосфора. Получившийся хлорид **379** переведен в гидразинопроизводное **380**, которое послужило исходным веществом для синтеза 4-тиоксо-2-этилтио-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*c*]хиназолин-7,1'-циклопентана) (**381**). Меркаптотриазол **381** при реакции с галогенидами в присутствии основания превращается в 4-алкилтио-2-этилтио-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*c*]хиназолин-7,1'-циклопентаны) **382-388** по схеме 26.

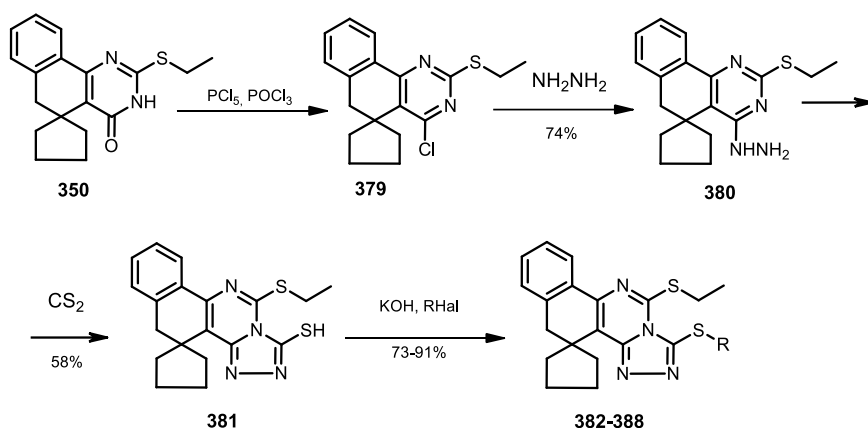


Схема 26. R=C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉, C₅H₁₁, *изо*-C₅H₁₁, C₆H₁₃.

4-Оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) конденсацией с 2-этаноламином и 3-пропаноламином, переведены в 2-(β-оксиэтиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**389-396**) и 2-(γ-оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**397-404**). [10,14,15,17] по схеме 27.

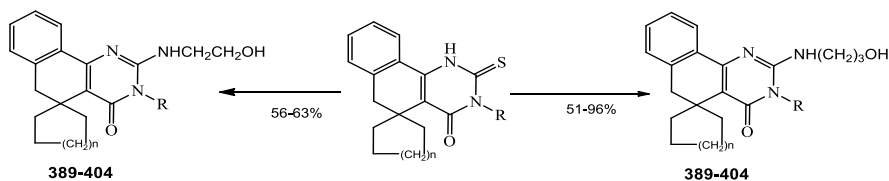


Схема 27. n=1, 2; R=H, CH₃, C₆H₅, CH₂C₆H₅

1.2. Результаты изучения биологических свойств производных бензо[*h*]хиназолинов, синтезированных на базе на базе 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

Исследования, проведённые в биологическом отделе Института тонкой органической химии (ныне: Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА) показали, что наибольшую ценность представляют 2-сульфанилзамещённые бензо[*h*]-хиназолины. Противоопухолевая активность соединений изучена на двух моделях перевиваемых опухолей мышей: асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180 (С-180). На модели АКЭ проводилась коррекция терапевтической дозы и первичная оценка эффективности. Вещества, проявившие достоверную противоопухолевую активность (ингибирование накопления асцита более 50%) подверглись испытанию на модели С-180. Изучение противоопухолевой активности проведено согласно общепринятым методам [34-36]. В качестве контрольного препарата использован Метотрексат, являющийся близким по механизму действия аналогом синтезированных соединений. В оптимальной терапевтической дозе (2.5 мг/кг) Метотрексат проявлял выраженное противоопухолевое действие в отношении АКЭ (ингибирование накопления асцита на 83%) и умеренное - при С-180 (торможение роста опухоли на 62%). Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера [37] (табл. 1, график 1).

График 1. Сравнительная противоопухолевая активность 2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

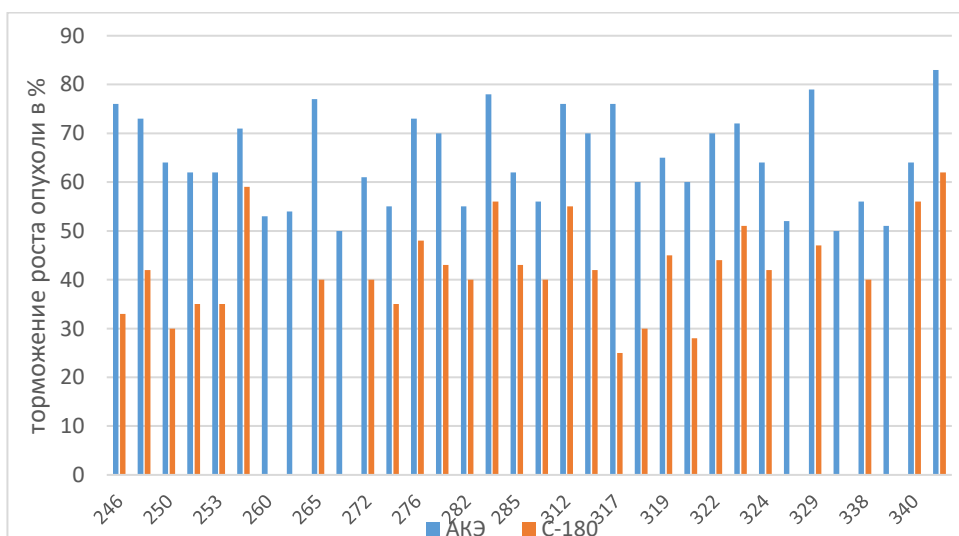


Таблица 1

Данные противоопухолевой активности наиболее активных
2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих
циклоалкановый фрагмент.

Соед. №	n	R	R'	Торможение роста опухоли в %		
				Доза мг/кг	АКЭ	С-180
246	2	C ₂ H ₅	CH ₃	200	76	33
247	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	150	73	42
250	2	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	200	64	30
251	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	200	62	35
253	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CONH ₂	200	62	35
254	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CONHCH ₂ C ₆ H ₅	200	71	59
260	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	200	53	0
261	2	CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	200	54	0
265	2	CH ₂ CH=CH ₂	кумаринил-3-COCH ₂	200	77	40
271	2	CH ₂ CH=CH ₂	3-CF ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	200	50	0
272	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₆ H ₅) ₂	200	61	40
275	2	2-фурфурил	CH ₂ CH=CH ₂	250	55	35
276	2	2-фурфурил	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	250	73	48
277	2	2-фурфурил	CH ₂ C≡CN	250	70	43
282	2	2-фурфурил	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	200	55	40
284	2	2-фурфурил	CH ₂ CON(C ₄ H ₉) ₂	200	78	56
285	2	2-фурфурил	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	200	62	43
311	1	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	200	56	40
312	1	C ₂ H ₅	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	250	76	55
316	1	C ₂ H ₅	3-CF ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	250	70	42
317	1	C ₂ H ₅	кумаринил-3-COCH ₂	250	76	25
318	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	250	60	30
319	1	CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	250	65	45
320	1	CH ₂ CH=CH ₂	C ₃ H ₇	250	60	28
322	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ COOEt	250	70	44
323	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	250	72	51
324	1	CH ₂ CH=CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	250	64	42
325	1	CH ₂ CH=CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	250	52	0
329	1	CH ₂ CH=CH ₂	кумаринил-3-COCH ₂	250	79	47
337	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCOCH ₂	180	50	-
338	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ NHCOCH ₂	185	56	40
339	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ NHCOCH ₂	200	51	-
340	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	175	64	56
Метотрексат				2.5	83	62

С целью обнаружения возможной антидепрессивной активности с использованием широко применяемого биохимического метода первичного отбора и изучения антидепрессантов, исследования были проведены в лаборатории психофармакологии ИТОХ (ныне Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения). Определено влияние исследуемых соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах in vitro. За 100% принята интенсивность дезаминирования 5-ОТ в контрольных пробах. Средние значения и стандартные ошибки высчитаны из 3-х опытов. Результаты опытов обработаны методом Стьюдента-Фишера [37] (табл. 2, график 2).

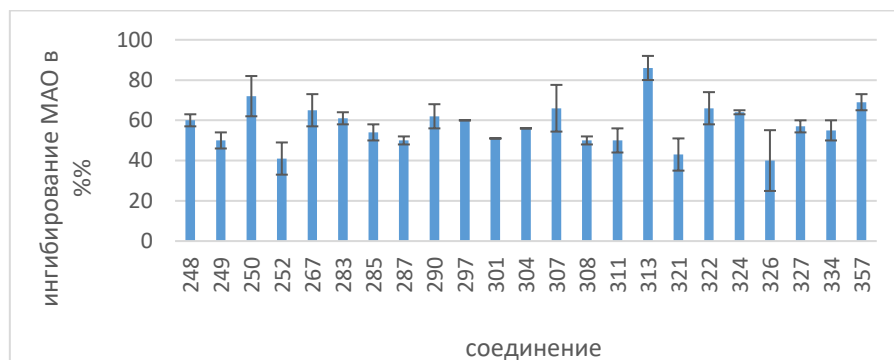


График 2. Сравнительные данные антимоноаминоксидазной активности 2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

Таблица 2.

Данные антимоноаминоксидазной активности наиболее активных 2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

Соедин. №	n	R	R'	Ингиби-ров. MAO в %	Доза (мкмоль/мл)
248	1	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	60±3	5
249	1	C ₂ H ₅	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	50±4	5
250	1	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	72±10	5
252	1	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	41±8	5
267	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₃ H ₇) ₂	65±8	5
283	1	2-фурфурил	CH ₂ CO-пиперидил-1	61±3	5
285	11	2-фурфурил	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	54±4	5
287	1	2-фурфурил	3-CH ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	50±2	5
290	1	2-фурфурил	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	62±6	5
297	2	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	60	5
301	2	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	51	5
304	2	CH ₃	CH ₂ COOEt	56	5
307	2	C ₂ H ₅	CH ₃	66±11.6	5
308	2	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	50±2	5
311	2	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	50±6	5
313	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CON(C ₃ H ₇) ₂	86±6	5
321	2	CH ₂ CH=CH ₂	C ₄ H ₉	43±8	5
322	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ COOEt	66±8	5
324	2	CH ₂ CH=CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	64±1	5
326	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₃ H ₇) ₂	40±15.1	5
327	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₆ H ₅) ₂	57±3	5
334	2	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	55±5	5
357	2	H	CH ₂ C≡CH	69±4	5

2.1. Синтез бензо[*h*]хиназолинов, спироcondensированных с карбоциклами в положении 5, на базе 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

β -Аминонитрилы дигидронафталинового ряда, спиросвязанные в положении 2 с карбоциклами также послужили подходящими исходными веществами для синтеза бензо[*h*]хиназолиновых соединений спироциклического строения. С этой целью нами разработан доступный метод синтеза 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов), исходя из продуктов конденсации динитрила малоновой кислоты с циклогексаном или цикlopентаном. Взаимодействие циклоалкилиденмалононитрилов с бензилмагнийхлоридом происходит исключительно по неопределённой этиленовой связи с образованием соответствующих динитрилов **405**, **406**. Последние при обработке концентрированной серной кислотой превращаются в целевые β -аминонитрилы **407**, **408**, в которых спиросочленены дигидронафталиновые и циклоалкановые циклы [1,2] по схеме 28.

Выявлено, что соединение **406** обладает триболоминесцентными свойствами (люминесценция, возникающая при растирании, раздавливании или раскалывании кристаллических люминофоров). Триболоминесценция вызывается электрическими разрядами, происходящими между образовавшимися наэлектризованными частями кристаллов - свет разряда вызывает фотолуминесценцию кристаллического люминофора.

При бромировании аминонитрилов **407**, **408** в среде ледяной уксусной кислоты получают ярко-красные кристаллы, элементный анализ которых показал наличие четырёх атомов брома. По-видимому, эти соединения представляют из себя дибромиды-пербромиды.

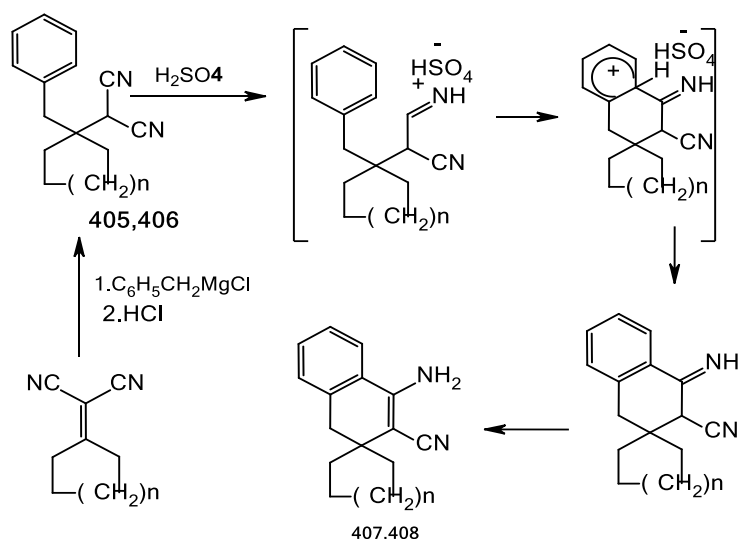


Схема 28. $n=1, 2$

Обработка продуктов реакции 5-10%-ным раствором углекислого калия или аммиака при комнатной температуре приводит к образованию белых кристаллических соединений. Выявлено, что в результате вышеописанных операций в случае аминонитрила **408** образуется 3-бром-4-имино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (**409**), а при бромировании и последующей обработке в аналогичных условиях аминонитрила **407** получается 3-бром-4-оксо-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентан) **410**. По-видимому, при обработке реакционной массы раствором аммиака иминосоединение спироциклопентанового ряда подвергается гидролизу. Для подтверждения этого предположения иминопроизводное **409** было подвергнуто щелочному гидролизу, приведшему к соответствующему кетопроизводному **411** [23,24] по схеме 29.

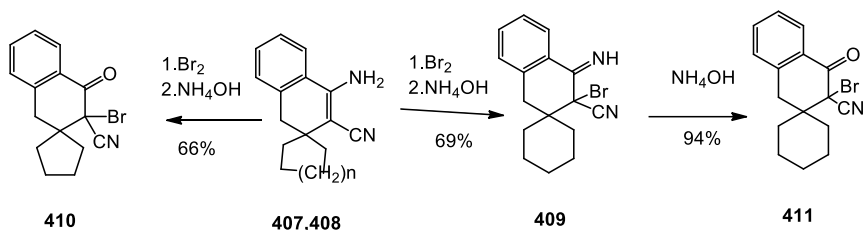


Схема 29. $n=1,2$

Аминонитрилы **407,408** обладают слабовыраженными аминными свойствами. Будучи енаминами, они не реагируют с алкил-, аллил-, пропаргил-, бензилгалогенидами, а в присутствии органических и неорганических кислот легко подвергаются гидролизу с образованием соответствующих кетонитрилов **412** и **413** [25], на основе которых получены новые гетероциклические системы - 3-амино-4,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклоалканы) **414-417** [26] по схеме 30.

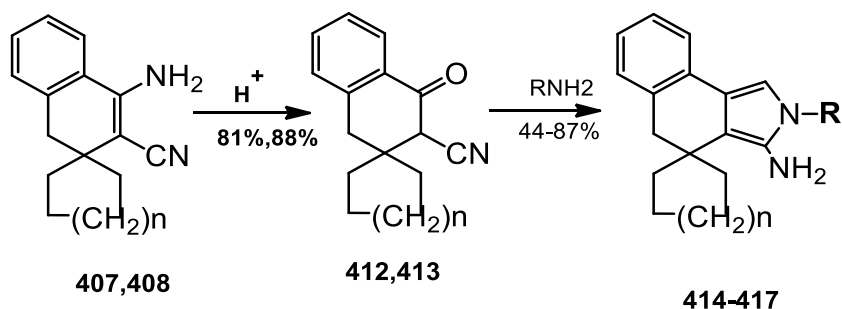


Схема 30. $n=1, 2$; $R=H, C_6H_5$.

Изучено взаимодействие аминонитрилов **407,408** с метил-, фенил- и бензилизотиоцианатами. Установлено, что они не вступают в реакцию даже при кипячении. А с бензоилизотиоцианатом реагируют уже при комнатной температуре с образованием соответствующих тиоуреидо-производных **418,419**. Последние в щелочной среде циклизируются в 4-амино-2-тиоксо-1,2,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**420,421**), которые взаимодействуют с гидразингидратом с образованием соответствующих 4-амино-2-гидразинобензохиназолинов **422,423**, спиросвязанных с цикlopentanовым и циклогексановым циклами. 2-Гидразинопроизводные бензохиназолинов получают также при взаимодействии тиоуреидопроизводных **418,419** с гидразингидратом по схеме 31.

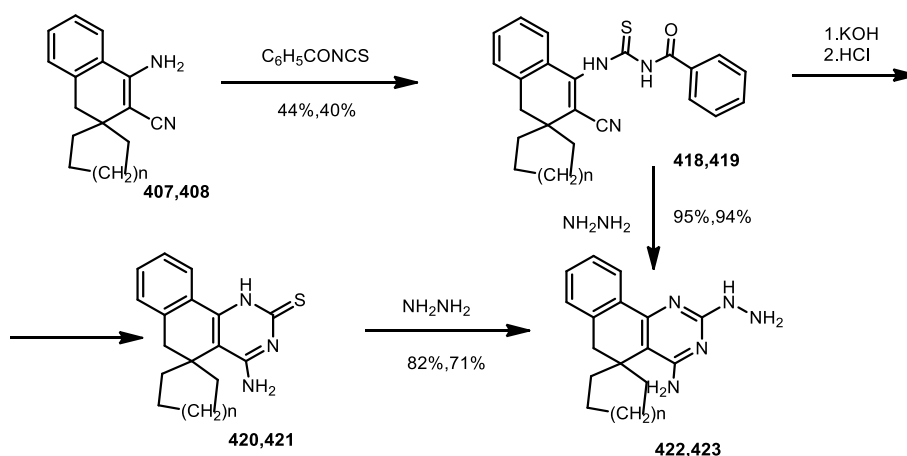


Схема 31. $n=1, 2$

Аминонитрилы **407,408** при кипячении с формамидом в присутствии каталитического количества уксусного ангидрида образуют 4-амино-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **24,425**. Аминогруппа в четвертом положении хиназолинового кольца в этих соединениях очень пассивна и не реагирует даже с хлорангидридами карбоновых кислот [31].

С целью получения бензохиназолинов, спиросвязанных с карбоциклами и содержащих во втором положении различные заместители, нами было изучено взаимодействие аминонитрилов **407,408** с хлорангидридами карбоновых кислот различного строения и найдено, что в случае ацетилхлорида при эквимольном соотношении реагентов выделить моноацилированный продукт не удастся, поскольку образуется трудноразделяющая смесь ди- и моноацилированных аминонитрилов. При соотношении же реагентов 1:2 образуются только дизамещенные продукты **440-443**. В отличие от ацетилхлорида в случае хлорангидрида

хлоруксусной кислоты в зависимости от количества реагента можно выделить как продукты монозамещения **426,433**, так и дизамещения **441-443**. Хлорангидриды пропионовой, масляной, фенилуксусной и бензойных кислот образуют продукты только монозамещения **426-439** [23,24]. Моноацилированные аминонитрилы легко циклизируются в 2-замещённые 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **444-455** при пропускании через их спиртовый раствор хлористого водорода [28,29] по схеме 32.

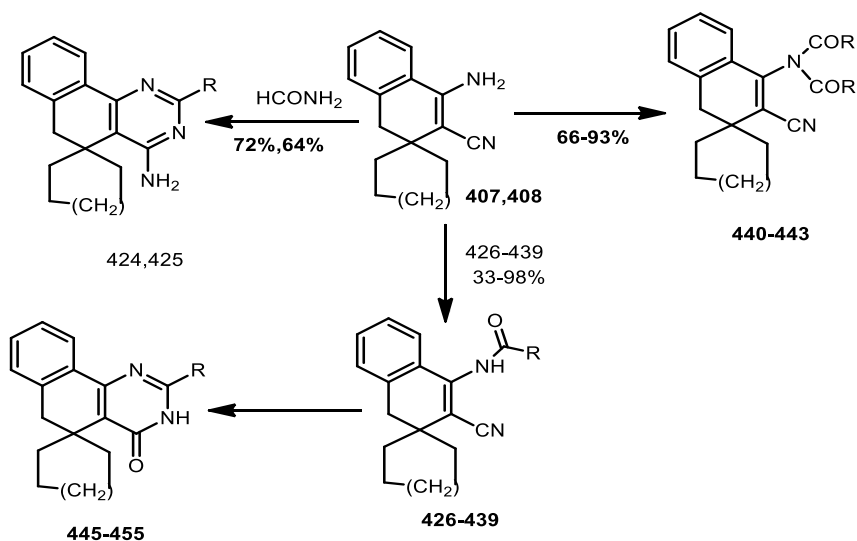


Схема 32. $n=1,2$; $R=CH_3, CH_2Cl, C_2H_5, C_3H_7, C_6H_5, CH_2C_6H_5, 3-CH_3C_6H_4, 4-CH_3C_6H_4$;

При алкилировании 4-оксобензохиназолинов **445-447**, **451-453** метилийодидом в спиртовом растворе едкого кали получены соответствующие 2-замещенные-3-метил-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **456-461**. При взаимодействии 4-оксо-2-фенил-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) с этилийодидом происходит как N-, так и O-алкилирование, причем нам удалось разделить смесь 4-оксо-3-этил-2-фенил-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**464**) и 4-этокси-2-фенил-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**465**) с выходами 27 и 22 %, соответственно. В случае 2-этил- и 2-бензилзамещенных бензохиназолинов согласно ПМР спектрам также происходит N- и O-алкилирование, но в чистом виде выделены только соответствующие N-замещенные производные по схеме 33.

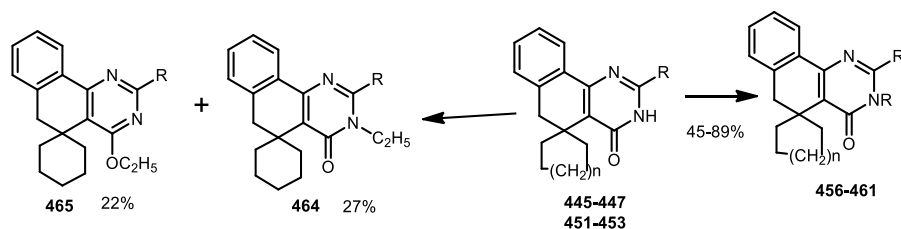


Схема 33. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, C_6H_5, CH_2C_6H_5$, $R'=CH, C_2H_5$;

Для объяснения полученных экспериментальных данных алкилирования 2-замещенных-4-окоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) квантовохимическим полуэмпирическим методом РМ-3 (Parametrization method-3) рассчитаны теплоты образования, заряды на атомах, π -орбитальные плотности на ВЗМО этих соединений и теплоты образования их соответствующих депротонированных форм [30].

Расчет ионов молекул **445-447, 451-453**, образующихся при депротонировании, показал, что наибольший отрицательный заряд, как и следовало ожидать, сосредоточен на атоме кислорода. Таким образом, исходя из расчетов следует, что алкилирование должно приводить к образованию О-алкильного продукта.

Для теоретического рассмотрения возможности изомеризации О-алкилированного продукта в N-алкилированный, были рассчитаны теплоты образования соответствующих О- и N-замещенных аналогов. Оказалось, что теплоты образования N-алкилированных соединений на 6-10 ккал/моль меньше, чем О-алкилированных (табл. 1). Это должно приводить к перегруппировке первоначально образующегося кинетического О-алкилированного продукта в термодинамически стабильный N-алкилированный продукт.

Таблица 1.

Теплоты образования О- и N-алкилированных соединений **445-447, 451-453**.

		445	446	447	451	452	453
Тепл.обр. Ккал/моль	O-Me	-4.1	35.1	31.4	-7.0	38.6	28.7
	N-Me	-12.1	24.0	24.0	-14.4	31.9	19.7
	O-Et	-11.4	29.0	24.6	62.3	59.8	67.8
	N-Et	-20.8	23.8	18.1	54.0	53.3	61.2

Однако в случае этилирования зарядовым контролем нельзя объяснить образование смеси О- и N-этильных продуктов. Как и в случае метилирования, N-этильный продукт термодинамически ста-

бильнее О-этилированного продукта, вследствие чего должен был образоваться только N-изомер. Исходя из этого, следует, что в случае этилирования реализуется орбитальный контроль. Такой вывод основан на том, что уменьшение энергетической щели между ВЗМО донора (в нашем случае это анион бензо[*h*]хиназолинов **445-447**, **451-453** и НСМО акцептора (Me^+ , Et^+) способствует протеканию реакции по пути орбитального контроля.

Расчеты этильного и метильного карбокатионов показали, что НСМО этильного карбокатиона на 1.2 эв ниже по энергии, чем НСМО метильного, что и приводит в случае этилирования к уменьшению энергетической щели, вследствие чего и происходит предпочтительный орбитальный контроль.

Расчет молекулярных орбиталей анионов показал, что наибольшая π -плотность на ВЗМО сосредоточена на атоме азота в положении 1, а на атомах азота в положении 3 и атоме кислорода π -плотности на ВЗМО практически одинаковые. Несмотря на то, что наибольшая π -плотность на ВЗМО сосредоточена на атоме азота N_1 , подход этилйодида к этому положению затруднен вследствие пространственных факторов, создаваемых протоном при атоме C_{10} бензольного кольца бензо[*h*]хиназолина и близлежащим протоном заместителя R по схеме 34.

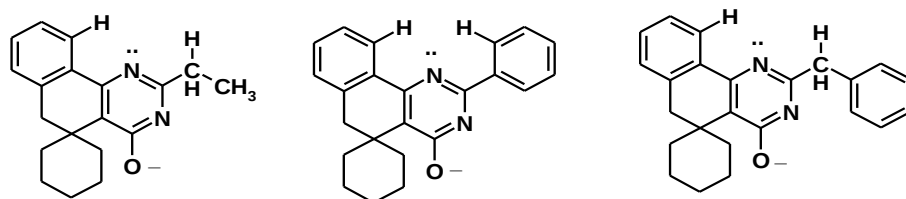


Схема 34

В пользу этого говорит тот факт, что рассчитанные расстояния между неподеленной электронной парой атома азота в положении 1 и протоном при атоме C_{10} бензольного кольца бензо[*h*]хиназолина, а также между неподеленной электронной парой и экранирующим атомом водорода заместителя R равны, соответственно, для $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ - 1.5 Å° и 2.2 Å°; для $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ - 1.5 Å° и 1.5 Å°; для $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ - 1.5 Å° и 2.1 Å°.

Расчет геометрий анионов показал, что во всех случаях экранирующие протоны при $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ лежат по разные стороны плоскости пиримидинового кольца, что также приводит к затруднению подхода этилирующего агента к неподеленной паре электронов атома азота.

Итак, при этилировании происходит орбитально контролируемый процесс, который приводит к образованию смеси О- и N-этилированных

продуктов, так как именно эти положения обладают наибольшей после атома азота N₁ и практически одинаковой π-плотностью на ВЗМО.

Таким образом, использование в качестве алкилирующего агента метилиодида ведет реакцию по пути зарядового (кинетического) контроля и первоначально получается О-метилованный аддукт, который затем в результате перегруппировки преобразуется в термодинамически более устойчивый N-метилованный, использование же этилиодида в качестве алкилирующего агента ведёт реакцию по пути орбитального контроля и объясняет образование смеси алкилированных О- и N-изомеров.

Попытки получить 2-замещенные 4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) взаимодействием соответствующих 4-оксопроизводных с пентасернистым фосфором не увенчались успехом. Перевести 4-оксопроизводные в соответствующие тиоксоаналоги через стадию образования хлоропроизводных с помощью хлорокиси фосфора также не удалось. 4-Хлоропроизводные бензохиназолинов получены взаимодействием 4-оксохиназолинов со смесью пятихлористого фосфора и хлорокиси фосфора в среде толуола. 4-Хлорхиназолины **466-471** взаимодействуют с тиомочевинной, образуя 2-замещенные 4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **472-477** с выходами 84-98%. В отличие от 4-оксобензохиназолинов, при алкилировании которых получают N-алкилпроизводные, 4-тиоксобензо[*h*]хиназолины с алкилйодидами в спиртовом растворе гидроксида калия образуют S-алкилпроизводные **478-483** [31,32] по схеме 35.

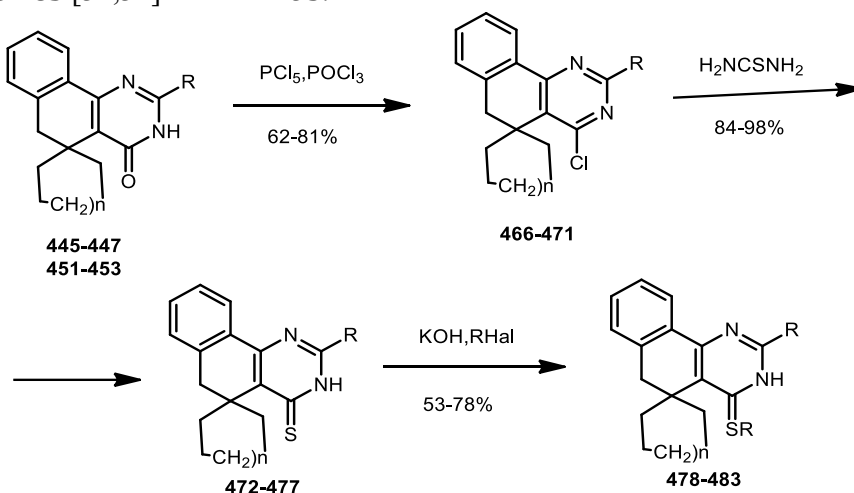


Схема 35. n=1, 2; R=C₂H₅, C₆H₅, CH₂C₆H₅; R'=CH₃, C₂H₅,

Полуэмпирическим квантовохимическим методом РМ-3 были рассчитаны геометрия, заряды на атомах, заселенности на молекулярных

орбиталях, теплоты образования бензо[*h*]хиназолиновых соединений и проведено сопоставление экспериментальных и расчетных данных с использованием результатов расчетов. Дано также квантовохимическое объяснение селективности реакций алкилирования [30].

Расчет теплот образования трех возможных резонансных структур для незамещенного 4-тиоксохиназолина показал, что термодинамически наиболее устойчивой является структура T_2 , находящаяся в тиольной форме по схеме 36.

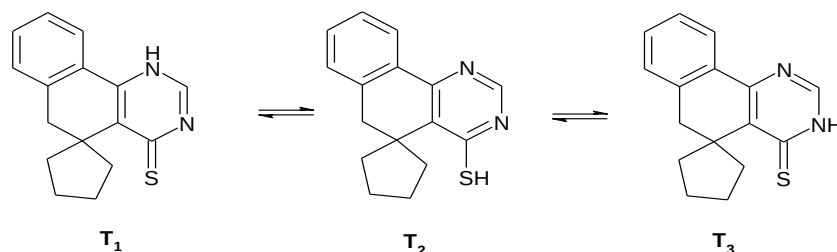


Схема 36. T_1 . T . обр.=79.1 ккал/моль; T_2 . T . обр.=56.0 ккал/моль; T_3 . T . обр.=73.5 ккал/моль

Расчет ионов, образованных при депротонировании молекул **472-474** и **475-477** показал, что и наибольший отрицательный заряд и наибольшая π -орбитальная плотность на ВЗМО сосредоточены на атоме серы. Это означает, что и зарядовый и орбитальный контроль должны привести к одному и тому же результату алкилирования, а, именно, к образованию *S*-алкилированного продукта, что и подтверждается экспериментально.

Дальнейшие исследования показали, что 4-хлорпроизводные бензо[*h*]хиназолинов **466-471** взаимодействуют с пиперидином, морфолином и пирролидином уже при комнатной температуре с образованием продуктов нуклеофильного замещения **484-501**.

2-Фенилзамещенные производные 4-хлор-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) сравнительно неустойчивы и при взаимодействии с аминами частично гидролизуются, вследствие чего соответствующие 4-амино-2-фенил-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) получают со сравнительно низкими выходами.

Для синтеза новых классов спирогетероциклических соединений удобными исходными соединениями могли бы быть 2-замещенные 4-гидразино-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы)

502-507, синтез которых осуществлен нами взаимодействием соответствующих 4-хлорпроизводных с гидразин гидратом [33] по схеме 37.

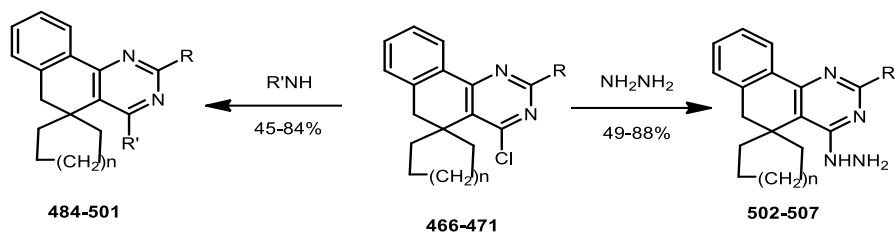


Схема 37. $n=1, 2$; $R=\text{C}_2\text{H}_5$, $R=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; R' =пирролидино, пиперидино, морфолино

Нами исследованы также реакции нуклеофильного замещения 2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **444,450** с участием вторичных аминов, алколюатов и тиолатов, приведшие, соответственно, к образованию 2-аминометилзамещённых 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **508-521**, 2-алкоксиметилзамещённых 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **522-526** и 2-сульфанилметилзамещённых 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **527-531** [31,32] по схеме 38.

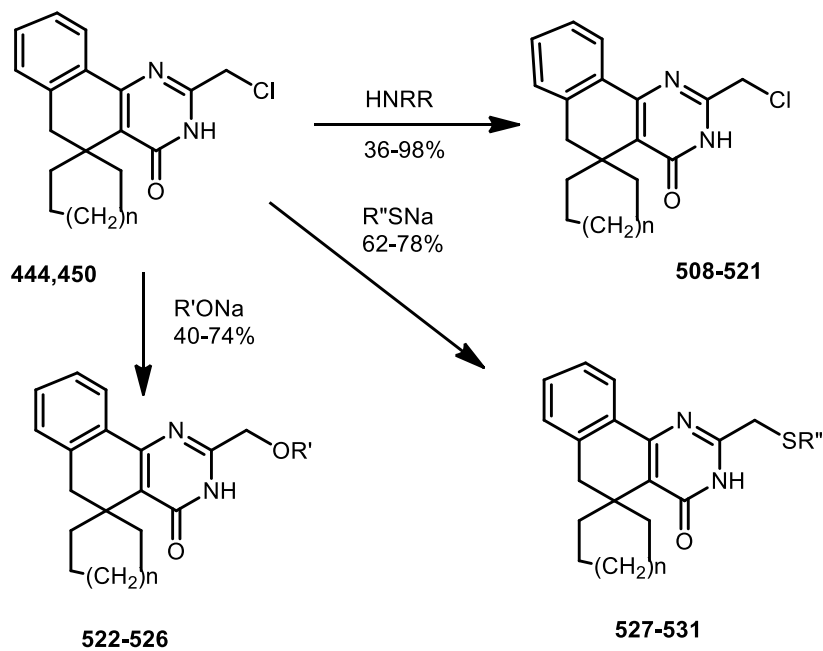


Схема 38. $n=1, 2$; $R=\text{CH}_3$, C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, C_3H_7 , C_4H_9 ; RR =пирролидино, пиперидино, морфолино, азепино; $R'=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_2H_5 , *изо*- C_3H_7 , C_4H_9 ; $R''=\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2COOEt

С целью получения бензохиназолиновых соединений, содержащих во втором положении алкоксипропильные, сульфанилпропильные и аминопропильные заместители, разработан метод синтеза 2-(3-хлорпропил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) (**534,535**). Из аминонитрилов **407,408** конденсацией с хлорангидридом γ -хлормасляной кислоты синтезированы 4-(γ -хлорбутирил)-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) (**532,533**), которые переведены в целевые 2-(3-хлорпропил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**534,535**). Последние в присутствии основания (едкое кали, алкоголят натрия) легко подвергаются циклизации с образованием новых спирогетероциклических систем - 6-оксо-2,3,4,5,7,8-гексагидроспиро(бензо[*h*]пирроло[2,1-*b*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) (**537,538**). С целью синтеза 2-(3-аминопропил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов) (**536**) хлориды **534,535** поставлены в реакцию со вторичными аминами (морфолин, пиперидин, пирролидин), однако выяснилось, что во всех случаях единственным продуктом реакции являются **537,538** пирролобензо[*h*]хиназолины по схеме 39. Реакция протекает в этом направлении даже при комнатной температуре.

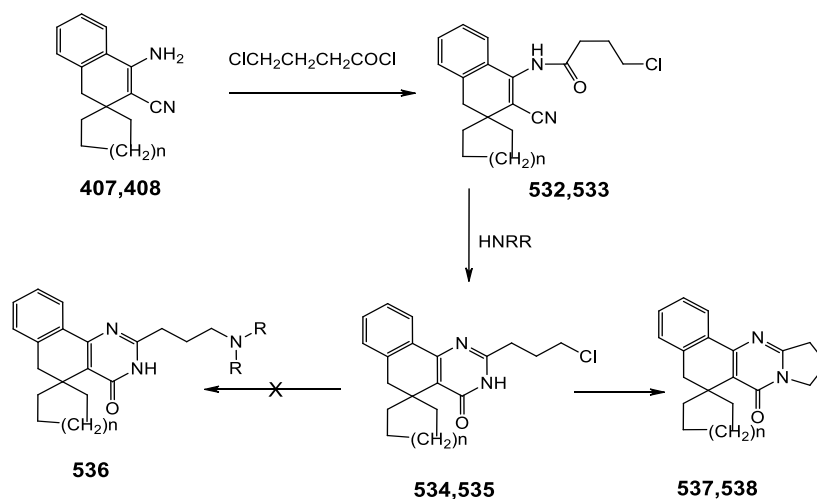


Схема 39. $n=1,2$

Конденсацией 2-замещенных 4-гидразино-5,6-дигидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **502-507** с ортомуравьиным эфиром, нами синтезированы новые гетероциклические системы - 2-замещенные 7,8-дигидроспиро(триазоло[4,3-*c*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканы) **539-544**, а взаимодействие вышеуказанных гидразинов с водным

раствором нитрита натрия в кислой среде приводит к образованию 2-замещенных 7,8-дигидроспиро(тетразоло[4,5-*c*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) **545-550**, которые также являются новыми гетероциклическими системами [33] (схема 40).

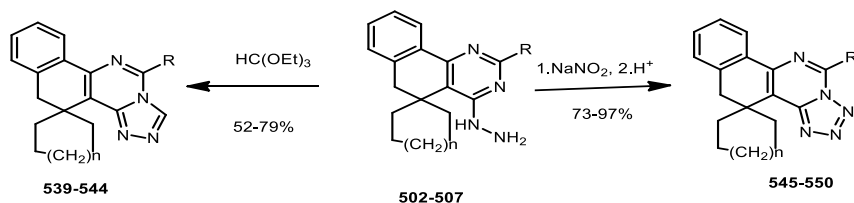


Схема 40. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, C_6H_5, CH_2C_6H_5$;

Конденсация аминонитрилов **407,408** с ортомуравьиным эфиром в присутствии уксусного ангидрида приводит к образованию 4-этоксиметиленимино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов) **551,552**, последние при взаимодействии с гидразидами ароматических и алкоксиароматических кислот в среде диметилформамида образуют триазолы, конденсированные с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *c*, а именно, 4-замещённые 6,7-дигидроспиро(триазоло[2,3-*c*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклоалканы) (**553-578**) со средними выходами, по схеме 41.

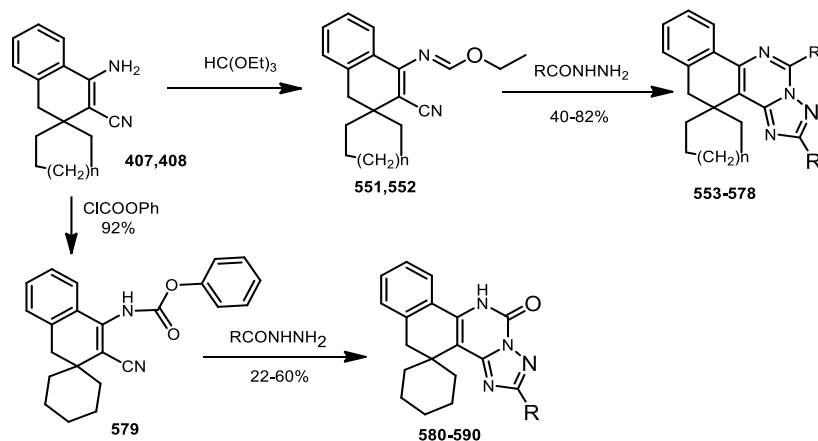


Схема 41. $n=1,2$; $R=4$ -пиридил, C_6H_5 , 2- BrC_6H_4 , 2- $HOOC_6H_4$, 2- ClC_6H_4 , 4- $CH_3OC_6H_4$, 3- $C_2H_5OC_6H_4$, 4- $C_2H_5OC_6H_4$, 3- $C_3H_7OC_6H_4$, 4- $C_3H_7OC_6H_4$, 3-*изо*- $C_3H_7OC_6H_4$, 4-*изо*- $C_3H_7OC_6H_4$, 4- $C_4H_9OC_6H_4$, 4-*изо*- $C_4H_9OC_6H_4$, 4-*изо*- $C_5H_{11}OC_6H_4$, 2- $ClC_6H_4OCH_2$, 2- $CH_3C_6H_4OCH_2$, 3- $CH_3C_6H_4OCH_2$, 2-нафтил- OCH_2

В разработанном нами следующем методе синтеза триазоло[2,3-*c*]хиназолинов аминонитрил **408** провзаимодействовал с фенилхлорформиаом, что привело к образованию карбамата дигидронафталинового ряда, а именно, фенилового эфира 3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан)-4-

карбаминовой кислоты (**579**), а конденсацией последнего с гидразидами ароматических и гетероароматических карбоновых кислот получены 4-замещённые 2-оксо-1,2,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[2,3-с]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклогексаны) **580-590**, по схеме 41.

2.2. Результаты изучения биологических свойств производных бензо[*h*]хиназолинов, синтезированных на базе 4-амино-3-циан-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

Противоопухолевая активность изучена на двух моделях перевиваемых опухолей мышей: асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и Саркоме 180 (С-180) согласно общепринятым методам [34-36]. Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера [37].

В результате изучения противоопухолевой активности синтезированных соединений установлено, что ряд соединений различных групп (**432, 439, 454, 513, 514, 555, 567, 569, 572, 575, 577, 583**) проявляют 40-50 % активность в отношении АКЭ. В условиях эксперимента соединения **408, 573, 578** проявили 56-62 % активность в отношении карциномы Эрлиха (см. график 3).

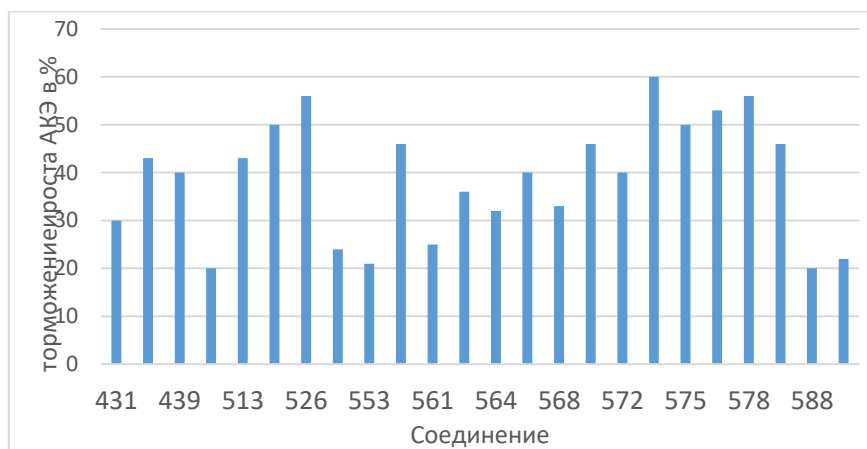


График 3. Противоопухолевая активность различных классов бензо[*h*]хиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

В лаборатории психофармакологии определено влияние исследуемых соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах *in vitro*. В условиях эксперимента соединения **449, 513, 514, 516, 531, 534, 535, 553, 559, 555, 567, 573, 578** ингибировали активность МАО на 45-59 %. Среди исследованных соединений наиболее активными оказались соединения **524, 537, 558, 560, 581**, активность которых составляет 61-73 % (график 4).

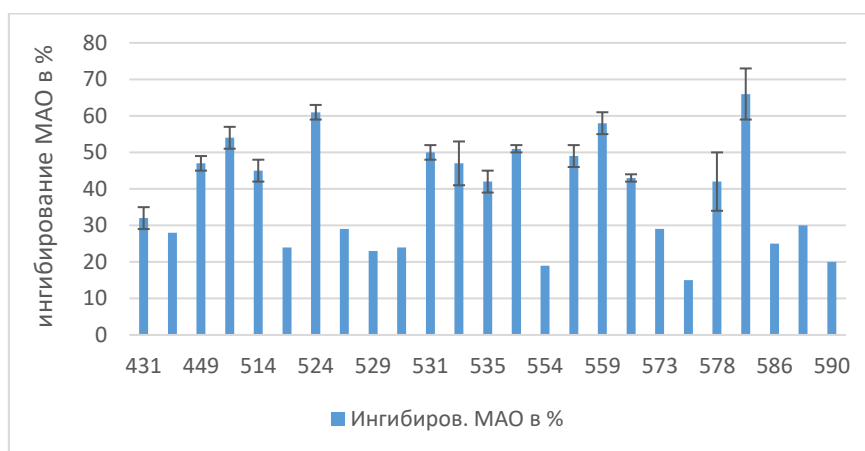


График 4. Анимомоаминоксидазная активность различных классов бензо[h]хиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

Биологические эксперименты выявили ряд соединений, обладающих одновременно противоопухолевыми и антимомоаминоксидазными свойствами (график 5).

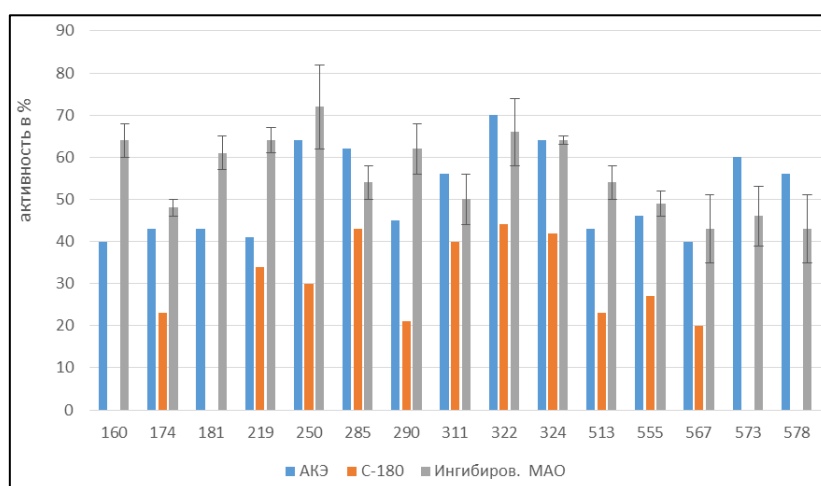


График 5. Соединения, одновременно проявляющие противоопухолевую и антимомоаминоксидазную активности.

Обобщая результаты биологических исследований можно утверждать, что ряд бензо[h]хиназолинов спироциклического строения обладает выраженным противоопухолевым и антимомоаминоксидазным действием в эксперименте. Полученные данные указывают на целесообразность их дальнейшего углубленного исследования, а также продолжения поиска новых эффективных

веществ в данных рядах. Биологические исследования ограничились проведением лишь частичных скрининговых экспериментов, что недостаточно для окончательного решения вопроса о целесообразности их дальнейшего углубленного исследования. Для решения данной задачи необходимо продолжить скрининговые эксперименты, включая в спектр исследований ряд других моделей (опухоли различного гистогенеза) и изучение отобранных соединений на дезаминирование НА и ФЭА.

В случае выявления высокоэффективных и относительно малотоксичных соединений следует установить ряд важнейших параметров, в частности острой токсичности, широты терапевтического действия, оптимальные дозы и режимы их применения (в противоопухолевом аспекте), а также изучить влияние отобранных активных соединений на серотонинэргические структуры и на депрессивные эффекты резерпина и клофелина в опытах *in vivo*. После этого отобранные наиболее активные соединения могут быть предложены для предклинического исследования, с целью возможного их дальнейшего использования в клинической практике.

Полученные нами данные имеют также важное теоретическое значение. В результате изучения связи между химической структурой и биологическим действием бензо[*h*]хиназолинов установлен ряд ценных закономерностей, которые могут быть использованы нами, а также другими исследователями, ведущими поиск новых эффективных антидепрессивных и противоопухолевых веществ в данном ряду.

**5-ՐԴ ԴԻԲԶՈՒՄ ՑԻԿԼՈԱԼԿԱՆՆԵՐԻ ՀԵՏ ՍՊԻՐՈՆԿՆԵՆՍՎԱԾ
ԲԵՆԶՈ[*h*]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
(ԱՎՆԱԴ)**

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ

*Ակնարկային հոդվածում առաջին անգամ համախմբված են և քննարկված գիտական գրականությունում հայտնի 5-րդ դիրքում ցիկլոալկանների հետ սպիրոհամակցված բենզո[*h*]խինազոլինների սինթեզի և կենսաբանական հատկությունների վերաբերյալ հրապարակումները:*

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF BENZO[*h*]QUINAZOLINES
SPIROCONDENSED WITH CARBOCYCLES IN POSITION 5 (REVIEW)**

A. I. MARKOSYAN, S. H. GABRIELIAN

Scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of the NAS RA.
26 Azatutyun ave., Yerevan 0014, RA
Email: ashot@markosyan.am:

Publications on the synthesis and biological properties of benzo[*h*]quinazolines spiroconjugated with cycloalkanes at the 5-position known in the scientific literature are consolidated and discussed for the first time in the review article.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганисян А.Ш., Оганисян М.Г. - Синтез 3-этоксикарбонил(циан)-4-амино-1,2-дигидроspиро(нафталин-2,1'-циклоалканов) // *Арм. хим. ж.*, 1989, т. 42, № 8, с. 527-529.
- [2] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Синтез и превращения 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроspиро(нафталин-2,1'-циклопентана) // *ХТС*, 1998, № 6, с. 820-823.
- [3] Маркосян А.И. - 1-Метил-1-фенил-4-циан-2-оксаspиро[4,5]декан // Труды второй международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов». Москва, 2003, т. 2, с. 305.
- [4] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Некоторые превращения 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроspиро (нафталин-2,1'-циклогексана) // *Хим. ж. Армении*, 2000, т. 53, № 3-4, с. 45-50.
- [5] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Ширханян Л.А. - Синтез производных spиробензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексанов // *ХТС*, 1996, № 4, с. 530-533.
- [6] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Сукасян Р.С. - Синтез 2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроspиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексанов) // *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61, № 3-4, с. 489-495.
- [7] Tamazyan R., Ayvazyan A., Markosyan A., Gabrielyan S. - 1-Benzyl-3-(2-furylmethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrospiro(benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexane)2,4-dione // *Acta Crystallographica, Section E*, 2008, E 64, p. 748.
- [8] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Оганисян А.Ш., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. - Синтез 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроspиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексана) и его взаимодействие с дибромалканами // *ХТС*, 1999, № 1, с. 105-110.
- [9] Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т. - Синтез и противоопухолевая активность производных 2,3-дизамещенных-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроspиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексанов) // *Хим.-фарм. ж.*, 1995, т. 30, № 4, с. 32-34.
- [10] Габриелян С.А., Маркосян А.И. - Некоторые превращения 3-фурфурил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроspиробензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексана). Тезисы докладов 3-ей международной конференции «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие Гетероциклы». Черногоровка, 2006, т. 2, с. 80.
- [11] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Синтез 2,3-дизамещенных-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроspиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентанов) // *ХТС*, 2000, № 5, с. 663-667.
- [12] Маркосян А.И. - Синтез и превращения 3-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроspиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексана) // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, № 1, с. 107-114.
- [13] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Карапетян К.В. - Синтез 2-алкилтиозамещенных-4-оксо-3-циклогексил-3,4,5,6-тетрагидроspиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклоалканов). *Хим. ж. Армении*, 2000, т. 53, № 1-2, с. 74-80.
- [14] Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А. - Синтез триазолов и тетразолов, конденсированных со spиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентаном) // *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, № 3, с. 79-86.
- [15] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Синтез триазолов и тетразолов, конденсированных со spиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексаном) // *ХТС*, 2000, № 3, с. 396-401.
- [16] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Алексанян М.С., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. - Синтез и строение 2-метил-6-оксо-7,8-дигидроspиро(бензо[h]триазоло[3,4-b]хиназолин-7,1'-циклопентана) // *ХТС*, 2000, № 5, с. 658-662.
- [17] Маркосян А.И., Габриелян С.А. - Синтез и свойства 3-арил-4-оксобензо[h]хиназолинов, spироконденсированных с карбоциклами // Материалы 1-ой международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов», Москва, 2001, т. 2, с.198.

- [18] *Маркосян А.И.* - Расщепление 2-гидразинобензо[*h*]хиназолинов // *Хим. жс. Армении*. 2010, т. 63, № 1, с. 133-135.
- [19] *Markosyan A.I.* - Some transformations of 2-hydrazino-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclohexane) // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2019, 2006, №6(1), p. p. 34-38.
- [20] *Markosyan A.I.* Synthesis and biological properties of the spiro(benzo[*h*]triazolo[3,4-*b*]quinazoline-7,1'-cyclopentane) derivatives // *Electronic J. Nat. Sci., NAS RA*, 2019, 2006, № 7(2), p. p. 9-14.
- [21] *Карпетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А.* -Квантово-химическое исследование 2-тиоксо-4-оксоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) в реакциях алкилирования // *ХТС*, 1999, № 11, с. 1531-1536.
- [22] *Markosyan A.I.* - Synthesis and structure of 4-carboxy-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydrospiro(benzo[*h*]thiazolidino[2,3-*b*]quinazoline-7,1'-cyclohexane) // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2019, 2006, №6(1), p. p. 39-42.
- [23] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С.* - Синтез и некоторые психотропные свойства производных 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентана) // *Хим.-фарм. жс.*, 1991, т. 25, № 8, с. 26-28.
- [24] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганисян М.Г., Сукасян Р.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* - Синтез и биологические свойства производных 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексанов) // *Хим.-фарм. жс.*, 1991, т. 25, № 6, с. 18-21.
- [25] А.С. 1785238 (СССР). *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С.* - 4-оксо-3-циано-1,2,3,4-тетрагидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексаны) в качестве исходных продуктов для синтеза производных 4,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклоалканов).
- [26] А.С. 1786797 (СССР). *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С.* - Производные 4,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклоалканов), обладающие антидепрессивной активностью.
- [27] А.С. 1672728 (СССР). *Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* - 4-Амино-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан), обладающий противоопухолевой активностью.
- [28] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А.* Синтез производных 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов // *Химия гетероциклических соединений*, 1992, № 5, с. 658-661.
- [29] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Григорян Р.Т.* - Синтез производных 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов). *Арм. хим. жс.*, 1992, т. 45, № 3-4, с. 208-211.
- [30] *Карпетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А.* - Квантово-химическое изучение 2-замещенных-4-оксо и 4-тиоксо-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) в реакциях алкилирования // *Химия гетероциклических соединений*, 1998, № 8, с. 1118-1124.
- [31] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А.* - Синтез и свойства 2-замещенных-4-хлор-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) // *Арм. хим. жс.*, 1992, т. 45, № 3-4, с. 211-216.
- [32] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганисян М.О., Джагацян И.А., Асрян А.Б., Зигильян С.Г.* - Синтез и психотропная активность триазолов тетразолов, конденсированных со спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканами) // *Хим.-фарм. жс.*, 1996, т. 30, № 8, с. 10-13.
- [33] *Першин Г.Н.* - Методы экспериментальной химиотерапии // *Медгиз*, М, 1971.
- [34] *Софьян З.П., Сыркин А.Б. и др.* - Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США // *Медицина*, М, 1980.
- [35] *Стефанова А.В.* - Доклинические исследования лекарственных средств (Методические рекомендации) // Киев, 2002.
- [36] *Беленьский М.П.* - Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Л., 1963.

**SYNTHESIS OF 1,3-DIAZAADAMANTANES CONTAINING A PYRIDINE
RING AND STUDY OF THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES**

**K. A. GEVORKYAN, *M. V. GALSTYAN, J. M. BUNIATYAN,
R. E. MURADYAN and A. D. HARUTYUNYAN**

The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical
Chemistry NAS of the Republic of Armenia
26 Azatutyun str., 0014, Yerevan, Armenia
*E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Received 23.02.2024

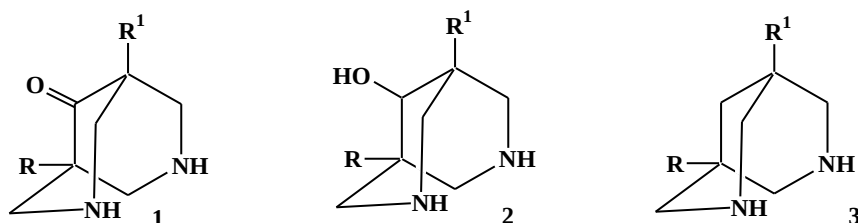
In search of new biologically active compounds among 1,3-diazaadamantanes, we previously synthesized new compounds containing indole, isatin, quinoline, and pyrazole derivatives in the 2-nd position of the adamantane ring. Biological studies of the synthesized compounds were carried out. Among them were compounds with antioxidant activity [1-3]. In medical practice, drugs containing a pyridine ring are widely used: Tubazid, Ftavazide, Nicotine, Cordiamin [4].

Ref. 7, chem. 2.

Key words: 1,3-diazaadamantanes, pyridine aldehydes, malondialdehyde, antioxidant activity

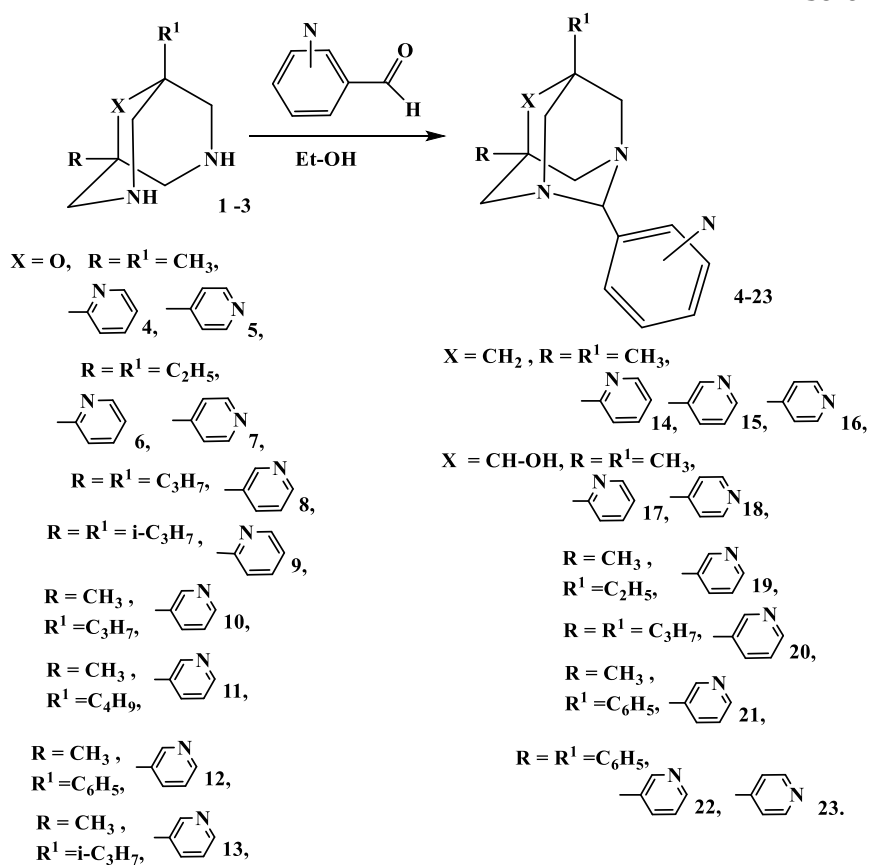
This work is devoted to the synthesis and study of the antioxidant activity of pyridine-containing 5,7-dialkyl, diaryl-, alkyl-, aryl-1,3-diazaadamantanes. To achieve the goal, the following starting bicyclononanes were synthesized.

Scheme 1



Boiling 1,5-(dialkyl-,methylphenyl)-9-oxo, 1,5-(dialkyl-,diphenyl)-9-hydroxy, 9-methylene-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with o -, m-, p-pyridyl aldehydes in ethanol gave 2-substituted 1,3-diazaadamantanes **4-23**.

Scheme 2



The structure of the synthesized compounds was confirmed by data from elemental analysis, IR, 1H and ^{13}C NMR spectra.

The study of the antioxidant activity of the compounds was carried out in homogenates of rat brain tissue weighing 170-180 g. After light ether anesthesia, the brain was separated, washed with physiological solution, and a 10% homogenate was prepared on ice using Tris-HCl buffer (pH-7.4). The level of lipid peroxides was determined in a non-enzymatic peroxidation system based on the yield of the final product, malondialdehyde (MDA) [5-7].

According to the data obtained, the most pronounced antioxidant effect was found in 6-hydroxy-1,5-diphenyl-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (**22**) at a concentration of 10^{-3} M, under the influence of which inhibition of the oxidation process is noted in the form of a decrease in the amount of MDA by 30% ($P < 0.05$) compared to the control. A weakly pronounced effect at the same concentration was found for the compounds 5-methyl-7-phenyl-6-oxo-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (**12**), and 6-hydroxy-5,7-diphenyl-2-(4'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (**29**), which is 23%. Thus, weak antioxidant activity was detected in such compounds of the studied series, containing a hydroxyl group in the structure, which may have some inhibitory effect on the process of lipid oxidation [5].

Experimental part

IR spectra were recorded in vaseline oil on a Nicolet Avatar 330 FT-IR spectrophotometer; ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury-300 instrument (300 MHz) in DMSO- d_6 /CCl $_4$, 1/3, internal standard TMS. The progress of the reaction and the purity of the substances were monitored by TLC on "Silufol UV-254" plates in propanol-water systems, 7:3. Melting points were determined on a "Boetius" apparatus.

General procedure for obtaining compounds 4-23. To an alcohol solution of 10 mmol 1,5-dialkyl-, diphenyl-, 1-methyl-5-phenyl-, 9-oxo-, 9-hydroxy-, 9-methylene-3,7-diazabicyclo-/3,3,1 /nonane, add 10 mmol of pyridylaldehyde in 20 ml of ethanol (TLC control). The reaction mixture is boiled for 5-8 hours. Then cooled, if there is a precipitate, filtered and washed with cold alcohol.

5,7-Dimethyl-6-oxo-2-(2'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (4). Yield 1.9 g (74%), R_f 0.65, m.p. 211-212 °C (hexane). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3088 (C=N); 1710 (C=O). ^1H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl $_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.68 (3H, s, CH $_3$); 0.91 (3H, s, CH $_3$); 2.76 (2H, br.d., J = 13.4, NCH $_2$); 3.19 (2H, dt, J = 13.1, 1.5, NCH $_2$); 3.30 (2H, ddt, J = 13.4, 3.3, 1.5, NCH $_2$); 3.50 (2H, ddt, J = 13.1, 3.2, 1.5, NCH $_2$); 5.14 (1H, s, NCHN); 7.24 (1H, br.dd, J = 7.7, 4.5, H-Py.); 7.64 (1H, br.d., J = 7.8, H-Py.); 7.74 (1H, td, J = 7.7, 1.9, H-Py.); 8.59 (1H, br.d., J = 4.8, H-Py.). Found, % C 70.10, N 8.95, N 16.40. C $_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$; Calculated, % C 70.03; H 8.88; N 16.35.

5,7-Dimethyl-6-oxo-2-(4'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (5). Yield 1.9 g 75%, R_f 0.66, m.p. 218-219 °C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3080 (C=N); 1710 (C=O). ^1H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl $_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.62 (3H, s, CH $_3$); 0.90 (3H, s,

CH₃); 2.78 (1H); 2.80 (2H, s, NCH₂); 3.18 (2H, dk, $J = 13.5, 1.5$, NCH₂); 3.22 (2H, dt, $J = 13.1, 1.5$, NCH₂); 3.50 (2H, dd, $J = 13.1, 1.5$, NCH₂); 5.12 (1H, s, NCHN); 7.51 (2H, d, $J = 5.9$, H-Py.); 8.78 (2H, d, $J = 5.9$, H-Py). Found, % C 70.10, N 8.92, N 16.40. C₁₅H₁₉N₃O; Calculated, % C 70.03; H 8.88; N 16.35.

5,7-Diethyl-6-oxo-2-(2'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (6). Yield 2.0 g (71%), R_f 0.67, m.p. 152-153 °C (hexane). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3078 (C=N); 1710 (C=O). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (J , Hz): 0.72 (3H, dd, $J = 7.4, 5.9$ CH₂CH₃); 0.94 (3H, dd, $J = 7.4, 5.8$, CH₂CH₃); 1.2 (2H, ddd, $J = 7.1, 5.9, 3.4$, CH₂CH₃); 1.40 (2H, ddd, $J = 7.1, 5.8, 3.4$, CH₂CH₃); 2.78 (2H, br.d, $J = 13.5$, NCH₂); 3.18 (2H, w.d., $J = 13.5$, NCH₂); 3.3 (2H, w.d., $J = 13.5$, NCH₂); 3.48 (2H, b.d., NCH₂); 5.1 (1H, s, NCHN); 7.25 (1H, dd, $J = 7.1, 5.9$, CH-Py.); 7.42 (1H, d, $J = 7.1$, CH-Py.); 7.58 (1H, dd, $J = 7.1, 5.8$, CH-Py.); 8.52 (1H, d, $J = 5.9$, CH-Py.). Found, % C 71.62, N 8.12, N 14.78. C₁₇H₂₃N₃O; Calculated, % C 71.57; N 8.07; N 14.73.

5,7-Diethyl-6-oxo-2-(4'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (7). Yield 2.1 g (73%), R_f 0.63, m.p. 144-145 °C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3070 (C=N); 1702 (C=O). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (J , Hz): 0.72 (3H, dd, $J = 7.4, 5.9$ CH₂CH₃); 0.90 (3H, dd, $J = 7.1, 5.9$, CH₂CH₃); 1.18 (2H, ddd, $J = 7.1, 5.9, 3.4$, CH₂CH₃); 1.42 (2H, ddd, $J = 7.1, 5.9, 3.4$, CH₂CH₃); 2.81 (2H, dd, $J = 7.1, 5.9$, NCH₂); 3.08 (2H, w.d., $J = 12.5$, NCH₂); 3.20 (2H, d, $J = 7.1$, NCH₂); 3.42 (2H, w.d., $J = 12.5$, NCH₂); 5.10 (1H, s, NCHN); 7.45 (2H, d, $J = 5.9$, CH-Py.); 8.58 (2H, d, $J = 5.9$, CH-Py.). Found, % C 71.62, N 8.12, N 14.78. C₁₇H₂₃N₃O; Calculated, % C 71.57; N 8.07; N 14.73.

5,7-Dipropyl-6-oxo-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (8). Yield 2.3 g (74%), R_f 0.57, m.p. 151-152 °C (hexane) IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3070 (C=N); 1706 (C=O). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (J , Hz): 0.65-0.82 (4H, m), 1.02-2.01 (6H, m) and 1.45 (4H, br.s 2×C₃H₇); 2.65 (2H, br.d, $J = 13.0$); 2.74 (1H, sh. s); 3.08 (1H, sh. s, NCH₂); 3.18 (2H, br.d, $J = 13.1$, NCH₂); 3.52 (2H, br.d, $J = 13.0$, NCH₂); 5.18 (1H, s, NCHN); 7.28 (1H, dd, $J = 7.9, 4.7$, H-Py); 7.82 (1H, br.d, $J = 12.5$, CH-Py); 8.46 (1H, br.d, $J = 7.9$, CH-Py); 8.76 (1H, br.s, CH-Py). ¹³C NMR spectrum (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 13.8 (CH₃); 14.3 (CH₃); 14.5 (CH₂); 14.7 (CH₂); 32.0 (C); 31.6 (C); 35.6 (CH₂); 35.8 (CH₂); 50.5 (CH₂); 54.2 (CH₂); 58.8 (CH₂); 8.01(NCHN); 121.(CH); 121.9 (CH); 135.3 (CH); 148.0 (CH); 158.0 (CH); 208 (CO). Found, % C 72.80, N 8.68, N 13.35. C₁₉H₂₇N₃O; Calculated, % C 72.84; H 8.62; N 13.41.

5,7-Diisopropyl-6-oxo-2-(2'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (9). Yield 2.3 g (75%), R_f 0.40, m.p. 190-192 °C (ethanol). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3175 (C=N); 1710 (C=O). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (J , Hz): 0.75 (6H, d, $J = 7.0$, 2×CH₃); 0.98 (6H, d, $J = 6.9$, 2×CH₃); 1.68 (1H, sp, $J = 6.9$, CH); 1.98 (1H, sp, $J = 6.9$, CH); 2.79 (1H, br.d, $J = 12.9$, NCH₂); 3.20 (2H, br.d, $J = 12.8$, NCH₂); 3.40 (2H, br.d, $J = 12.7$, NCH₂); 3.58 (2H, br.d, $J = 12.7$, NCH₂); 5.06 (1H, s, NCHN); 7.21 (1H, dd, $J = 8.1, 7.0$, CH-Py); 7.62 (1H, d, $J = 7.0$, CH-Py); 7.7 (1H, dd, $J = 7.0, 8.1$,

CH-Py); 8.6 (1H, d, $J = 5.6$, CH-Py). Found, % C 72.90, N 8.69, N 13.47. $C_{19}H_{27}N_3O$; Calculated, % C 72.84; H 8.62; N 13.41.

5-Methyl-7-propyl-6-oxo-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (10).

Mixture of isomers 40/60%. Yield 2.1 g (73%), R_f 0.73, m.p. 124-125 °C (hexane). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3170 (C=N); 1706 (C=O). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.67 (1.8H, s) and 0.90 (1.2H, s, CH_3); 0.82 (1.2H, t, $J = 6.6$) and 0.94-0.99 (1.8H, m, $CH_3(CH_2)_2$); 1.05-1.15 (1.2H, m) and 1.32-1.38 (2.8H, m $2 \times (CH_2)_2CH_3$); 2.74-2.84 (2H, m), 3.10-3.25 (4H, m) and 3.46-3.56 (2H, m, $2 \times N(CH_2)_2$); 5.20 (0.6H, s) and 5.21 (0.4H, s, NCHN); 7.32 (1H, ddd, $J = 7.9, 4.7, 0.8$, H-5Py); 7.85-7.89 (1H, m, H-4Py); 8.47 (1H, ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.8$, H-6Py); 8.73 (1H, ddd, $J = 2.2, 1.6, 0.8$, H-2Py). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 14.4 and 14.6 (CH_3); 15.3 and 15.6 (CH_2); 15.5 and 15.8 (CH_3); 32.7 and 33.1 (CH_2); 44.9 and 45.2 (C); 47.2 and 47.6 (C); 57.0 and 58.7 ($N(CH_2)_2$); 64.6 and 66.4 ($N(CH_2)_2$); 76.4 and 76.5 (NCH); 122.6 (CH, Py); 132.7 (C, Py); 133.9 (CH, Py); 147.9 (CH, Py); 148.3 (CH, Py); 209.5 (CO). Found, % C 71.63, N 8.13, N 14.78. $C_{17}H_{23}N_3O$; Calculated, % C 71.57; N 8.07; N 14.73.

5-Methyl-7-butyl-6-oxo-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (11).

Mixture of isomers 50/50%. Yield 2.3 g (75%), R_f 0.68, m.p. 141-142 °C (hexane:benzene 2:1). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3078 (C=N); 1710 (C=O). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.67 (1.5H, s) and 0.90 (1.5H, s, CH_3); 0.84 (1.5H, t, $J = 7.1$) and 0.95 (1.5H, t, $J = 7.1$, $CH_3CH_2CH_2CH_2$); 1.08-1.39 (6H, m $3 \times CH_3(CH_2)_3$); 2.74-2.84 (2H, m), 3.10-3.26 (4H, m) and 3.46-3.55 (2H, m, $2 \times N(CH_2)_2$); 5.20 (0.5H, s) and 5.21 (0.5H, s, NCHN); 7.32 (1H, br.dd, $J = 7.9, 4.8$, H-5Py); 7.85-7.90 (1H, m, H-4Py); 8.46-8.49 (1H, m, H-6Py); 8.73 (1H, ddd, $J = 2.2, 1.2, 0.8$, H-2Py). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 13.4 and 13.5 (CH_3); 15.5 and 15.8 (CH_3); 22.8 and 23.0 (CH_2); 24.1 and 24.5 (CH_2); 30.1 and 30.5 (CH_2); 44.9 and 45.2 (C); 47.1 and 47.5 (C); 57.1 and 58.7 ($N(CH_2)_2$); 64.7 and 66.4 ($N(CH_2)_2$); 76.51 and 76.55 (NCHN); 122.6 (CH, Py); 132.72 (C, Py); 139.9 (CH, Py); 147.9 (CH, Py); 148.3 (CH, Py); 209.5 (CO). Found, % C 72.28, N 8.42, N 14.10. $C_{18}H_{25}N_3O$; Calculated, % C 72.24; H 8.36; N 14.04.

5-Methyl-7-phenyl-6-oxo-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (12).

Yield 2.2 g (71%), R_f 0.62, m.p. 175-176 °C (ethanol). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3088 (C=N); 1710 (C=O); 1600 (Arom). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.98 (3H, s, CH_3); 3.43 (2H, br.d, $J = 12.6$); 3.48 (4H) and 36.3 (2H, br. d, $J = 12.6, 4 \times CH_2$); 5.32 (1H, br. s, NCHN); 6.99-7.04 (2H, m) and 7.12-7.26 (3H, m, fen); 7.30 (1H, ddd, $J = 7.9, 4.7, 1.0$, 5-CHPy); 7.91 (1H, br.d, $J = 4.7$, 6-CHPy); 8.44 (1H, br.d, $J = 4.7$, 4CH-Py); 8.77 (1H, br. s, 2-CHPy). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 19.7 and 20.1 (CH_3); 30.4 and 30.8 (NCH_2); 36.5 and 36.7 (NCH_2); 47.7 (C); 49.7 (C); 55.7 and 56.2 (NCH_2); 56.5 and 56.6 (NCH_2); 58.5 (C); 64.8 and 64.9 (C); 77.1 and 77.4 (NCHN); 122.4 (CH); 125.0 and 125.1 (CH); 125.2 and 125.4 (CH); 127.4 and 127.6 (CN); 133.7 (CH); 133.9 and 134.0 (CH); 147.4 (CH);

148.5 (CH); 148.6 (CH); 210 (CO). Found, % C 72.90, N 8.68, N 13.35. C₁₂H₂₁N₃O; Calculated, % C 72.84; H 8.62; N 13.41.

5-Methyl-7-isopropyl-6-oxo-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (13).

Yield 2.2 g (77%), R_f 0.38, m.p. 250-251 °C (ethanol). IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3170 (C=N); 1710 (C=O). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (*J*, Hz): 0.78 (6H, d, *J* = 6.9, 2×CH₃); 0.86 (3H, s, CH₃); 1.62 (1H, cn, *J* = 6.9, CH-isopr.); 2.84 (2H, d, *J* = 12.8, NCH₂); 3.18 (4H, ddt, *J* = 13.0, 3.2, 1.6, 2× NCH₂); 3.42 (2H, d, *J* = 12.8, NCH₂); 5.15 (1H, br.s, NCHN); 7.28-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, br.d, *J* = 8.0); 8.45 (1H, d, *J* = 6.9); 8.75 (1H, s, CH-Py). Found, % C 71.50, N 8.21, N 14.68. C₁₇H₂₃N₃O; Calculated, % C 71.57; N 8.07; N 14.73.

5,7-Dimethyl-2-(2'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (14).

Yield 1.6 g (68%), R_f 0.42, m.p. 131-132 °C (ethanol). IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3070 (C=N). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (*J*, Hz): 0.48 (3H, with CH₃); 0.72 (3H, s, CH₃); 1.48 (2H, br. s, CH₂); 2.43 (2H, dk, *J* = 13.2, 1.6, NCH₂); 2.87 (1H, br.d, *J* = 13.2, NCH₂); 2.92 (2H, dt, *J* = 13.0, 1.5 NCH₂); 3.09 (2H, dk, *J* = 13.0, 1.5, NCH₂); 4.80 (1H, s, NCHN); 7.15 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.8, 3H-Py); 7.56 (1H, d, *J* = 7.9, 5H-Py); 7.66 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.6, 4H-Py); 8.53 (1H, dd, *J* = 4.8, 2.0, 2H-Py). Found, % C 74.12, N 8.70, N 17.22. C₁₅H₂₁N₃; Calculated, % C 74.07; H 8.64; N 17.28.

5,7-Dimethyl-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (15).

Yield 1.68 g (70%), R_f 0.44, m.p. 125-126 °C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3077 (C=N). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (*J*, Hz): 0.49 (3H, s, CH₃); 0.73 (3H, s, CH₃); 1.5 (2H, br. s, CH₂); 2.47 (2H, dk, *J* = 13.2, 1.3, NCH₂); 2.77 (2H, dk, *J* = 13.2, 1.3, NCH₂); 2.96 (2H, dt, *J* = 12.9, 1.7 NCH₂); 3.11 (2H, dk, *J* = 12.9, 1.3, NCH₂); 4.89 (1H, s, CH); 7.25 (1H, ddd, *J* = 7.9, 4.7, 0.8, 5H-Py); 7.80 (1H, ddd, *J* = 7.9, 3.4, 1.8, 6H-Py); 8.40 (1H, ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.8, 4H-Py); 8.65 (1H, dt, *J* = 3.4, 1.1, 2H-Py). Found, % C 74.13, N 8.71, N 17.21. C₁₅H₂₁N₃; Calculated, % C 74.07; H 8.64; N 17.28.

5,7-Dimethyl-2-(4'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (16).

Yield 1.8 g (75%), R_f 0.43, m.p. 150-151 °C (hexane). IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3077(C=N). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (*J*, Hz): 0.46 (3H, s, CH₃); 0.72 (3H, s, CH₃); 1.46 (2H, s, CH₂); 2.42 (2H, dk, *J* = 13.2, 1.6, NCH₂); 2.78 (2H, d, *J* = 7.1, NCH₂); 2.96 (2H, d, *J* = 7.1, NCH₂); 3.08 (2H, dk, *J* = 13.0, 1.5, NCH₂); 4.80 (1H, s, NCHN); 7.40 (2H, d, *J* = 5.6, CH-Py); 7.48 (1H, d, *J* = 5.9, CH-Py). Found, % C 74.13, N 8.71, N 17.23. C₁₅H₂₁N₃; Calculated, % C 74.07; H 8.64; N 17.28.

6-Hydroxy-5,7-dimethyl-2-(2'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (17).

Yield 1.7 g (66%), R_f 0.54, m.p. 177-178 °C (hexane:DMFA). IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3179 (OH); 3087 (C=N). ¹H NMR spectrum, (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (*J*, Hz): 0.50 (3H, s, CH₃); 0.72 (3H, s, CH₃); 2.71 (2H, dd, *J* = 7.1, 5.9, NCH₂); 2.86 (4H, d, *J* = 12.8, 1.5, NCH₂); 3.18 (2H, dd, *J* = 12.8, 1.3 NCH₂); 3.36 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.3, CH-OH); 4.58 (1H, b.s., CHOH); 4.81 (1H, s, NCHN); 7.18 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.6, 0.8, CH-5Py); 7.58 (1H, dd, *J* = 7.8, 5.1, CH-4Py); 7.64 (1H, ddd, *J* = 7.8, 5.6, 1.3, 2-CHPy); 8.52 (1H, d, *J* = 7.8, CH-3Py). Found, % C 69.56, N 8.15, N 16.27. C₁₅H₂₁N₃O; Calculated, % C 69.50; H 8.10; N 16.21.

6-Hydroxy-5,7-dimethyl-2-(4'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (18). Yield 1.8 g (70%), R_f 0.58, m.p. 184-185 °C (hexane: DMFA). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3180 (OH); 3080 (C=N). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.48 (3H, s, CH_3); 0.64 (3H, s, CH_3); 2.72 (2H, dd, $J = 13.1, 1.5$, NCH_2); 2.88 (4H, d, $J = 13.1, 2 \times NCH_2$); 3.18 (2H, dk, $J = 12.9, 1.3$ NCH_2); 3.40 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$, CH-OH); 4.58 (1H, d, $J = 5.9$, CHOH); 4.78 (1H, s, NCHN); 7.41 (2H, d, $J = 5.9$, CH-Py); 8.46 (2H, d, $J = 5.9$, CH-Py). Found, % C 69.55, N 8.16, O 16.26. $C_{15}H_{21}N_3O$; Calculated, % C 69.50; H 8.10; N 16.21.

6-Hydroxy-5-methyl-7-ethyl-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (19). Yield 1.6 g (64%), R_f 0.48, m.p. 153-154 °C (hexane). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3187 (OH); 3077 (C=N). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.60-0.69 (4H, m CH_2CH_3); 0.72 (3H, s, CH_3); 1.17 (1H, dk, $J = 13.4, 7.2$, CH_2CH_3); 2.41 (1H, br.d, $J = 13.2$); 2.60 (1H, dd, $J = 13.3, 2.9$), 2.72 (1H, d, $J = 2.1$), 2.78 (1H, dd, $J = 11.7, 2.8$); 2.84-2.88 (1H, m); 2.92 (1H, dd, $J = 13.0, 3.0$), 3.09 (1H, dd, $J = 13.0, 2.4$), 3.36 (1H, br.d, $J = 5.3$, OCH); 3.42 (1H, dd, $J = 12.8, 3.0$), 4.45 (1H, d, $J = 5.3$, OH); 4.85 (1H, s, NCHN); 7.23 (1H, ddd, $J = 7.8, 4.6, 0.7$, CH-5Py); 7.79 (1H, br.d, $J = 7.8$, CH-Py); 8.38 (1H, ddd, $J = 4.6, 1.8, 0.7$, CH-6Py); 8.64 (1H, s, CH-2Py). Found, % C 70.38, N 8.47, O 15.42. $C_{16}H_{23}N_3O$; Calculated, % C 70.32; H 8.42; N 15.38.

6-Hydroxy-5,7-dipropyl-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (20). Yield 2.2 g (72%), R_f 0.73, m.p. 164-165 °C (DMFA). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3187 (OH); 3070 (C=N). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.63-0.81 (4H, m) and 0.89 - 1.45 (10H, m, $2 \times C_3H_7$); 2.52 (2H, br.d, $J = 13.0$), 2.74 (1H, br.d, $J = 12.8$), 2.82 (1H, br.d, $J = 13.2$); 2.89 (1H, br.d, $J = 13.5$); 2.99 (1H, br.dd, $J = 13.1, 2.3$); 3.08 (1H, br.d, $J = 13.1$); 3.33 (2H, dd, $J = 12.8, 2.3$); 3.47 (1H, br.d, $J = 5.2$, OH); 4.32 (1H, d, $J = 5.2$, OCH); 4.74 (1H, s, NCHN); 7.14 (1H, m); 7.55 (1H, m); 7.65 (1H, m); 8.52 (1H, m, H-Py). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 13.9 (CH_2); 14.3 (CH_2); 14.5 (CH_3); 14.7 (CH_3); 31.7 (C); 32.0 (C); 35.6 (CH_2); 35.8 (CH_2); 50.5 (CH_2); 54.7 (CH_2); 62.5 (CH_2); 73.7 (OCN); 80.1 (NCH); 121.0 (CH); 121.9 (CH); 135.3 (CH); 148.0 (CH); 158.4. Found, % C 72.43, N 9.25, O 13.18. $C_{19}H_{29}N_3O$; Calculated, % C 72.38; H 9.20; N 13.13.

6-Hydroxy-5-methyl-7-phenyl-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (21). Yield 2.2 g (70%), R_f 0.68, m.p. 189-190 °C (DMFA). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3245 (OH); 1604 (H-arom); 3088 (C=N). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 0.58 (1.6H, s); 0.80 (1.4H, s, CH_3); 2.80-3.62 (8H, m, $4 \times NCH_2$); 3.78 (1H, br.d., $J = 12.3$, ONSN); 4.40 (1H, wd, $J = 13.5$, OHCH); 4.91 (1H, s, NCHN); 7.02-7.26 (5H, m, N-arom); 7.30 (1H, br.d, $J = 12.5$, CH-Py); 7.91 (1H, br.d, $J = 12.5$, CH-Py); 8.44 (1H, dd, $J = 7.9$, CH-Py); 8.76 (1H, br.s, CH-Py). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 19.7 and 20.1 (CH_3); 30.4 and 30.7 (CH_2N); 36.2 and 36.3 (CH_2N); 47.6 (C); 49.7 (C); 55.7 and 56.2 (NCH_2); 56.5 and 56.6 (NCH_2); 58.5 (C); 64.8 and 64.9 (C); 77.1 and 77.4 (NCHN); 122.4 (CH); 125.0 and 125.1 (CH); 125.2 and 125.4 (CH); 127.4 and 127.6 (CH); 133.7 and 133.8 (CH); 133.9 and 134.0

(CH); 143.4 and 143.6 (CH); 147.4 (CH); 148.5 and 148.6 (CH). Found, % C 74.81, N 6.61, N 13.12. $C_{20}H_{23}N_3O$; Calculated, % C 74.76; H 6.54; N 13.08.

6-Hydroxy-5,7-diphenyl-2-(3'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (22). Yield 2.8 g (75%), R_f 0.71, m.p. 234-235 °C (DMFA). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3179 (OH); 3087 (C=N); 1604 (H-arom). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 3.03 (1H, br.d, $J = 13.6$); 3.12 (1H, br.d, $J = 13.1$); 3.23 (1H, br.d, $J = 13.6$); 3.40 (1H, br.d, $J = 13.2$); 3.52 (1H, br.d, $J = 12.8$); 3.59-3.68 (2H, m) and 4.08 (1H, dd, $J = 12.8$, 2.4, $4 \times NCH_2$); 4.18 (1H, d, $J = 5.8$) and 4.43 (1H, br.d, $J = 5.6$, CHOH); 5.06 (1H, s, NCHN); 7.05-7.24 (6H, m); 7.28-7.35 (2H, m,) and 7.37-7.40 (2H, m, $2 \times C_6H_4$); 7.41 (1H, d, $J = 5.2$, CH-Py); 7.90 (1H, d, $J = 5.8$, CH-Py); 8.40 (1H, d, $J = 5.2$, CH-Py); 8.78 (1H, s, CH-Py). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 36.7 and 36.2 (CH_2); 47.8 (C); 55.8 and 56.3 ($N(CH_2)_2$); 64.4 (NCH_2); 75.8 and 77.2 (NCHN); 121.5 (C-Py); 125.1 (2CH); 125.3 (2CH); 125.4 (2CH); 125.5 (2CH); 127.1 (2CH); 127.6 (2CH); 143.04 (CH-Py); 143.2 (CH-Py); 147.4 (CH-Py); 149.3 (CH-Py). Found, % C 78.17, N 6.83, N 10.98. $C_{25}H_{26}N_3O$; Calculated, % C 78.12; H 6.77; N 10.93.

6-Hydroxy-5,7-diphenyl-2-(4'-pyridyl)-1,3-diazaadamantane (23). Yield 2.81 g (74%), R_f 0.70, m.p. 260-261 °C (DMFA). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3179 (OH); 3087 (C=N); 1604 (H-arom). 1H NMR spectrum, (300 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm, (J , Hz): 3.03 (1H, br.d, $J = 13.6$); 3.12 (1H, br.d, $J = 13.1$); 3.23 (1H, br.d, $J = 13.6$); 3.40 (1H, br.d, $J = 13.2$); 3.52 (1H, br.d, $J = 12.8$); 3.59-3.68 (2H, m) and 4.08 (1H, dd, $J = 12.8$, 2.4, $4 \times NCH_2$); 4.19 (1H, d, $J = 5.6$) and 4.43 (1H, br.d, $J = 5.6$, CHOH); 4.99 (1H, s, NCHN); 7.04-7.24 (6H, m); 7.28-7.35 (2H, m,) and 7.37-7.43 (2H, m, $2 \times C_6H_5$); 7.54 (2H, br.d, $J = 5.2$) and 8.50 (2H, br.d, $J = 5.2$, CH-Py). ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 36.7 and 36.2 (NCH_2); 47.9 (C); 55.9 and 56.3 ($N(CH_2)_2$); 64.5 (CH_2N); 75.8 and 77.2 (NCHN); 121.5 (CH); 125.1 (2CH); 125.4 (2CH); 125.5 (2CH); 127.5 (2CH); 127.6 (2CH); 143.04 (CH-Py); 143.2 (CH-Py); 147.4 (CH-Py); 149.3 (CH-Py). Found, % C 78.18, N 6.82, N 10.98. $C_{25}H_{25}N_3O$; Calculated, % C 78.12; H 6.77; N 10.93.

ՊԻՐԻԴԻՆԻ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱՌՔՄԻԴԱՆՏԱՑԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՅԱՆ, Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆ,
Թ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ և Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ**

9-Հիդրօքսի-, 9-օքսո-, 9-մեթիլեն-1,5-(դիալկիլ-, մեթիլ-, ֆենիլ-, դիֆենիլ-) 3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/նոնանների և օ-, մ-, պ - պիրիդին ալդեհիդների կոնդենսացմամբ սինթեզվել է 2-պիրիդիլ տեղակալված 1,3-դիազադամանտանների նոր շարք: Ստացված միացությունների հակաօքսիդանտային հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել որ, որոշ միացություններ 10^{-3} կոնցենտրացիայում ցուցաբերում են միջին և թույլ արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն:

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДИН СОДЕРЖАЩИХ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ

К. А. ГЕВОРКЯН, *М. В. ГАЛСТЯН, Ж. М. БУНИАТЯН,
Р. Е. МУРАДЯН и А. Д. АРУТЮНЯН

Научно технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА
Армения 0014, Ереван, пр. Азатутюн, 26
*E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Конденсацией 9-гидрокси-, 9-оксо-, 9-метил-1,5-(диалкил-, метилфенил-, дифенил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с *o*-, *m*-, *n*- пиридилальдегидами синтезирован новый ряд 2-замещенных-1,3-диазаадамантанов. Изучением антибактериальной активности синтезированных соединений установлено, что некоторые соединения этого ряда в концентрации 10^{-3} проявляют среднюю и слабую активность.

REFERENCES

- [1] *Gevorkyan K.A., Arutyunyan A.D., Galstyan M.V., Gasparyan S.P., Buniatyan J.M., Muradyan R.E.* - Synthesis and study of antioxidant activity of some 2-substituted 1,3-diazaadamantanes containing indole fragment. // *Chem J of Arm*, 2021, v 74, № 3-4, p 322.
- [2] *Gevorkyan K.A., Harutyunyan A.D., Galstyan M.V., Avakimyan J.A., Stepanyan G.M., Muradyan R. E. and Gasparyan S. P.* Synthesis and study of the antibacterial activity of some spiro derivatives 1,3-diazaadamantanes containing an isatin fragment// *Chem J. of Arm*, 2019, v. 72, № 3, p. 340.
- [3] *Q.A. Gevorkyan, A.D. Harutyunyan, G.L. Harutyunyan, S.P. Gasparyan, G.G. Danagulyan* - Synthesis of novel pyrazolyl derivatives of 1,3-diazaadamantane // *Chem. Heterocycl. Compounds*, 2017, v. 53 №2, p.p. 192-195.
- [4] *Mashkovsky M.D.* - Medicines // М., Novaya Volna, 2010, p. p. 355-357.
- [5] *Harutyunyan A.V., Dubnina E.E., Zybina N.N.* - Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body // St. Petersburg, 2000, p. p. 91-94.
- [6] *Kazimirov V.K., Moltsev V.I. et al* - Free radical oxidation and antioxidant therapy // М., 2004, p. 160.
- [7] *Severin V.S.* – Biochemistry. Textbook for universities// М., 2016, p. 626.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
5,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-2-
ИЛ) ГИДРАЗОНОВ ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА

А. И. МАРКОСЯН, А. С. БАГДАСАРЯН, А. С. АЙВАЗЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН,
М. Ю. ДАНГЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН, А. Г. АРАКЕЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной
академии наук Республики Армения. Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

Поступило 22.04.2024

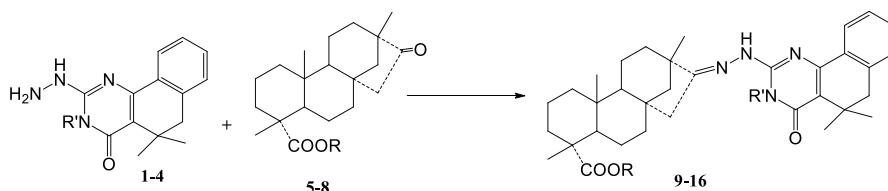
Осуществлена конденсация 5,5-диметил-2-гидразинил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов с кетогруппами дитерпеноида изостевиола и его эфиров, синтезированы соответствующие гидразоны. Изучены противоопухолевые свойства в отношении саркома 180 и антибактериальные свойства синтезированных соединений в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Библ. ссылок 39, табл. 2.

Ключевые слова: бензо[h]хиназолин, конденсация, дитерпеноид, изостевиол, противоопухолевая, антибактериальная активность.

Имеющиеся в литературе сведения и наши предыдущие исследования по синтезу и изучению биологических свойств бензо[h]хиназолиновых соединений различного строения показали, что они обладают противоопухолевыми, антибактериальными, противогрибковыми, противовирусными, психотропными и другими ценными биологическими свойствами [1-19].

Исследования последних лет показали что у изостевиола а также среди его производных обнаружены соединения с цитотоксическими свойствами [20-22], блокаторы ДНК-полимеразы и ДНК - топомеразы [23], соединения с противовирусным [24], антибактериальным [25], антитуберкулезным [26], гипертензивным [27] свойствами, а также с нейропротекторным [28], противогликемическим действием [29,30]; соединения-блокаторы α -глюкозидазы [31,32], антагонисты ангиотензина [33,34] и т.д. В настоящее время в литературе полностью отсутствуют данные о соединениях, включающих в своей структуре одновременно изостевиольный и бензо[*h*]хиназолиновый фрагменты. Целью настоящего исследования является синтез и изучение противоопухолевых и антибактериальных свойств 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил) гидразонов изостевиола и его эфиров, не затрагивая остальных частей молекулы. Для синтеза целевых продуктов 2-гидразино-5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолины (**1-4**) [35-37] конденсированы с (4*R*,6*aR*,9*S*,11*bS*)-4,9,11*b*-триметил-8-оксотетрагидро-6*a*,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислотой (**5**) или её эфирами **6-8**. В результате реакций получены (4*R*,6*aR*,9*S*,11*bS*)-8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11*b*-триметилтетрадекагидро-6*a*,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота или соответствующие эфиры **9-16** по схеме.



1. R=H; **2.** R=C₂H₅; **3.** R=C₃H₇; **4.** R'=metallyl; **5.** R=H; **6.** R=CH₃; **7.** R=C₂H₅; **8.** R=CH₂C₆H₅; **9.** R=R'=H; **10.** R=H, R'=C₂H₅; **11.** R=H, R'=C₃H₇; **12.** R=H, R'=metallyl; **13.** R=CH₃, R'=H; **14.** R=C₂H₅, R'=C₃H₇; **15.** R=C₂H₅, R'=metallyl; **16.** R=CH₂C₆H₅, R'=H

В ИК-спектрах соединений **9-16** наряду с другими характеристическими поглощениями присутствуют также поглощения в области 3340-3419 см^{-1} , что характерно для ОН группы, это означает, что продукты реакции образуются в виде гидратов.

Антибактериальную активность соединений (**1-4**, **9-16**) изучали методом “диффузия в агаре”, при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [38]. В опытах использовали грамположительные штаммы (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Учет

результатов проводили по диаметру (d, мм) зон отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест- культур в термостате при 37 °C. В качестве положительного контроля использовали синтетический препарат фуразолидон. Данные антибактериальной активности приведены в таблице 1.

Таблица1

Антибактериальная активность соединений

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста (в мм)			
	St. aureus 209p	Bac.subtilis	Sh. Flexneri 6858	E. coli 0-55
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	20	20	14	16
4	18	22	18	20
9	12	13	14	13
10	0	12	10	15
11	11	15	17	13
12	16	20	14	15
13	0	13	14	15
14	0	13	16	13
15	20	24	15	17
16	13	13	12	16
Фуразолидон	24	25	24	24

Установлено, что соединения **1** и **2** практически не обладают антибактериальной активностью. В отношении грамположительных штаммов производные **9**, **11** и **16** оказывают слабое (d=11-13 мм), а **3**, **4**, **12** и **15** - выраженное антибактериальное действие (d=18-24 мм). В опытах с грамотрицательными штаммами соединения в основном обладали слабой (d=10-14 мм) или умеренной (d=15-17 мм) активностью. При сравнительной оценке результатов выявлены соединения (**3**, **4**, **12**, **15**) с выраженным антибактериальным действием в отношении отдельных штаммов, близкие к активности контрольного препарата фуразолидона.

Противоопухолевые свойства соединений изучали на модели переносимой опухоли мышей саркоме 180. Терапевтический эффект оценивали по проценту торможению роста опухоли по отношению к контролю [39]. Данные противоопухолевой активности представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Противоопухолевая активность синтезированных соединений в
опытах с саркомой 180**

	Доза, мг/кг	Торможение роста опухоли (%)	P
1	190	30	=0,05
2	185	34	<0,05
3	200	0	
4	190	31	=0,05
9	175	0	
10	190	28	>0,05
11	175	0	
12	150	33	<0,05
13	180	24	>0,05
14	175	18	>0,05
15	170	0	
16	185	35	<0,05

Согласно приведенным в таблице 2 данным, соединения **2**, **12** и **16** обладают слабой противоопухолевой активностью. В использованных дозах они угнетают рост саркомы 180 на 33-35% ($p < 0,05$). Остальные аналоги не проявляют достоверного терапевтического действия или практически лишены активности.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (300 MHz, $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3) и ^{13}C (75 MHz, $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3) зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты - ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель – пары йода.

2-Гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (1) [35].

3-Этил-2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (2) [36].

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (3). В реакционную колбу с обратным холодильником помещали смесь 3.0 г (0.01 моля) 5,5-диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она [37] и 15 мл гидразин гидрата и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали и прибавляли 30 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола и сушили на воздухе. Выход 1.5 г (50%), т. пл. 189-191°C, *R_f* 0.60 (метанол-бензол, 2:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1564; 1600 (C=C аром.), 1624 (C=N), 1654 (C=O), 3200-3300 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H : 0.96 т (3H, J = 7.3, CH₃), 1.29 с (6H, (CH₃)₂), 1.52- 1.68 м (2H, CH₂-CH₃), 2.69 с (2H, 6-CH₂), 3.76-3.86 м (2H, N-CH₂), 4.24 уш. (2H, NH₂), 7.05-7.13 м (1H, аром.), 7.17-7.28 м (2H, аром.), 8.08-8.16 м (1H, аром.), 8.19 уш. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 10.7 (CH₃), 20.0 (CH₂), 26.0 ((CH₃)₂), 32.7 (CH₂), 40.6 (5-CH₂), 44.8 (6-CH₂), 114.4, 124.8 (CH), 125.5 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 132.6, 136.4, 151.2, 153.7, 160.6 (4C=O). Найдено, %: C 68.60; H 7.55; N 18.60. C₁₇H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 68.43; H 7.43; N 18.78.

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (4). Смесь 7.4 г (0.03 моля) этил1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата [15], 50 мл этанола и 3.4 г (0.03 моля) 2-метилаллилзотиоцианата кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, добавляли раствор 3.4 г (0.06 моля) гидроксида калия в 30 мл воды и кипятили ещё 4 ч. Охлаждали и подкисляли 10% соляной кислотой до pH=3.0-3.5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, затем 80 % этанолом. К полученным кристаллам прибавляли 20 мл гидразин гидрата и кипятили с обратным холодильником 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 40 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, затем этанолом и сушили на воздухе. Выход 3.0 г (32%), т. пл. 214-216°C, *R_f* 0.51 (метанол-бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см-1: 1604 (C=C, аром.), 1631 (C=N), 1663 (C=O), 3150-3330 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H : 1.30 с (6H, 5-Me₂), 1.76-1.78 м (3H, CH₃), 2.72 с (2H, 6-CH₂), 4.21 ш.с (2H, NH₂), 4.47-4.51 м (1H, =CH₂), 4.76-4.79 м (1H, =CH₂), 7.08-7.13 м (1H, аром.), 7.20-7.29 м (2H, аром.), 7.8 ш.с (1H, NH), 8.11-8.17 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C : 19.8 (CH₃), 26.1 (5-Me₂), 32.7 (C5), 43.7 (NCH₂), 44.7 (6-CH₂), 109.3 (=CH₂), 114.3, 125.0 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.5, 138.8, 151.6, 153.9, 160.3 (CO). Найдено, %: C 69.79; H 7.02; N 18.21. C₁₈H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.05.

(4R,6aR,9S,11bS)-8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (9). Смесь 2.55 г (0.008 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислоты, 2.05 г (0.008 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он и 20 мл толуола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. К реакционной смеси прибавляли 20 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 3.7 г (83%), т. пл. 185–187°C, *R*_f 0.37 (этилацетат-бензол, 4:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1581; 1607 (C=C аром.), 1650 (C=O амид), 1704 (C=O кислота), 3179 (NH), 3419 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.79–1.00 м (2H, 2CH), 0.87 с (3H, CH₃), 1.02–1.49 м (8H, 8CH), 1.16 с (CH₃), 1.17 с (CH₃), 1.30 с (CH₃), 1.31 с (CH₃), 1.55–1.66 м (3H, 3CH), 1.70 д (1H, J=13.0, 14'-CH), 1.75–1.89 м (3H, 3CH), 1.85 д (1H, J=18.5, 15'-CH), 2.11 д (1H, J=13.0, 14''-CH), 2.70 с (2H, 6'-CH₂), 3.12 д (2H, J=18.5, 15''-CH), 7.06–7.14 м (1H, Ar), 7.17–7.29 м (2H, Ar), 8.03–8.10 м (1H, Ar), 9.45 уш с (1H, 2'-NH), 10.06 шир (1H, 3'-NH), 11.59 шир (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C : 13.2 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.2 (CH₃), 28.5 (CH₃), 32.6, 37.60 (CH₂), 37.63, 38.4 (CH₂), 39.1 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.5, 40.8 (CH₂), 42.8, 44.1 (CH₂), 44.7, 54.3 (CH), 55.5 (CH₂), 56.5 (CH), 116.0, 125.2 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.6, 151.2, 154.5, 160.6 (C=N), 165.4 (C=O), 178.3 (C=O).

Найдено, %: 73.49; Н 7.81; N 9.89. C₃₄H₄₄N₄O₃. Вычислено, %: C 73.35; Н 7.97; N 10.06.

(4R,6aR,9S,11bS)-8-(2-(3-этил-5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (10). Аналогично из 2.55 г (0.008 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислоты, 2.27 г (0.008 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 20 мл толуола получили 3.1 г (66 %) соединения 10, т. пл. >300°C, *R*_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1606 (C=C аром.), 1653 (C=O амид), 1725 (C=O кислота), 3173 (NH), 3342 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.79–0.99 м (2H, 2CH), 0.83 с (3H, CH₃), 1.00–1.52 м (8H, 8CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.23 т (3H, J = 6.9, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.53–1.66 м (3H, 3CH), 1.70 д (1H, J=13.0, 14'-CH), 1.75–1.89 м (3H, 3CH), 1.98 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.09 д (1H, J=13.0, 14''-CH), 2.73 с (2H, 6'-CH₂), 3.06 д (1H, J=18.8, 15''-CH), 3.93–4.07 м (2H, CH₂), 7.21–7.28 м (1H, аром.), 7.29–7.43 м (3H, аром.), 9.56 уш с (1H, NH), 11.60 уш с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C : 11.7 (CH₃), 12.8 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 22.3 (CH₃), 25.8 (CH₃),

26.1 (CH₃), 28.6 (CH₃), 32.2, 34.5 (CH₂), 37.58, 37.62 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.0, 40.8 (CH₂), 42.6, 43.4, 44.8 (CH₂), 54.7 (CH), 55.9 (CH₂), 56.5 (CH), 110.5, 120.0 (CH), 126.2, 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 136.9, 138.9, 148.0, 160.0 (C=N), 173.4 (C=O), 177.9 (C=O). Найдено, %: С 74.05; Н 8.45; N 9.70. С₃₆Н₄₈Н₄О₃. Вычислено, %: 73.94; Н 8.27; N 9.58.

(4R,6aR,9S,E)-8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3-пропил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (11). Аналогично из 1.6 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислоты, 1.49 г (0.005 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 20 мл толуола получили 2.4 г (80%) соединения 11, т. пл. 305-308° С, R_f 0.75 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C аром.), 1652 (C=O амид), 1724 (C=O кислота), 3159 (NH), 3347 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.79-1.00 м (2H, 2CH), 0.83 с (3H, CH₃), 0.96 т (3H, J=7.4, CH₃), 1.01-1.51 м (8H, 8CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.53-1.75 м (5H, 3CH, CH₂-CH₃), 1.71 д (1H, J=13.0, 14'-CH), 1.75-1.90 м (3H, 3CH), 1.96 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.09 д (1H, J=13.0, 14''-CH), 2.73 с (2H, 6'-CH₂), 3.08 д (1H, J=18.8, 15''-CH), 3.82-3.99 м (2H, N-CH₂), 7.19-7.28 м (1H, аром.), 7.28-7.43 м (3H, аром.), 9.52 уш с (1H, NH), 11.61 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 11.2 (CH₃), 12.8 (CH₃), 18.6 (CH₂), 19.7 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 22.3 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.6 (CH₃), 32.2, 37.6 (C*, CH₂), 39.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.0, 40.8 (CH₂), 40.9 (CH₂), 42.7, 43.4, 44.8 (CH₂), 54.7 (CH), 55.9 (CH₂), 56.6 (CH), 110.6, 120.1 (CH), 126.3, 126.5 (CH), 128.3 (CH), 130.1 (CH), 136.9, 138.9, 148.3, 160.3 (C=N), 173.6 (C=N), 178.0 (C=O). Найдено, %: С 74.40; Н 8.26; N 9.55. С₃₇Н₅₀Н₄О₃. Вычислено, %: С 74.21; Н 8.42; N 9.36.

(4R,6aR,9S,E)-8-(2-(5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (12). Смесь 2.23 г (0.007 моля) изостевиола, 2.5 г (0.008 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-металлил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она, 30 мг *n*-толуолсульфоокислоты и 30 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки метанола остаток промывали изопропанолом и сушили на воздухе. Выход 3.2 г (75%), т. пл. 268-270 °С, R_f 0.72 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1612 (C=C аром.), 1655 (C=O амид), 1725 (C=O кислота), 3198 (NH), 3370 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.80-0.99 м (2H, 2CH), 0.82 с (3H, CH₃), 1.00-1.51 м (8H, 8CH), 1.155 с (3H, CH₃), 1.163 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.53-1.65 м (3H, 3CH), 1.69 д (1H, J=13.1, 14'-CH), 1.77 с (3H, CH₃), 1.78-1.92 м (3H, 3CH), 1.93 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.09 д (1H, J=13.1, 14''-CH), 2.74 с (2H, CH₂), 3.07 дд (1H, J=18.8, 3.0, 15''-CH), 4.39-4.60 м (2H, 2CH), 4.79 с (2H, =CH₂), 7.20-7.29 м (1H, аром.), 7.30-7.44 м

(3H, аром.), 9.50 м (1H, NH), 9.94 м (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C : 12.8 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 20.6 (CH₃), 21.3 (CH₂), 22.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.1 (CH₂), 28.6 (CH₃), 32.2, 37.6 (C*, CH₂), 39.3 (CH₂), 39.5 (CH₂), 40.0, 40.8 (CH₂), 42.6, 43.3, 44.1 (CH₂), 44.8 (CH₂), 54.6 (CH), 55.8 (CH₂), 56.5 (CH), 110.4, 110.9(=CH₂), 120.1 (CH), 126.2, 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.3 (CH), 136.9, 139.1, 139.5, 147.9, 160.1 (C=N), 174.2 (C=O), 178.0 (C=O). Найдено, %: C 74.88; H 8.43; N 9.02. C₃₈H₅₀N₄O₃. Вычислено, %: C 74.72; H 8.25; N 9.17.

(4R,6aR,9S,E)-метил8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилат (13). Аналогично из 1.66 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,E)-метил8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилата, 1.28 г (0.005 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 0.9 г (32%) соединения 13, т. пл. 272-273 °C, R_f 0.66 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1121 (C-O-C), 1585; 1616 (C=C аром.), 1647 (C=O амид), 1727 (C=O эфир), 3250 (NH), 3419 (гидрат). Спектр ЯМР ^1H : 0.74 с (3H, CH₃), 0.80-1.02 м (2H, 2CH), 1.02-1.51 м (8H, 8CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.30 (3H, CH₃), 1.32 (3H, CH₃), 1.55-1.90 м (6H, 6CH), 1.71 д (1H, J=13.1, 15'-CH), 1.85 д (1H, J=18.1, 14'-CH), 2.13 д (1H, J=13.1, 15''-CH), 2.71 с (2H, 6'-CH₂), 3.09 д (2H, J=18.1, 14''-CH), 3.62 с (3H, CH₃), 7.06-7.14 м (1H, аром.), 7.17-7.29 м (2H, аром.), 8.02-8.11 м (1H, аром.), 9.45 уш с (1H, NH), 9.96 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 12.8 (CH₃), 18.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.2 (CH₂), 21.8 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.5, 37.3 (CH₂, C*), 38.1 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 40.4, 40.5 (CH₂), 43.0, 44.0, 44.7 (CH₂), 50.4 (CH₃), 54.3 (CH), 55.4 (CH₂), 56.5 (CH), 116.2, 125.1 (CH), 125.5 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 132.5, 136.5, 151.2, 154.3, 160.3 (C=N), 165.3 (C=O), 176.1 (C=O). Найдено, %: C 73.49; H 8.28; N 9.97. C₃₅H₄₆N₄O₃. Вычислено, %: C 73.65; H 8.12; N 9.82.

(4R,6aR,9S,E)-этил8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3-пропил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилат (14). Аналогично из 1.73 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-этил 4,9,11b-триметил-8- оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилата, 1.49 г (0.05 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 2.1 г (67%) соединения 14, т. пл. 177-189 °C, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1110 (C-O-C), 1570; 1607 (C=C аром.), 1660 (C=O амид), 1719 (C=O эфир), 3362 (NH, H₂O гидрат). Спектр ЯМР ^1H : 0.74 с (3H, CH₃), 0.81-0.90 м (1H, CH), 0.90-

1.04 м (1H, CH), 0.96 т (3H, J=7.4, CH₃), 1.04-1.13 м (2H, 2CH), 1.16 с (6H, (CH₃)₂), 1.20-1.51 м (6H, 6CH), 1.27 т (3H, J=7.1, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.53-1.89 м (9H, 7CH, CH₂), 1.95 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.12 д (1H, j=13.2, 14''-CH), 2.73 с (2H, 6'-CH₂), 3.07 дд (1H, J=18.8, 3.0, 15''-CH), 3.81-3.97 м (2H, N-CH₂), 3.99-4.15 м (2H, O-CH₂), 7.22-7.28 м (1H, аром.), 7.30-7.43 м (3H, аром.), 9.49 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 11.1 (CH₃), 12.7 (CH₃), 13.6 (CH₃), 18.3 (CH₂), 19.6 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.2 (CH₂), 22.2 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.2, 37.4 (CH₂), 37.5, 38.92 (CH₂), 39.4 (2CH₂), 39.9, 40.7 (CH₂), 40.9 (CH₂), 42.9, 43.3, 44.7 (CH₂), 54.5 (CH), 55.7 (CH₂), 56.5 (CH), 58.9 (CH₂), 110.5, 120.0 (CH), 126.2, 126.4 (CH), 128.3 (CH), 130.1 (CH), 136.8, 138.8, 148.1, 160.1 (C=N), 173.4 (C=O), 175.4 (C=O). Найдено, %: C 74.89; H 8.63; N 9.10. C₃₉H₅₄N₄O₃. Вычислено, %: C 74.72; H 8.68; N 8.94.

(4R,6aR,9S,E)-этил 8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3-(2-метилаллил)-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклопента[*a*]нафталин-4-карбоксилат (15). Аналогично из 2.425 г (0.007 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-этил 4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклопента[*a*]нафталин-4-карбоксилата 2.17 г (0.007 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-металлил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 4.2 г (95 %) соединения 15, т. пл. 192-194 °C, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1118 (C-O-C), 1570; 1612 (C=C аром.), 1663 (C=O амид), 1718 (C=O эфир), 3419 (NH, H₂O гидрат). Спектр ЯМР ¹H : 0.72 с (3H, CH₃), 0.80-1.52 м (10H, 10CH), 1.16 с (3H, (CH₃)₂), 1.27 т (3H, J=7.0, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.54-1.90 м (7H, 7CH), 1.76 с (3H, CH₃), 1.92 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.12 д (1H, J=13.1, 14''-CH), 2.75 с (2H, 6'-CH₂), 3.04 дд (1H, J=18.8, 3.0, 15''-CH), 4.05 кд (1H, J=7.0, J=3.0, O-CH'-CH₃), 4.09 кд (1H, J=7.0, 3.0, O-CH''-CH₃), 4.43 д (1H, J=14.6, N-CH'), 4.54 д (1H, J=14.6, N-CH''), 4.74-4.80 м (2H, =CH₂), 7.22-7.29 м (1H, аром.), 7.31-7.44 м (3H, аром.), 9.48 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 12.7 (CH₃), 13.6 (CH₃), 18.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 20.4 (CH₃), 21.2 (CH₂), 22.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.2, 37.5 (C*, CH₂), 39.1 (CH₂), 39.4 (2CH₂), 39.9, 40.7 (CH₂), 42.9, 43.2, 44.0 (CH₂), 44.7 (CH₂), 54.5 (CH), 55.7 (CH₂), 56.5 (CH), 58.9 (CH₂), 110.4, 110.7 (CH₂), 120.1 (CH), 126.1, 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 136.9, 139.0, 139.4, 147.8, 160.1 (C=N), 174.0 (C=O), 175.5 (C=O). Найдено, %: C 75.40; H 8.69; N 8.96. C₄₀H₅₄N₄O₃. Вычислено, %: C 75.20; H 8.52; N 8.77.

(4R,6aR,9S,E)-бензил 8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклопента[*a*]нафталин-4-карбоксилат (16). Аналогично из 2.04 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,E)-бензил 8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетра-

декагидро-6а,9-метаноциклогепта[а]нафталин-4-карболсилата, 1.28 г (0.005 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 1.5 г (46 %) соединения 16, т. пл. 196-198 °С, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1112 (C-O-C), 1595; 1616 (C=C аром.), 1637 (C=O амид), 1724 (C=O сл. эфир), 3340 (NH, H₂O гидрат). Спектр ЯМР ¹H : 0.72 с (3H, CH₃), 0.79-0.95 м (1H, CH), 0.95-1.04 м (1H, CH), 1.04-1.34 м (4H, 4CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.20 с (3H, CH₃), 1.31 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 1.35-1.50 м (4H, 4CH), 1.55-1.67 м (3H, 3CH), 1.70 д (1H, J=13.3, 14'-CH), 1.73-1.90 м (3H, CH), 1.87 д (1H, J=18.6, 15'-CH), 2.18 д (1H, J=13.3, 14''-CH), 2.71 с (2H, 6'-CH₂), 3.05 д (1H, J=18.6, 15''-CH), 4.98 д (1H, J=12.5, 18'-CH), 5.16 д (1H, J=12.5, 18''-CH), 7.07-7.15 м (1H, аром.), 7.18-7.40 м (7H, аром.), 8.03-8.11 м (1H, аром.), 9.45 уш с (1H, NH), 9.91 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 13.0 (CH₃), 18.4 (CH₂), 19.8 (CH₂), 21.1 (CH₂), 21.8 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.3 (CH₃), 32.5, 37.3 (CH₂), 37.4, 38.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 40.4, 40.6 (CH₂), 43.1, 44.0, 44.65 (CH₂), 44.7 (CH₂), 54.2 (CH), 55.4 (CH₂), 56.6 (CH), 65.0 (CH₂), 116.2, 125.1 (CH), 125.5 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (2CH), 127.9 (2CH), 128.9 (CH), 132.5, 135.7, 136.5, 151.2, 154.3, 160.3 (C=N), 165.3 (C=O), 175.3 (C=O). Найдено, %: С 76.26; Н 7.94; N 8.85. С₄₁H₅₀N₄O₃. Вычислено, %: С 76.13; Н 7.79; N 8.66.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке РА в рамках научного проекта № 21Т-1D061

ԴԻՏԵՐՊԵՆՈՒԴ ԻԶՈՍՏԵՎԻՈՒԻ 5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍՈ-3,4,5,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈ-ԲԵՆԶՈ[Խ]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-2-ԻԼ)ՀԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱՐԻԵԼՅԱՆ, Մ. ՅՈՒ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Ֆ. Հ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ, Ա. Հ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ

Առաջին անգամ իրականացվել է 5,5-դիմեթիլ-2-հիդրազինիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[h]խինազոլինների կոնդենսումը դիտերպենոիդ իզոստերոլի և նրա էսթերների կետոնային խմբերի հետ, և սինթեզվել են համապատասխան հիդրազոնները: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակառուցքային հատկությունները ուռուցքի սարկոմա 180 մոդելի վրա և հակաբազալ հատկությունները գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 5,5-DIMETHYL-4-OXO-3,4,5,6-TETRAHYDROBENZO[h]QUINAZOLIN-2-YL) HYDRAZONES OF ISOSTEVIOL DITERPENOID

I. MARKOSYAN, A. S. BAGHDASARYAN, A. S. AYVAZYAN, S. H. GABRIELIAN,
M.Yu. DANGYAN, F. H. ARSENYAN, A. G. ARAKELIAN

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

2-Hydrazino-5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolines were condensed with (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-trimethyl-8-oxotetrahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalene-4-carboxylic acid and its methyl, ethyl or benzyl esters. As a result of the reactions, (4R,6aR,9S,11bS)-8-(2-(5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-2-yl)hydrazono)-4,9,11b-trimethyltetradecahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalene-4-carboxylic acid or the corresponding esters. The antibacterial activity of the compounds was studied by the agar diffusion method using gram-positive strains of *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and gram-negative bacilli *Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55, with a bacterial load of 20 million microbial bodies per 1 ml of medium. The drug furazolidone was used as a positive control. In relation to gram-positive strains, 4 compounds showed a pronounced antibacterial effect ($d=18-24\text{ mm}$). In experiments with gram-negative strains, some compounds showed activity close to that of the control drug furazolidone. The antitumor properties of the compounds were studied in a mouse transplantable tumor model, sarcoma 180. The therapeutic effect was assessed by the percentage of tumor growth inhibition relative to the control. According to experimental data, the studied compounds in the doses used have weak antitumor activity and inhibit the growth of sarcoma 180 by 33-35%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. - 10-Dimethylamino Derivatives of Benzo[h]quinoline and Benzo[h]quinazolines: Fluorescent Proton Sponge Analogues with Opposed peri-NMe₂/N= Groups. How to Distinguish between Proton Sponges and Pseudo-Proton Sponges. // *J. Org. Chem.*, 2016, v. 81 (3), p.p. 5574-5587. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
- [2] Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharskii A.F. - Tandem Synthesis of 10-Dimethylaminobenzo[h]quinazolines from 2-Ketimino-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes via Nucleophilic Replacement of the Unactivated Aromatic NMe₂ Group // *Org. Lett.*, 2016, v. 18 (12), p.p. 2872-2875. doi 10.1039/C6RA03323G
- [3] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. - Recyclable task-specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄: Microwave-assisted, efficient one-pot, two-step tandem synthesis of fused thiazolo[2,3-b]quinazolinone and thiazolo[2,3-b]quinazoline derivatives // *Res. Chem. Intermed.*, 2016, v.42, Issue 4, p.p. 3863-3873. doi 10.1007/s11164-015-2249-1

- [4] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. - A new route towards dithienoquinazoline and benzo[f]thieno[3,2-h]quinazoline systems using Pd-catalyzed intramolecular cyclization under microwave irradiation // *ARKIVOC* 2016, (iv), p.p. 204-216. doi 10.3998/ark.5550190.p009.623
- [5] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. - Synthesis of polybenzoquinazolines via an intramolecular dehydration of photocyclization // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, Issue 33, p.p. 5037-5046. doi 10.1016/j.tet.2016.04.080
- [6] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. - Synthesis of 4-phenyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolines and their evaluation as growth inhibitors of carcinoma cells // *RSC Advances*, 2016, v. 22 (6), p.p. 18607-18618. doi 10.1039/C5RA24429C
- [7] Wu. L., Zh. Ch. - Synthesis and antitumor activity evaluation of novel substituted 5H-benzo[i][1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]quinazoline-6,7-diones // *RSC Advances*, 2016, v. 34 (6), p.p. 28755-28562. doi 10.1039/C6RA03323G
- [8] Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. - Virtual Screening for Potential Inhibitors of NS3 Protein of Zika Virus // *Genomics Inform*, 2016, v. 14 (3), p.p. 104-111. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
- [9] Gomha S.M., Abbas E.M. H., Farghaly T. - Antimicrobial Activity of Novel Tetra- and Penta-azaheterocyclic Ring Systems // *J. Het. Chem*, 2017, v. 54, p.p. 610-617. doi 10.1002/jhet.2632
- [10] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. - p-TSA-promoted syntheses of 5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline and indeno[1,2-d] thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogs: molecular modeling and in vitro antitumor activity against hepatocellular carcinoma // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017, v. 11, p.p. 1623-1642. doi 10.2147/DDDT.S136692
- [11] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. - Synthesis and antimicrobial evaluation of some tricyclic substituted benzo[h]quinazolines, benzo[h]quinolines and naphthaleno[d]thiazoles // *J. Adv. Pharm. Res.* 2017, v. 1 (4), p.p. 216-227. doi 10.21608/aprh.2017.4043
- [12] Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U. Raj. V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B, Nath S, Prakash A, Saha S. - 5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazolines ameliorate NDEA-induced hepatocellular carcinogenesis in rats through IL-6 downregulation along with oxidative and metabolic stress reduction // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.p. 2981-2995. doi 10.2147/DDDT.S143075
- [13] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. - Synthesis of acylnaphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines // *Arkivoc*, 2018, p.p. 248-265. doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [14] Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. - Green Chemistry Preparation of thiochromeno[4,3-b]pyran and benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline Derivatives using HSBM Technique over ZnAl₂O₄ Nano-Powders // *Comb. Chem. High Throughput Screening*. 2019, v. 22, Issue 6, p.p. 422-427. doi: 10.2174/1386207322666190617164617
- [15] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А. - Синтез и превращения 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 1, с.с. 110-117.
- [16] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Некоторые превращения 5,5-диметил-2-

- (хлорметил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она // ЖОрХ, 2018, т. 54, с.с. 604-611 [Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 606-613]. doi 10.1134/S1070428018040152
- [17] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронаф-талиа и дигидробензохиназолина // Хим.-фарм. ж., 2019, т. 53, № 1, с.с. 17-24 [Pharm.-Chem. J., 2019, 53 (1), 15-22]. doi 10.1007/s11094-019-01948-7
- [18] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Shirinian V.Z., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M. - Synthesis and biological activity of 5,5-dialkyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2-acetic acid derivatives // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA. 2019, v. 31, № 1, p.p. 3-8.
- [19] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г. - Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещенных 5,5-диметилбензо[h]хиназолин-4(3H)-онов // Хим.-фарм. ж. 2014, т. 47, № 12, с.с. 29-32 [Pharm.-Chem. J., 2014, 47, p.p. 651-654] doi 10.1007/s11094-014-1025-7
- [20] Abdelhalim M.M., Kamel E.M., Rabie S.T., Mohamed N.R. - Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing steroidal heterocycles // Steroids 2011, 76, p.p. 78-84. doi 10.1016/j.steroids.2010.09.001
- [21] Jin C.H., Krishnaiah M., Sreenu D., Subrahmanyam V.B., Rao K.S., Mohan A.V.N., Park C.-Y., Son J.-Y., Sheen Y.Y., Kim D.K. - Synthesis and biological evaluation of 1-substituted-3-(6-methylpyridin-2-yl)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)pyrazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, p.p. 6049-6053. doi 10.1016/j.bmcl.2011.08.064
- [22] Jin C.H., Krishnaiah M., Sreenu D., Rao K.S., Subrahmanyam V.B., Park C.-Y., Son J.-Y., Shee, Y.Y., Kim D.-K. - Synthesis and biological evaluation of 1-substituted-3(5)-(6-methylpyridin-2-yl)-4-(quinolin-6-yl)pyrazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, p.p. 2633-2640. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.008
- [23] Mizushina Y., Akihisa T., Ukiya M., Hamasaki Y., Murakami-Nakai C., Kuriyama I., Takeuchi T., Sugawara F., Yoshida H. - Structural analysis of isosteviol and related compounds as DNA polymerase and DNA topoisomerase inhibitors // Life Sci. 2005, 77, p.p. 2127-2140. doi 10.1016/j.lfs.2005.03.022
- [24] Kobayashi S., Shibukawa K., Hamada Y., Kuruma T., Kawabata A., Masuyama A. - Syntheses of (-)-Tripterifordin and (-)-Neotripterifordin from Stevioside // J. Org. Chem. 2018, 83, p.p. 1606-1613. doi 10.1021/acs.joc.7b02916
- [25] Korochkina M.G., Babaev V.M., Strobukina I.Y. Voloshina A.D., Kulik N.V., Kataev V.E. - Synthesis and antimicrobial activity of several bis-quaternized ammonium derivatives of the diterpenoid isosteviol // Chem. Nat. Compd. 2012, 47, p.p. 914-917. doi 10.1007/s10600-012-0103-x
- [26] David S., Ordway D., Arroz M.J., Costa J., Delgado R. - Activity against Mycobacterium tuberculosis with concomitant induction of cellular immune responses by a tetraaza-macrocyclic with acetate pendant arms // Res. Microbiol. 2001. doi 10.1016/S0923-2508(01)01231-1
- [27] Xu D., Zhan, S., Foster D., Wang J. - The effects of isosteviol against myocardium injury induced by ischaemia-reperfusion in the isolated guinea pig heart // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007, 34, p.p. 488-493. doi 10.1111/j.1440-1681.2007.04599.x
- [28] Hu H., Sun X.O., Tian F., Zhang H., Liu Q., Tan W. - Neuroprotective effects of isosteviol sodium injection on acute focal cerebral ischemia in rats // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. P.p. 1379162. doi 10.1155/2016/1379162.

- [29] *Thomas C.C., Philipson L.H.* - Update on Diabetes Classification // *Med. Clin. North Am.* 2015, 99, p.p. 1–16. doi 10.1016/j.mcna.2014.08.015
- [30] *El-Mesallamy A., Mahmoud S.A., Elazab K.M., Hussein S.A.M., Hussein A.M.* - Attenuation of metabolic dysfunctions in the skeletal muscles of type 1 diabetic rats by *Stevia rebaudiana* extracts, via AMPK upregulation and antioxidant activities // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2018, 17, p.p. 289–297. doi 10.17306/J.AFS.2018.0567
- [31] *Zou M., Yu S.S., Wang K., Zhang D.Y., Wu X.M., Hua W.Y.* - Glycosylation of ent-kaurene derivatives and an evaluation of their cytotoxic activities // *Chin. J. Nat. Med.* 2013. doi 10.1016/S1875-5364(13)60031-X
- [32] *Wu Y., Yang J.H., Dai G.F., Liu C.J., Tian G.Q., Ma W.Y., Tao J.C.* - Stereoselective synthesis of bioactive isosteviol derivatives as alpha-glucosidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, p.p. 1464–1473. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.017
- [33] *Choi W.J., Kim H.J., Lee Y.K., Yang H.S.* - Effects of 5-hydroxytryptamine on rocuronium-induced neuromuscular blockade in the rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation // *Korean J. Anaesthesiol.* 2007, 52, p.p. 438–442. doi 10.1097/00003643-200706001-00467
- [34] *Wong K.L., Wu K.C., So E.C., Wu R.S.C., Cheng T.H.* - The anti-oxidative effect of isosteviol on angiotensin-II-induced reactive oxygen species generation in hypertensive injury of aortic smooth muscle cells // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007, 24, p.p. 125. doi 10.1097/00003643-200706001-00466
- [35] *Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Mkrtchyan D.A., Stepanyan H.M., Avakimyan J.A.* - Synthesis and some conversions of 9-mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazolin-7(11H)-one // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2014, 22(1), p. p. 26-32.
- [36] *Torshirzad N.M.* - Synthesis and conversions of 3-ethyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-one // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2013, 20(1), p. p. 22-25.
- [37] *Маркосян А. И., Багдасарян А.С., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Дангян М.Ю., Аракелян А.Г.* Синтез превращения 5,5-Диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хинозолин-4(1H)-она и антибактериальные свойства полученных соединений. *Хим. ж. Армении*, 2022, №3-4, с. 294-303.
- [38] *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Медицина, 2012, с. 509.
- [39] *З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др.,* Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США, Медицина, Москва (1980).

**ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՄԻԱՑՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՔԵՄՈՍԵԼԵԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՈՐՈՇՈՒՄԸ ՔՎԱՆՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՇՎԱՐԿՆԵՐՈՎ**

Ա. Վ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Զ. Խ. ՊԱՊԱՆՅԱՆ, Ա.Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ

Երևանի պետական համալսարան,
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան 1
E-mail: artyom.petrosyan@edu.ysu.am

Հնդուկված է 01.03.2024

Ուսումնասիրվել է մերկապտոբենզիազոլի և ալրիլոնիտրիլի միջև ընթացող Միքայելի միացման ռեակցիան, որը, համաձայն փորձնական տվյալների, մեծամասամբ ընթանում է N-միացման ուղղությամբ: Քանի որ Պիրսոնի տեսությունը չի բացատրում այդ արդյունքը, իրականացվել են ռեակցիայի մեխանիզմի բոլոր փուլերի համար քվանտաքիմիական հաշվարկներ (Gaussian 09 ծրագրով) ընթացող S- և N- միացումների համար: Կատարվել է ելանյութերի, անցողիկ վիճակների, միջանկյալ արգասիքների և վերջանյութերի երկրաչափական և էներգետիկ պարամետրերի հաշվարկ, ստացված անցումային վիճակների ճշտությամբ հաստատվել է IRC մեթոդով: Պարզվել է, որ S-միացման ժամանակ ստացվող միջանկյալ անիոնն անկայուն է, հետևաբար՝ այդ ռեակցիան ընթանում է սինքրոն եռմոլեկուլային մեխանիզմով: N-միացման ժամանակ ստացվող անիոնը կայուն է, ինչը թույլ է տալիս, որ այդ ռեակցիան ընթանա երկփուլ և երկմոլեկուլային մեխանիզմով: Բացի դրանից, ցույց է տրվել, որ փորձնականորեն ստացվող տվյալները համընկնում են հաշվարկային տվյալների հետ, քանի որ N-միացումը ձեռնտու է և՛ կինետիկորեն, և՛ թերմոդինամիկորեն:

Մանոթ. 11, նկ.7, գծ.3.

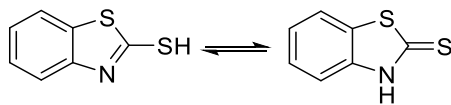
Բանալի բառեր. Միքայելի ռեակցիա, քեմոսելեկտիվություն, քվանտաքիմիական հաշվարկներ:

Նախաբան

Միքայելի միացման ռեակցիան օրգանական սինթեզում կիրառվող դասական ռեակցիաներից է, որը հաճախ օգտագործվում է ածխածին-ածխածին և հետերոատոմ-ածխածին կապերի ստացման համար [1]: Քանի որ որոշ համակարգեր կարող են մի քանի ռեակցիոն կենտրոններով հանդես գալ որպես Միքայելի դոնոր, առաջ է քաշվում այդ ռեակցիաների քեմոսեկտիվության հարցը, և կարևորվում է այնպիսի պայմանների մշակումը, որոնցում կապահովվի ռեակցիաների ընթացքը միայն մեկ ուղղությամբ:

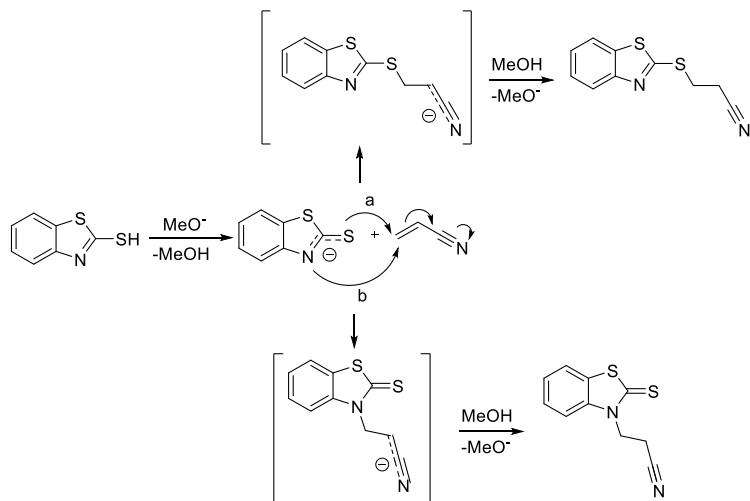
Բենզոթիազոլային օղակը հանդիպում է մի շարք կենսաբանորեն ակտիվ միացություններում, որոնք ցուցաբերում են հակաքաղցկեղային, հակամանրէային, հակաօքսիդանտ և այլ հատկություններ [2-4]: Հաշվի առնելով այս հանգամանքը՝ կարևոր է այդ օղակի վրա տարվող ռեակցիաների համար լավագույն պայմանների մշակումը:

Վերը նշված միացությունների սինթեզի համար լավ ելանյութ է մերկապտոբենզոթիազոլը (ՄԲԹ), որը հանդես է գալիս երկու տաուտոմերային՝ թիոլային և թիոնային ձևերով (գծապատկեր 1):



Գծապատկեր 1. Մերկապտոբենզոթիազոլի տաուտոմերիան

Տաուտոմերիայի առկայությունը ՄԲԹ-ի մոլեկուլում հնարավորություն է տալիս նրան Միքայելի միացման ռեակցիայի մեջ մտնելու երկու ռեակցիոն կենտրոններով՝ ազոտով և ծծմբով (գծապատկեր 2): Գրականության մեջ հաղորդվում է ՄԲԹ-ի և Միքայելի ակցեպտորների միջև ռեակցիայի երկու ուղղություններով ընթացքի մասին՝ S- և N-տեղակալված ածանցյալների ստացմամբ [5,6]:

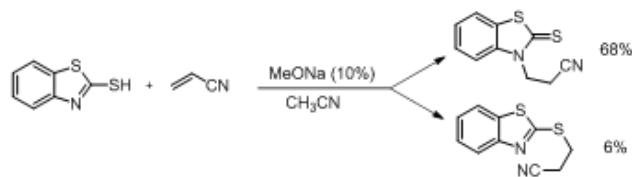


Գծապատկեր 2. N- և S- միացումների մեխանիզմը: a- N-միացում, b- S-միացում

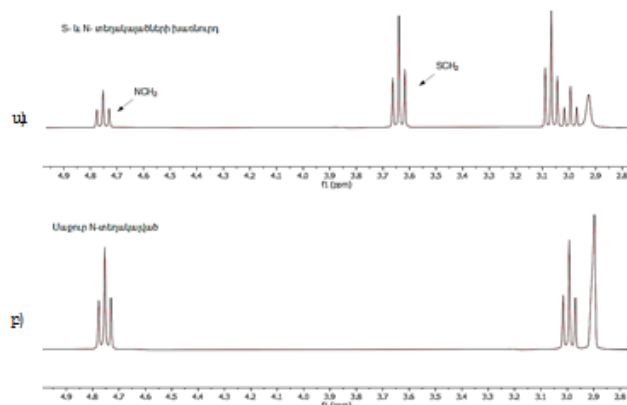
ՄԲԹ-ի և ալիլիլոնիտրիլի միջև ռեակցիան, ըստ Պիրսոնի՝ փափուկ և կոշտ հիմքերի և թթուների տեսություն, պետք է ընթանա ծծմբի ատոմին միացմամբ, քանի որ ալիլիլոնիտրիլի վրա առաջացող մասնակի դրական լիցքավորված ածխածինը, լինելով փափուկ էլեկտրաֆիլ, պետք է փոխազդի փափուկ նուկլեոֆիլի՝ մերկապտո-խմբի հետ: Սակայն փորձնական տվյալները վկայում են հակառակի մասին. ռեակցիան ավելի ընտրողական է ազոտի նկատմամբ [6]: Քանի որ Պիրսոնի տեսությունը չի բացատրում ռեակցիայի նման ընթացքը, որոշվեց իրականացնել այս ռեակցիայի ընթացքի համակարգչային մոդելավորում՝ դրա մեխանիզմի բացահայտման համար:

Արդյունքներ և դրանց քննարկումը

ՄԲԹ-ի և ալիլիլոնիտրիլի փոխազդեցությունն իրականացվել է ացետոնիտրիլի միջավայրում՝ եռման պայմաններում, որպես կատալիզատոր 10 մոլ-% նատրիումի մեթանոլատի 1 մոլ/լ կոնցենտրացիայով լուծույթի ավելացմամբ: Ստացված ռեակցիոն խառնուրդից անջատվել է երկու ֆրակցիա, որոնցից մեկը, ըստ ^1H ՄՄՌ անալիզի տվյալների (նկար 1), պարունակում է N-տեղակալված պրոդուկտ: Մյուս ֆրակցիան պարունակում է S- և N- տեղակալված պրոդուկտների խառնուրդ: Վերահաշվարկից պարզ է, որ ռեակցիան 68% ելքով ընթացել է N-տեղակալման ուղղությամբ, իսկ 6% ելքով՝ S-տեղակալման ուղղությամբ (գծապատկեր 3):



Գծապատկեր 3. S- և N-տեղակալման ռեակցիաներ

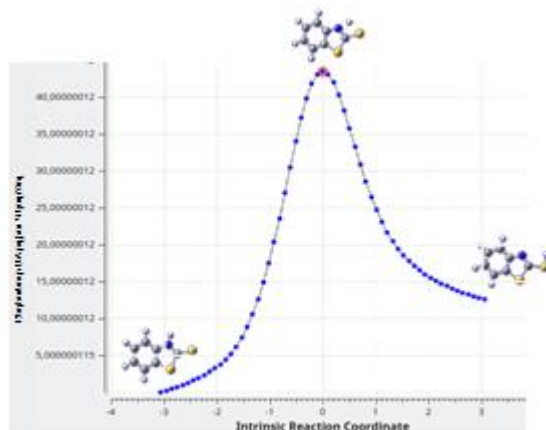


Նկար 1. Հատված ռեակցիոն խառնուրդից անջատված երկու ֆրակցիաների ^1H ՄՄՌ սպեկտրից: ա)- N- և S-միացման պրոդուկտների խառնուրդ, բ)- N-միացման պրոդուկտ

Քվանտաբիմիական հաշվարկներ

Քվանտաբիմիական հաշվարկներն իրականացվել են Gaussian 09 ծրագրային փաթեթի միջոցով [7]: Խտության ֆունկցիոնալի տեսու- թյան (DFT, B3LYP/6-31+G(d)) մեթոդով իրականացվել են ՄՖԹ-ի հնարավոր երկու տառտոմեր ձևերի կառուցվածքների օպտիմալացում և դրանց ընդհանուր էներգիաների (total energy) հաշվարկ ացետոնիտրիլի միջավայրում: Համաձայն հաշվարկի տվյալների՝ ստացված կառուցվածքներից առավել ցածր ընդհանուր էներգիա ունի թիոնային ձևը (էներգիաների տարբերությունը՝ 12.155 կկալ/մոլ): Քանի որ տառտոմերների միջև փոխակերպումը պայմանավորված է ջրածնի ներմուկեկուլային անցումով, ազոտի և ծծմբի ատոմների միջև, գոյություն ունի էներգետիկ պատենշ: էներգետիկ պատենշի էներգիան հաշվելու համար Բերնիի ալգորիթմի [8] միջոցով (G09 opt=ts բանալիով) գտնվել է անցողիկ վիճակին (TS) համապատասխանող կառուցվածքը՝ իր էներգետիկ, երկրաչափական, ինչպես նաև տատանողական հաճախությունների տվյալներով: Անցողիկ վիճակը բնութագրվել է տատանողական հաճախությունների շարքում թվով մեկ բացասական հաճախության

առկայությունը (-1731 սմ^{-1}), որն էլ նկարագրում է ջրածնի անցման մոդը ազոտից ծծմբին:



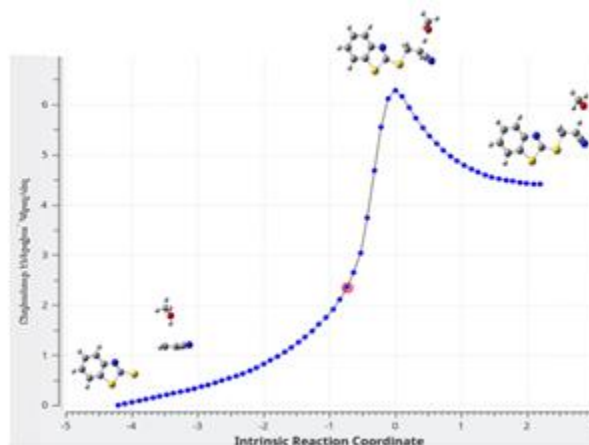
Նկար 2. Ջրածնի անցման IRC կորը

Հրացուցիչ կատարվել է ռեակցիոն կոորդինատի հաշվարկ՝ IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) մեթոդով [9-11], ռեակցիայի ուղիղ և հակադարձ ուղղությունների համար՝ որպես ելակետ ընդունելով անցողիկ վիճակի կառուցվածքը: Հստ IRC հաշվարկի տվյալների՝ ուղիղ և հակադարձ ռեակցիաների արդյունքում առաջանում են ՄԲԹ-ի թիոնային և թիոլային ձևերը (նկար 2), ինչն էլ ապացուցում է գտնված անցումային վիճակի կառուցվածքի ճշմարտացիությունը:

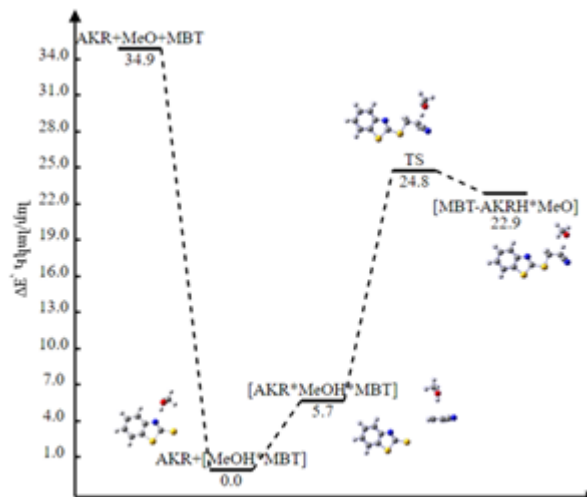
Միջայելի ռեակցիայի առաջին փուլը ՄԲԹ-ից ջրածնի պոկումն է մեթիլատ անիոնով, որի արդյունքում առաջացած ՄԲԹ-ի անիոնը ակրիլոնիտրիլի հետ մտնում է Միջայելի միացման ռեակցիայի մեջ: Անիոնագոյացման ռեակցիայի էնթալպիայի հաշվարկի համար իրականացվել է ացետոնիտրիլի միջավայրում մեթիլատ անիոնի և ՄԲԹ համակարգի երկրաչափության օպտիմալացում: Ստացված տվյալների համաձայն՝ ՄԲԹ-ից պրոտոնի պոկումը էկզոթերմ պրոցես է, որի էնթալպիայի փոփոխությունը -34.86 կկալ/մոլ է:

Ակրիլոնիտրիլի միացումը ՄԲԹ-ի անիոնին կարող է իրականանալ կամ ծծմբի, կամ ազոտի ատոմով: Հաշվարկների արդյունքում ստացված տվյալների համաձայն՝ ծծմբի ատոմին միանալիս ստացվող անիոնն անկայուն է, քանի որ C-S կապով առաջացող անիոնային վիճակը ստացիոնար կետ չէ պոտենցիալ էներգիայի մակերևույթի վրա: Դա անհնար է դարձնում մեթանոլի մոլեկուլից պրոտոնի անցումը ոչ սինքրոն ձևով և վերջանյութի ստացումը: Հնդ որում, երբ որպես պրոտոնի դոնոր հանդես է գալիս մեթանոլը, ռեակցիան ընթանում է հարևան դիրքի ածխածնին պրոտոնի միացմամբ, այլ ոչ

Թե նիտրիլային ազոտին, քանի որ, ի տարբերություն հարևան դիրքի ածխածնի, նիտրիլային խմբի ազոտի և մեթանոլի մոլեկուլի միջև տեղի չի ունենում պրոտոնի անցում: ՄԲԹ-ի անիոնի և ակրիլոնիտրիլի S-միացման և մեթանոլի մոլեկուլից պրոտոնի սինքրոն անցման համար TS հաշվարկով գտնվել է անցումային վիճակ, որի գոյությունը նույնպես հաստատվել է IRC մեթոդով (նկար 3), և դուրս են բերվել դրա երկրաչափական և էներգետիկ պարամետրերը (նկար 4):



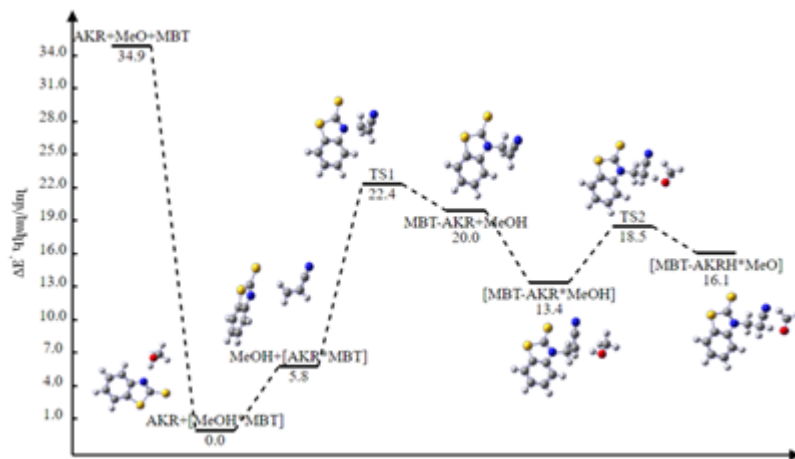
Նկար 3. S-միացման ռեակցիայի IRC կորը



Նկար 4. S-միացման ռեակցիայի էներգետիկ դիագրամը

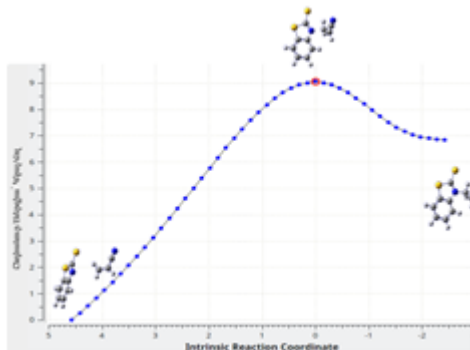
Ի տարբերություն ծծմբի ատոմով միացման՝ ազոտով միացման ժամանակ առաջացող անիոնը կայուն է: Սա նշանակում է, որ ռեակցիան կարող է ընթանալ ոչ թե սինքրոն, այլ երկու փուլով՝

կայուն միջանկյալ անիոնի առաջացում և այնուհետև պրոտոնի փոխանցում:

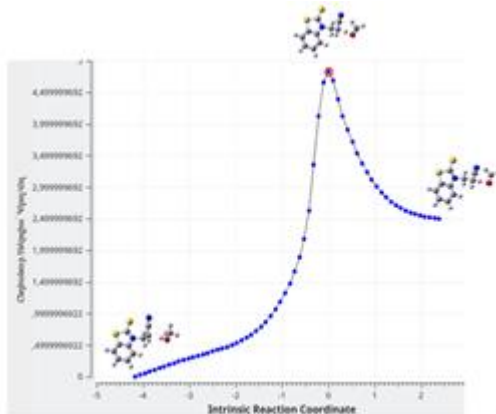


Նկար 5. N-միացման ռեակցիայի էներգետիկ դիագրամը

Այս մեխանիզմի համար նույնպես իրականացվել են հաշվարկներ՝ անցումային վիճակների ստացմամբ (նկար 5), որոնք նույնպես հաստատվել են IRC մեթոդով (նկար 6, 7):



Նկար 6. N-միացման ռեակցիայի առաջին փուլի IRC կորը



Նկար 7. N-միացման ռեակցիայի երկրորդ փուլի IRC կորը

Ստացված հաշվարկային տվյալներից երևում է, որ N-միացման ռեակցիան պետք է ընթանա ավելի արագ, քանի որ վերջինիս ակտիվացման էներգիաները (22.4 և 18.5 կկալ/մոլ ելանյութերի նկատմամբ) ավելի փոքր են, քան S-միացման դեպքում (24.8 կկալ/մոլ): Բացի դրանից, S-միացումը, ըստ ստացված տվյալների, ընթանում է մեկ փուլով և եռմոլեկուլային մեխանիզմով, ինչը փոքրացնում է այդ ռեակցիայի ընթացքի հավանականությունը: N-միացման ռեակցիան ձեռնտու է նաև թերմոդինամիկական տեսանկյունից, քանի որ ստացվող վերջանյութերից ավելի ցածր ընդհանուր էներգիա ունի N-միացման արգասիքը (էներգիաների տարբերությունը՝ 6.77 կկալ/մոլ):

Եզրակացություններ

Մերկապտոբենզիլազոլի և ակրիլոնիտրիլի միջև ընթացող Միքայելի միացման ռեակցիան 10% նատրիումի մեթիլատի ավելացմամբ մեծամասամբ ընթանում է N-միացման ուղղությամբ, ինչը հակասում է Պիրսոնի տեսությանը: Քվանտաքիմիական հաշվարկների տվյալները ցույց են տալիս, որ N-միացումն ավելի ձեռնտու է և՛ կինետիկորեն, և՛ թերմոդինամիկորեն, քանի որ վերջինս ընթանում է երկու փուլով և երկմոլեկուլային մեխանիզմով, և այդ փուլերի ակտիվացման էներգիաներն ավելի ցածր են, քան S-միացման ժամանակ, որն ընթանում է եռմոլեկուլային մեխանիզմով: Բացի սրանից, ստացվող վերջանյութերից ավելի ցածր ընդհանուր էներգիա ունի N-միացման արգասիքը: Ցույց է տրվել, որ երկու ռեակցիաների դեպքում էլ, երբ պրոտոնի դոնորը մեթանոլն է, պրոտոնի միացումն ընթանում է ակրիլոնիտրիլից առաջացած կարբանիոնի վրա, այլ ոչ թե նիտրիլային ազոտի:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО МИХАЭЛЮ С ПОМОЩЬЮ КВАНТОВО – ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

А. В. ПЕТРОСЯН, З. Х. ПАПАНЯН, А. С. ГАЛСТЯН

Изучена реакция присоединения Михаэля меркаптобензтиазола с акрилонитрилом, которая, согласно экспериментальным данным, протекает преимущественно в направлении N-сочетания. Поскольку теория Пирсона не объясняет этот результат, были проведены квантово-химические расчеты всех стадий механизма реакции (с помощью программы Gaussian 09) для протекающих S- и N-присоединений. Проведен расчет геометрических и энергетических параметров исходных материалов, переходных состояний, промежуточных и конечных продуктов, точность полученных переходных состояний подтверждена методом IRC. Установлено, что полученный при S-соединении промежуточный анион нестабилен, поэтому данная реакция протекает по синхронному тримолекулярному механизму. Анион, полученный при N-соединении, стабилен, что позволяет протекать этой реакции двумя стадиями и по бимолекулярному механизму. Кроме того, было показано согласие экспериментальных данных с расчетными, поскольку N-соединение выгодно как кинетически, так и термодинамически.

DETERMINATION OF CHEMOSELECTIVITY OF THE MICHAEL ADDITION REACTION USING QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS

A. V. PETROSYAN, Z.K. PAPANYAN, A. S. GALSTYAN

Yerevan State University, 1 Alek Manukyan str. 0025, Yerevan, RA
E-mail: artyom.petrosyan@edu.y-su.am

The Michael addition reaction of mercaptobenzothiazole with acrylonitrile was studied, which, according to experimental data, proceeds predominantly in the direction of N-addition. Since Pearson's theory does not explain this result, quantum chemical calculations of all stages of the reaction mechanism were performed (using the Gaussian 09 program) for the occurring S- and N-additions. The geometric and energetical parameters of the starting materials, transition states, intermediates and the final products were calculated, the accuracy of the obtained transition states was confirmed by the IRC method. It has been established that the intermediate anion obtained by S-compound is unstable, therefore this reaction proceeds according to a synchronous trimolecular mechanism. The anion obtained from the N-compound is stable, which allows this reaction to proceed in two stages and according to a bimolecular mechanism. In addition, the experimental data were shown to agree with the calculated ones, since the N-addition is favorable both kinetically and thermodynamically.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- [1] *Malkar, R.S., Jadhav, A.L., Yadav, G.D.* - Innovative catalysis in Michael addition reactions for C-X bond formation // *Molecular Catalysis*, 2020, v. 485, p.110814.
- [2] *Azam, M.A.; Suresh B.* - Biological Activities of 2-Mercaptobenzothiazole Derivatives: A // *Review. Sci. Pharm.* 2012, v. 80, p. p. 789-824.
- [3] *Singh M., Singh S.K., Gangwar M., Nath G., Singh, S.K.* - Design, synthesis and mode of action of some benzothiazole derivatives bearing an amide moiety as antibacterial agents // *RSC Adv.*, 2014, v. 4(36), p.p. 19013–19023.
- [4] *Greco M.N., Hageman W.E., Powell E.T., Tighe, J.J., Persico, F.J.* - Benzothiazole hydroxy ureas as inhibitors of 5-lipoxygenase: use of the hydroxyurea moiety as a replacement for hydroxamic acid // *J. Med. Chem.*, 1992, v. 35(17), p. 3180–3183.
- [5] *Zhi-Ying Gong, Cheng-Li Yang, Wan-Li Lin, Dan Wang, Jie Ma, Zhi-Bing Dong* - Michael Addition Reaction of Benzothiazol-2-thiol/Benoxazol-2-thiol with α , β -Unsaturated Esters: Chemoselective Construction of C–S and C–N Bonds // *ChemSelect*, 2023, v.8(13), e202300552.
- [6] *Anan'eva, K. V., Rozhkova, N. K.* - Benzazolin-2-thiones in the michael reaction. 2. Reaction of benzothiazolin- and benzoxazolin-2-thiones with acrylonitrile, acrylamide, and methyl acrylate in the presence of basic catalysts. // *Chem.Heterocycle. Compd.*, 1986, v. 22(5), p.564–567.
- [7] *Frisch M.J.; Trucks G.W.; Schlegel H.B.; Scuseria G.E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani G.; Barone V.; Mennucci B.; Petersson G.A.; Nakatsuji H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao O.; Nakai H.; Vreven T.; Montgomery J.A. Jr.; Peralta J.E.; Ogliaro F.; Bearpark M.; Heyd J.J.; Brothers E.; Kudin K.N.; Staroverov V.N.; Kobayashi R.; Normand J.; Raghavachari K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene M.; Knox J.E.; Cross J.B.; Bakken V.; Adamo C.; Jaramillo J.; Gomperts R.; Stratmann R.E.; Yazyev O.; Austin A.J.; Cammi R.; Pomelli C.; Ochterski J.W.; Martin R.L.; Morokuma K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J.* - Gaussian 09, Revision E.01 // *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2009.
- [8] *Schlegel H.B.* - Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures // *J. Comp. Chem.*, 1982, v. 3, p.p. 214-218.
- [9] *Hratchian, H.P., Schlegel, H.B.* - Accurate reaction paths using a Hessian based predictor-corrector integrator // *J. Chem. Phys.*, 2004, v. 120, p.p. 9918-9924.
- [10] *Hratchian H.P., Schlegel H.B.* - In *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years* // *Dykstra Ed.C.E., Frenking G., Kim K.S., Scuseria G.* // Elsevier, Amsterdam, 2005, p.p. 195-249.
- [11] *Hratchian H.P., Schlegel H.B.* - Using Hessian updating to increase the efficiency of a Hessian based predictor-corrector reaction path following method // *J. Chem. Theory and Comput.*, 2005, v. 1, p.p. 61-69.

**5-ԻՋՈՐՈՒԹԻԼ-4-ՊՐՈՊԻԼ-2,4-ԴԻՀԻԴՐՈ-ՅH-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈՆԻ
ՖՐԱԳՄԵՆՏԱՅԻԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ
ESI-MS/MS ՄԵԹՈԴՈՎ**

Ա. Վ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ^Ա, Ա. Մ. ԴԱՎԻՏՅԱՆ^Բ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ

Մերևանի պետական համալսարան,
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան 1
ԲՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,
0040, Երևան, Ազատության 26.
E-mail: artyom.petrosyan@edu.ysu.am

Հանդուրժված է 01.03.2024

Կատարվել է 5-իզոբութիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ESI-MS/MS մեթոդով ֆրագմենտացիայի ուսումնասիրություն 5, 15, 25, 35 Վ լարման տակ: Ցույց է տրվել, որ N-պրոպիլ կապը հեշտությամբ ճեղքվում է նույնիսկ 5 Վ լարման տակ՝ պրոպիլենի անջատմամբ, իսկ տրիազոլային օղակ-ծծումը կապը բավականաչափ ամուր է և սկսում է ճեղքվել 25 Վ լարումից: Տվյալ միացության համար ցույց են տրվել նաև տրիազոլային օղակի ճեղքմամբ ընթացող ֆրագմենտացիայի և վերախմբավորման այլ ուղիներ:

Ծանոթ. 8, նկ.1, գծ. 1.

Բանալի բառեր. մաս սպեկտրասկոպիա, պիրազոլ, ֆրագմենտացիայի համակարգչային հետազոտում, հաշվողական քիմիա:

Նախաբան

1,2,4-տրիազոլների մի շարք ածանցյալներ ցուցաբերում են հակավիրուսային, հակաբակտերիալ, հակաքաղցկեղային, հակասնկային և այլ հատկություններ [1], այդ պատճառով դրանց ածանցյալների կառուցվածքների ուսումնասիրությունը, փոքր, հետքային քանակների հայտնաբերումը և նույնականացումը կարևոր հարցերից մեկն են: Այդպիսի հետազոտությունների իրականացման

համար հաճախ օգտագործվում է մաս սպեկտրասկոպիան, ինչը լայն հնարավորություն է տալիս կատարելու մոլեկուլների և դրանցից ստացված ֆրագմենտների կառուցվածքների հետազոտություն: Բարձր լուծողականությունը մաս սպեկտրամետրիան (HRMS) թույլ է տալիս կատարել միացությունների և դրանցից ստացված ֆրագմենտների նույնականացումը, որոնց հետագա վերլուծությունից էլ հնարավոր է դառնում պարզել միացությունների կառուցվածքը [2]: Մոլեկուլների կառուցվածքի առավել մանրամասն հետազոտություններում կիրառվում է տանդեմ մաս սպեկտրամետրիան (MS/MS), որը հնարավորություն է տալիս նմուշում հայտնաբերված բոլոր մասնիկների համար առանձին-առանձին կատարելու ֆրագմենտավորմամբ անալիզ: Դա կարելի է իրականացնել առաջին MS դետեկտորում (MS^1) հայտնաբերված մասնիկի կամ դրա ֆրագմենտները տարբերակել ըստ մոլեկուլային զանգվածի և ցանկալի մասնիկները երկրորդ MS դետեկտոր (MS^2) անցկացնել առանձին-առանձին: Այս մեթոդը հնարավորություն է տալիս հետազոտելու ոչ միայն անհատական միացություններ, այլ նաև կատարելու խառնուրդների, կենսաբանական համակարգերի, սպիտակուցների, ԴՆԹ-ի մաս անալիզ:

1,2,4-տրիազոլային օդակ պարունակող Alproazolam դեղանյութի համար Ա. Գոնսալվեսը և թիմն իրականացրել են ակտիվ միացության ու կողմնակի միացությունների հայտնաբերում և ֆրագմենտացիա՝ LCMSMS մեթոդով [3]: Աշխատանքում ցույց են տրվել այդ միացությունների ֆրագմենտացիաների և վերախմբավորումների հիմնական ճանապարհները: 1,2,4-տրիազոլի մի շարք այլ ածանցյալների ֆրագմենտացիաների ճանապարհներ նույնպես հայտնի են գրականությունից [4-7]:

Սարքեր և մեթոդներ

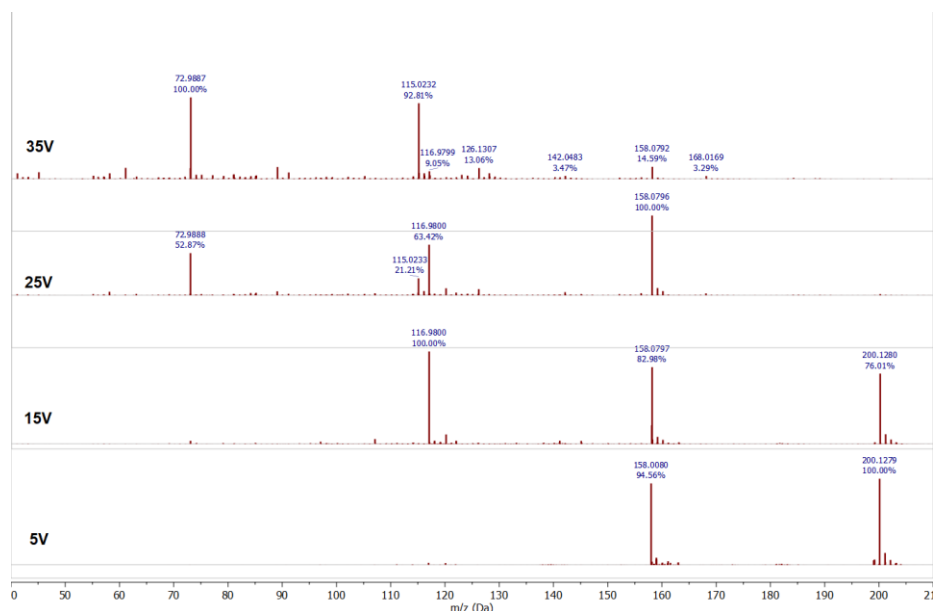
ESI-MS/MS հետազոտությունն իրականացվել է Waters Xevo G 3 Qtof սարքով, իոնացման ձևը՝ ES⁺ (Electrospray positive): MS^1 դետեկտորով սկանավորումն իրականացվել է m/z 100-1000, իսկ MS^2 դետեկտորով՝ 10-1000 տիրույթում (սկանավորման ժամանակը՝ 2 րոպե): Հետազոտվող 5-իզոբուլբիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնը սինթեզվել է գրականության մեջ նկարագրված եղանակով [8], նյութի կառուցվածքը հաստատվել է 1H և ^{13}C ՄՄՌ անալիզի հիման վրա: Հետազոտվող լուծույթը պատրաստվել է ացետոնիտրիլ: ջուր 1:1-ի հարաբերությամբ լուծիչում, 100 նգ/մլ կոնցենտրացիայով: Հնարավոր միջանկյալ ֆրագմենտների կառուցվածքի համակարգչային ուսումնասիրությունը իրականացվել է Gaussian 09 ծրագրային փաթեթի միջոցով (DFT, B3LYP/6-

31+G(d) մեթոդով): Ընտրվել են ամենից ցածր ընդհանուր էներգիա ունեցող վիճակները՝ որպես պոտենցիալ ամենակայուն ֆրագմենտներ:

5-իզոբուրիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոն:
 հ.կ. 74 °C. ^1H ՄՄՌ (300 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 -1/3) δ 13.29 (լ.ս., 1H, NH), 3.90 – 3.78 (մ, 2H, CH_2N), 2.48 (դ, $J = 7.1$ Հց, 2H, CH_2CH), 2.24 – 2.01 (մ, 1H, CH), 1.82 – 1.63 (մ, 2H, CH_2CH_3), 1.06 – 0.93 (մ, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3). ^{13}C ՄՄՌ (75 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 -1/3) δ 166.2, 150.1, 44.1, 33.5, 25.8, 22.0, 21.1, 10.7. $h\nu_{\text{max}} = 3099.10, 3043.17, 2954.46, 2923.60, 2869.61, 2852.25, 2767.40, 2690.26, 2643.97, 2562.97, 1565.94, 1502.30, 1469.52, 1454.09, 1436.73, 1413.59, 1376.95, 1355.73, 1346.09, 1319.09, 1305.59, 1288.24, 1278.59, 1249.67, 1218.81, 1195.67, 1170.60, 1149.39, 1110.82, 1062.60, 987.39, 956.54, 941.11, 923.75, 904.47, 885.18, 871.68, 815.75, 788.76, 779.11, 750.19, 736.69, 723.19, 698.12, 665.33, 659.55$ սմ $^{-1}$.

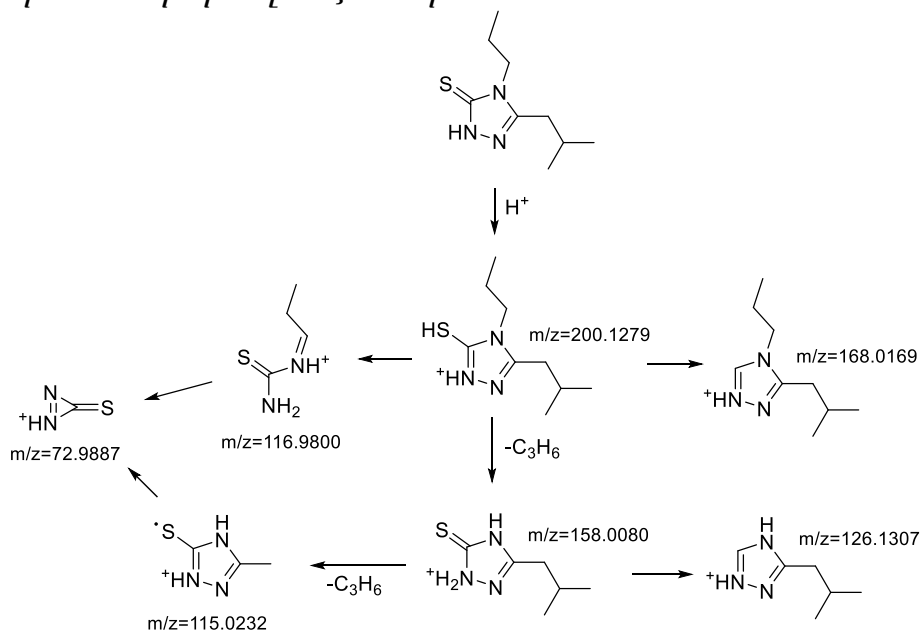
Արդյունքներ և դրանց բննարկումը

Հաշվի առնելով նախաբանում նկարագրվածը, որոշվեց իրականացնել 5-իզոբուրիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի $ESI\text{-}MS/MS$ մեթոդով հետազոտություն՝ այդ միացության մաս ֆրագմենտացիայի նաճապարհների որոշման համար: MS^2 -ի մոտոֆում լարման (Collision voltage) համար ընտրվել են 5, 15, 25 և 35 Վ արժեքները: Հետազոտության սկզբում որոշվել է 5-իզոբուրիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի մոլեկուլային իոնի ($M+H^+$) զանգվածը:



Նկար 1. MS սպեկտրերը 5, 15, 25, 35 Վ լարման տակ

5Վ լարման տակ իրականացված անալիզում առավելագույն ինտենսիվությամբ պիկը (100%) ունեցել է 200.1279 m/z, ինչը համապատասխանում է $[C_9H_{18}N_3S]^+$ մասնիկին, այսինքն՝ միացության պրոտոնացված մոլեկուլային իոնին: Նույն պայմանում մեծ ինտենսիվություն (94.56%) է ունեցել 158.0080 m/z-ով պիկը, ինչը համապատասխանում է $[C_6H_{12}N_3S]^+$ մասնիկին: Սա նկարագրում է մոլեկուլից պրոպիլ խմբի հեռացում, և քանի որ N-C կապն էներգիան ավելի փոքր է, քան C-C կապինը, ավելի հավանական է մոլեկուլի N-պրոպիլ մասից պրոպիլենի հեռացումը՝ N-H կապի առաջացմամբ: 15Վ լարման տակ ամենաինտենսիվ պիկի m/z-ը 116.9800 է, ինչը կարող է համապատասխանել $[C_4H_9N_2S]^+$ մասնիկի: Այդպիսի մասնիկ կարող էր առաջանալ տրիագուլային օդակի ճեղքումից՝ թիոմիզանյութի համապատասխան ածանցյալի կատիոնի առաջացմամբ: 25Վ լարման տակ հայտնվում են նոր ֆրագմենտներ, մասնավորապես 115.0233 m/z-ով ֆրագմենտը, որը, ըստ մեր ենթադրության, առաջանում է իզոբութիլ խմբից պրոպիլ ռադիկալի անջատման հետևանքով: Քվանտաքիմիական հաշվարկները ցույց են տալիս, որ ռադիկալը, առավել մեծ հավանականությամբ, գտնվում է ծծմբի ատոմի վրա: Վերջինիցս, ինչպես նաև վերևում նկարագրված թիոմիզանյութի ածանցյալից ստացվում է 72.9888 m/z-ով ֆրագմենտ, ինչը համապատասխանում է 3-թիոքսո-3H-դիազիրին-1-իում կատիոնին, ընդ որում այդ պիկի ինտենսիվությունը մեծանում է 35 Վ-ում: Այդ լարման տակ նկատվում է նաև դե-



Գծապատկեր 1. 5-իզոբութիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիագուլ-3-թիոնի ֆրագմենտացիայի ճանապարհները

սուլֆուրացման արգասիքների առաջացում, ինչպիսիք են 168.0169 և 126.1307 m/z-երով ֆրագմենտները: Ստացված տվյալներից նկատելի է փորձարկվող 5-իզոբուտիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի անկայունությունը բարձր լարումների նկատմամբ: Արդեն 25 Վ լարման տակ մոլեկուլային պիկ գրեթե չի գրանցվում, իսկ 35 Վ-ը գրեթե ամբողջությամբ քայքայվում է մեծ ֆրագմենտները:

Եզրակացություններ

5-իզոբուտիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ESI-MS/MS մեթոդով ֆրագմենտացիան սկսում է ընթանալ ցածր լարումների ներքո: Առաջին հերթին ընթանում N-C (պրոպիլ) կապի խզում, այնուհետև՝ տրիազոլային օղակի քանդում, վերախմբավորումներ այլ հետերոցիկլների առաջացմամբ և դեսուլֆուրացման գործընթացներ: 35 Վ-ի ներքո ծանր ֆրագմենտները գրեթե ամբողջությամբ քայքայվում են: Ստացված արդյունքները կարող են հիմք հանդիսանալ 1,2,4-տրիազոլների այլ ածանցյալների ESI-MS/MS մեթոդով ֆրագմենտացիան ուսումնասիրելու համար:

ИССЛЕДОВАНИЕ ФРАГМЕНТАЦИИ 5-ИЗОБУТИЛ-4-ПРОПИЛ-2,4-ДИГИДРО-3H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА МЕТОДОМ ESI-MS/MS.

А. В. ПЕТРОСЯН, А. М. ДАВИНЯН, А. С. ГАЛСТЯН

Исследование фрагментации 5-изобутил-4-пропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона методом ESI-MS/MS проводили в условиях напряжений 5, 15, 25, 35 В. Было показано, что связь N-пропил легко разрывается даже при 5 В с выделением пропилена, тогда как связь триазольного кольца с серой достаточно прочна и начинает расщепляться при 25 В. Для этого соединения показаны и другие пути фрагментации и перегруппировки с расщеплением триазольного кольца.

FRAGMENTATION STUDY OF 5-ISOBUTYL-4-PROPYL-2,4-DIHYDRO-3H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE USING ESI-MS/MS.

A.V. PETROSYAN, A.M. DAVINYAN, A.S. GALSTYAN

Yerevan State University, 1 Alek Manukyan str. 0025, Yerevan, RA
E-mail: artyom.petrosyan@edu.ysu.am

The study of fragmentation of 5-isobutyl-4-propyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by ESI-MS/MS was carried out under voltage conditions of 5, 15, 25, 35 V. It was shown that the N-

propyl bond is easily cleaved even at 5 V with the release of propene, while the bond of the triazole ring with sulfur is quite strong and begins to cleave at 25 V. Other routes of fragmentation and rearrangement with cleavage of the triazole ring have been shown for this compound.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- [1] *Aggarwal R., Sumran G.* - An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2020, v. 205, 112652.
- [2] *Buchberger A.R., DeLaney K., Johnson J., Li L.* - Mass Spectrometry Imaging: A Review of Emerging Advancements and Future Insights // *Anal. Chem.* 2018, , v. 90(1), p.p. 240-265.
- [3] *Gonsalves A.R., Pineiro M., Martins J.M., Barata P.A., Menezes J.C.* - Identification of Alprazolam and its degradation products using LC-MS-MS // *ARKIVOC*, 2010, v. 5, p.p. 128-141.
- [4] *Varynskiy B.O., Kaplaushenko A.G.* - ESI-MS fragmentation pathways of some 1,2,4-triazole-3-thiones, the intermediate compounds in the synthesis of active pharmaceutical ingredients // *J. Org. Pharm. Chem.*, 2020, v. 18(1), p.p. 22-33.
- [5] *Salionov V.A., Varynskiy B.A., Parchenko V.V.* - Mass-spectrometric fragmentation of sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate // *Zap. Med. J.*, 2015, v.5, p.p. 92-96
- [6] *Mazur D.M., Piacentino E.L., Berden G., Oomens J., Ryzhov V., Bakulev V.A. Lebedev A.T.* Differentiation between Isomeric 4,5-Functionalized 1,2,3-Thiadiazoles and 1,2,3-Triazoles by ESI-HRMS and IR Ion Spectroscopy // *Molecules* 2023, v. 28, p.p. 977.
- [7] *Eswaran S., Adhikari A.V., Shetty N.S.* - Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, v. 44(11), p.p. 4637–4647.
- [8] *Galstyan A.S., Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Sarfraz M.* - Synthesis, Study of the Biological Activity of New 1,2,4-Triazole Derivatives and Characteristics of the Relationship of the Structure and Biological Activity in a Series of the Latter // *ChemistrySelect*, 2019, v. 4(42), p.p. 12386–12390.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде обзорных (тематических или авторских) и полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию. **Статьи должны содержать материалы, посвященные синтезу новых веществ, либо разработке принципиально новых методов синтеза, исследования и новым химическим свойствам (превращениям) известных веществ, а также изучению новых физико-химических свойств и структуры синтезированных материалов/ веществ.** Журнал публикует работы на английском, русском и армянском языках по всем направлениям химической науки, в том числе по общей, неорганической и аналитической 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, включающих 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 (до 25 стр.) представляют собой обобщение и анализ результатов цикла исследований одного или нескольких авторов по единой тематике, а тематические обзоры – должны быть посвящены анализу работ по отдельным классам соединений или реакций. Полные статьи принимаются объемом до 12 страниц, объем краткого сообщения — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** (объемом до 3 стр.) 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) подписанный всеми авторами текст статьи, включая аннотацию, таблицы, рисунки и подписи к ним (все в 2-х экз.); 3) графический реферат (в 2-х экз.); 4) аннотации на двух языках, отличных от языка самой статьи (например, если статья на русском, то должны быть также аннотации на английском и армянском, причем текст аннотации на английском языке не должен быть меньше 0,5 стр); 5) электронную версию статьи, с аннотациями, литературой и графическим рефератом.

**В случае невозможности доставки материалов непосредственно в редакцию, они могут быть высланы в электронном виде. Также в электронной форме авторам будут предоставлены рецензии, замечания и рекомендации по исправлению статьи.*

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 автором 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, комментарии и поясняющее все внесенные изменения. Статья, задержанная на исправлении более одного месяца 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 заглавия статьи, далее приводятся инициалы и фамилии авторов, названия научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений и адреса электронной почты автора, ответственного за переписку. Вслед за этим дается краткая аннотация (не более 12 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации. Далее приводятся ключевые слова (5-7 слов). Отметим, что в названии статьи следует избегать сокращений и формул.

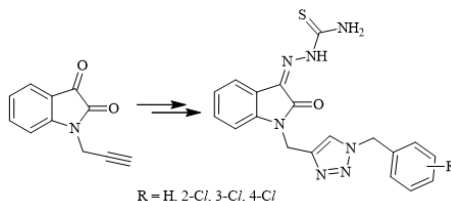
В первых абзацах основного текста кратко обсуждается известная литературная информация по исследуемому вопросу. Далее объясняется сущность работы, четко указываются цель и задачи исследования. Затем следует обсудить и объяснить все полученные в работе важнейшие результаты. Основной текст статьи завершается краткими выводами о полученных результатах проведенного исследования.

В заключении приводится экспериментальная или методическая часть. В тексте обобщаются и разъясняются только те спектральные данные, которые подтверждают структуру полученных соединений. Рисунки и таблицы могут быть введены в текст.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет информативную иллюстрацию (ключевую схему или структуру соединения, график и т.п.), отражающую суть статьи в графическом виде. Приведенная схема в сочетании с заглавием рукописи должна привлекать внимание читателя и давать визуальное представление о содержании статьи. *Пример графического реферата:*

Синтез новых производных изатина, содержащих 1,2,3-триазольное кольцо

А.С. Галстян
Т.А. Еганян
Т.В. Кочикян



Хим.ж.Армении, 2022, т.75, № 1, с. 92

В «письмах в редакцию» аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется. Вслед за названием статьи даются ключевые слова, далее приводится основной текст, с описанием экспериментальных данных, подтверждающих выводы и результаты. В конце приводятся инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, адрес электронной почты для переписки, а на отдельных страницах - резюме на двух языках и графический реферат.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

Пример оформления заглавия статьи, списка авторов, адресов учреждений, аннотации.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИХ
ПИРИМИДИНОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ**
**Г.Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2*}, Г.А. ПАНОСЯН², Т.Э. ГЕОРГЯН^{1,2}, О.С. АТТАРЯН^{1,2} и
М.Р. АРАКЕЛЯН²**

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

² Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной
академии наук Республики Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26

E-mail: gdanag@email.com

Изучены реакции различных замещенных метилпиримидинов и бициклических 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих метильные группы в пиримидиновом кольце, с замещенными бензальдегидами и гетероциклическими альдегидами пиразольного и фуранового ряда. В результате синтезирована серия стирил- и винилпроизводных пиримидина, содержащая сопряженные π-связи. В некоторых примерах, в частности, при взаимодействии 2-гидрокси-4-метил-6-фенилпиримидина с пара-диметиламино- и пара-диэтиламинобензальдегидами были выделены не стирилпроизводные, а продукты присоединения исходных реагентов – 2-гидрокси-4-[(2-(4-(диалкиламино)-фенил)-2-гидроксиэтил)]-6-фенилпиримидины, то есть продукты гидратации ожидаемых стирил производных.

Библ. ссылок 10, рис. 2, табл. 1.

Ключевые слова: пиримидин, альдегиды, 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин, стирил-производные, гетероциклические альдегиды.

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, резюме на двух языках 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 последних лет по теме статьи, причем статьи самих авторов (самоцитирования) не должны превышать 40 % от всех ссылок. В авторских обзорах самоцитирования могут достигать 60 %, но, как и в тематических обзорах, цитируемые статьи должны включать в основном работы последних 10–15 лет. В тексте статьи должны быть упомянуты все ссылки, приведенные в списке литературы. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий всех авторов.

Список литературы должен быть оформлен следующим образом:

При цитировании статей, опубликованных *в научных журналах*, вслед за перечислением всех авторов (ФИО) следует приводить название статьи, далее название журнала, год, том, номер (если имеется) и страницы (первая-последняя). При цитировании русскоязычного журнала, переводимого на английский, необходимо также приводить ссылку и на англоязычную версию.

Примеры ссылок на статьи:

Das K., Konar S., Jana A., Barik A.K., Roy S., Kar S.K. - Mononuclear, dinuclear and 1-D polymeric complexes of Cd (II) of a pyridylpyrazole ligand: Syntheses, crystal structures and photoluminescence studies // J. Mol. Struct., 2013, v. 1036, p.p. 392-401.

Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. - Система квантово-химических программ "Природа-04". Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений. // Изв. АН, Сер. хим., 2005, т. 54, 3, с.с. 804-810 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2005, 54, 820-826].

Книги: Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М., Химия, 1973, 58 с.

При обсуждении частных вопросов указывают конкретную страницу или главу книги.

А. Ф. Пожарский. Теоретические основы химии гетероциклов, Химия, Москва, 1985, с. 57-58.

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.].

Патенты: Ссылаясь на патент или авторское свидетельство необходимо указать инициалы и фамилии изобретателей или фирму-патентодержателя, номер патента и дату.

О. Е. Насакин, Е. Г. Николаев, А. с. СССР 1168554; Б. И., № 27, 90 (1985). J. E. Dunbar, J. W. Zemba, US Pat. 4764608, 05.01.1994; Chem. Abstr., 100, 14852 (1994).

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. докт.хим.наук. «Название», 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.

Заглавие статьи должно максимально информативно раскрывать суть работы (Bold, заглавные, 12). После заголовка следуют инициалы и фамилии авторов (А.Г. Папоян, Bold, строчные, 12), Организации (строчные, италик, 12), электронная почта для переписки. краткая аннотация, в которой сообщается о цели исследования и приводятся основные результаты и выводы работы. Аннотация не должна содержать номеров соединений, экспериментальные данные и ссылки на литературу. В конце приводится число литературных ссылок, рисунков и таблиц. Далее приводятся ключевые слова (5–7), отражающие общий тип изучаемых соединений и характер реакций.

Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и на рисунках не допускается. Каждая таблица и рисунок должны быть озаглавлены и сопровождаться подписью, не дублирующей основной текст. Количество рисунков должно быть сведено к минимуму. Приведение одних и тех же структурных формул несколько раз не допускается.

В начале Экспериментальной части приводятся названия приборов, на которых получены физико-химические характеристики веществ, указываются либо источники использованных нетривиальных реагентов (например "коммерческие препараты, название фирмы"), либо даются ссылки на методики их получения. **Каждый параграф экспериментальной части, описывающий получение конкретного соединения, должен содержать его полное наименование по номенклатуре ИЮПАК и его порядковый номер.** Для всех впервые синтезированных соединений, описываемых в **Экспериментальной части**, необходимо привести доказательства приписываемого им строения и данные, позволяющие судить об их индивидуальности и степени чистоты. В частности, должны быть представлены данные элементного анализа или масс-спектры высокого разрешения и спектры ^1H ЯМР (при необходимости спектры ^{13}C ЯМР). Для известных веществ, синтезированных опубликованным ранее методом, должна быть приведена ссылка на литературные данные. Для известных веществ, полученных новыми или модифицированными методами, должны быть представлены их физические и спектроскопические характеристики, использованные для подтверждения идентичности структуры, метод синтеза и литературные данные. При описании экспериментов, характеристик соединений, спектроскопических и кристаллографических данных следует руководствоваться указаниями, изложенными ниже в настоящих Правилах.

Если, по мнению рецензента или редактора, новые соединения не были удовлетворительно охарактеризованы, либо статья не содержит новых методов синтеза и новых химических превращений, а также синтезированные вещества не являются новыми, статья не будет принята к печати.

Статья заканчивается Списком литературы. Ссылки на литературные источники в тексте и номера ссылок в списке литературы, приводятся в квадратных скобках и нумеруются строго в порядке их упоминания. Под одним номером может быть указан только один источник. Условные сокращения названий русскоязычных журналов и справочников приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в Реферативном журнале Химия; англоязычных и других иностранных журналов – в соответствии с сокращениями, рекомендуемыми Chemical Abstracts или используемыми самими этими журналами.

Все ссылки даются в оригинальной транскрипции; иероглифические тексты могут цитироваться как в русской (см. Реферативный журнал химии), так и в латинской (см. Chemical Abstract) транскрипции, но единообразно. Предпочтительнее латинская.

Только в тексте можно использовать русские аббревиатуры для распространенных реагентов, растворителей и лигандов: например ГМДС – гексаметилдисилоксан, ГМФА – гексаметилфосфотриамид, ДМСО – диметилсульфоксид, ДМФА – диметилформамид, ТГФ – тетрагидрофуран, ТМС – тетраметилсилан, с расшифровкой при первом упоминании.

Рекомендуется применять в формулах следующие условные обозначения: алкил – Alk, арил – Ar, гетерил – Ht, галоген – Hlg, CH₃ – Me, C₂H₅ – Et, C₃H₇ – Pr(i-Pr), C₄H₉ – Bu (соответственно s-Bu, i-Bu, t-Bu), C₆H₅ – Ph, CH₃CO – Ac, мезил – Ms, тозил – Ts.

При сочетании цифровых шифров с буквенными индексами используются буквы латинского алфавита. Соединения родственной структуры шифруются общей цифрой, например RX (2); для обозначения их производных, содержащих различные заместители, используется та же цифра с буквенным индексом, например, спирт X = OH (2a), ацетат X = OAc (2b), тозилат X = OTs (2c). При упоминании полного названия соединения шифр дается в скобках. Нельзя употреблять шифры без обобщающего слова (например, реакция соединения 2с, но не реакция 2с).

Экспериментальная часть должна быть написана в настоящем времени (**кипятят, сушат, удаляют** и т. д.). Для впервые описанных соединений приводится полное название по номенклатуре ИЮПАК. В экспериментальной части при указании массы (размерность *Italic*) введенных в реакцию реагентов одновременно приводится их молярное количество, например: "...0.103г(1.0ммоль) 2-этинилпиридина...". В числах десятичные разряды отделяются **точкой (!)**. В эмпирических брутто-формулах элементы располагаются по системе Chemical Abstracts: C, H и далее согласно латинскому алфавиту. Формулы молекулярных соединений и ониевых солей даются через точку (например C₆H₁₂N₂•2HCl). При описании использования тонкослойной хроматографии для очистки продукта реакции, должны быть указаны как сорбент, так и элюент. Физические константы и спектральные характеристики рекомендуется сводить в таблицы. Упоминаемые в заголовках граф таблицы величины должны сопровождаться отделенным запятой указанием, в каких единицах они выражены (например: "Выход, %"). Физико-химические характеристики веществ необходимо указать в нижеприведенном порядке. Температура плавления и кипения. Диапазон температуры плавления вместе с растворителем, используемым при перекристаллизации, следует указывать для каждого кристаллического продукта, например, "жёлтые иголки, т. пл. 78–79 °C (EtOH) (т. пл. 79–80 °C (EtOH) [12])". Аналогично для жидких продуктов – температура кипения, например "бесцветное масло, т. кип. 127–128 °C (10 мм рт. ст.)".

ИК и УФ спектры. В экспериментальной части для ИК и УФ спектров должны быть указаны только характеристические частоты полос и длины волн максимумов поглощения. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1650 (C=N), 3200–3440 (O–H). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.55), 380 (4.22).

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C. Должны быть указаны частота прибора, использованный стандарт и растворитель. Если для ЯМР ¹H и ¹³C используется не TMS, то следует указать химический сдвиг стандарта в шкале δ . Для обозначения положения атомов водорода следует использовать обозначения типа H-3. Протоны в составе сложных групп, к которым относится сигнал, следует подчеркнуть снизу [3.17–3.55 (4H, м, N(CH₂CH₃)₂))]; для положения заместителей обозначения 3-CH₃; для обозначения положения атомов использовать: C-3, N-4 и т. д. Если какой-либо сигнал в спектре описывается как дублет, триплет и т. п. (а не синглет или мультиплет), то необходимо привести соответствующее количество КССВ ($J_{5,6}$). Сигналы должны быть приведены для каждого нового соединения. Если проведены подробные исследования для установления строения или пространственных взаимодействий атомов, должны быть указаны использованные 2D методы.

Примеры записи: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 3.91 (2H, к, J = 7.0, COOCH₂); 4.46 (2H, д, J = 6.1, NCH₂); 7.10–7.55 (9H, м, H-6,7,8 + NHCH₂C₆H₅); 7.80 (1H, с, H Ar); 7.97 (1H, с, H-5'); 8.13 (1H, д, $J_{5,6}$ = 8.2, H-5); 11.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 16.8 (CH₃); 36.3 (CH₂); 48.5 (C-5); 121.6 (C-3); 123.0 (C-9); 125.8 (C-3',5'); 128.9 (C-6); 134.4 (C-5a); 143.4 (C-10a); 148.3 (C-8).

Масс-спектры приводятся в виде числовых значений m/z и относительных значений ионного тока в построчной записи или в виде таблицы. Необходимо указывать использованную разновидность метода ионизации, энергию ионизации, массовые числа характеристических ионов, их генезис и интенсивность по отношению к основному иону. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 [M]⁺ (36), 368 [M–H₂O]⁺ (100), 353 [M–Me]⁺ (23). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 387 [M+H]⁺ (100), 369 [M+H–H₂O]⁺ (23).

Пример записи данных масс-спектра высокого разрешения: Найдено, m/z : 282.1819 [M+Na]⁺. C₁₇H₂₅NNaO. Вычислено, m/z : 282.1828.

Пример записи данных элементного анализа: Найдено, %: C 55.22; H 4.09; Br 20.42; Cl 9.04; N 7.18. C₁₈H₁₆BrClN₂O. Вычислено, %: C 55.19; H 4.12; Br 20.40; Cl 9.05; N 7.15.

Данные рентгеноструктурного исследования следует предоставлять в виде рисунка молекулы с пронумерованными атомами, например C(1), N(3) (по возможности в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний). Полные кристаллографические данные, таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов, температурные факторы депонируются в Кембриджском банке структурных данных (в статье указывается регистрационный номер депонента) или приводятся в файле сопроводительных материалов.

Для оформления химических формул и схем превращений следует использовать программы **ISIS Draw** или **ChemDraw**, фонт – **Times New Roman**.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Գրաֆիկական ռեֆերատներ	139
-----------------------------	-----

Հնդհանուր, անօրգանական և ֆիզիկական քիմիա

Բ.Վ. Մովսիսյան, Ռ.Ա. Ավետյան, Ն.Բ. Կնյազյան – Օքսիդային առնուրդների ազդեցությունը տեղական հումքից ստացված արգնահողային ցեմենտի հատկությունների և կլինկերային ֆազերի ձևավորման վրա	142
Ա.Ա. Պետրոսյան, Վ.Վ. Բադրամյան, Տ.Ս. Ազատյան, Ա.Մ. Ասլանյան, Լ.Կ. Քոչարյան, Ա.Ա. Սարգսյան – Միկրոալիքային մեթոդով սինթեզված որոշ սիլիկատային ֆոտոկատալիզատորների զրոյական լիցքի կետի որոշումը	154
Բ.Վ. Մովսիսյան, Ռ.Ա. Ավետյան, Է.Մ. Մովսեսյան, Ն.Բ. Կնյազյան – Արգնահողային ցեմենտների սինթեզի համար տեղական հումքի վերամշակումն և հետազոտությունը	162

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Ա.Ի. Մարկոսյան, Ս.Հ. Գաբրիելյան – 5-րդ դիրքում ցիկլոպլանների հետ սպիրոկոնդենսված բենզո[1,2]սինազոլինների սինթեզը և հատկությունները (ակնարկ)	170
Ք.Ա. Գևորգյան, Մ.Վ. Գալստյան, Ժ.Մ. Բունիաթյան, Ռ.Ն. Մուրադյան և Ա.Դ. Հարությունյան – Պիրիդինի օդակ պարունակող 1,3-դիազաադամանտանների սինթեզը և նրանց հակաօքսիդանտային հատկությունների ուսումնասիրությունը	208
Ա.Ի. Մարկոսյան, Ա.Ս. Բադրասարյան, Ա.Ս. Այվազյան, Ս. Հ. Գաբրիելյան, Մ.Յու. Դանդյան, Ֆ.Հ. Արսենյան, Ա.Հ. Առաքելյան – Դիտերպենուդ իզոստերոլի 5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրո-բենզո[1,2]սինազոլին-2-իլ)հիդրազոնների սինթեզը և կենսաբանական հատկությունները	217
Ա.Վ. Պետրոսյան, Զ.Խ. Պապանյան, Ա.Ս. Գալստյան – Միքայելի միացման ռեակցիայի քեմոսեկեկտիվության որոշումը քվանտաքիմիական հաշվարկներով	231
Ա.Վ. Պետրոսյան, Ա.Մ. Դավինյան, Ա.Ս. Գալստյան – 5-իզոբուլթիլ-4-պրոպիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ֆրագմենտացիայի ուսումնասիրությունը ESI-MS/MS մեթոդով	241
Ուղեցույց հեղինակների համար	247

СОДЕРЖАНИЕ

Графические рефераты	139
----------------------------	-----

Общая, неорганическая и физическая химия

<i>Б.В. Мовсисян, Р.А. Аветян, Н.Б. Князян</i> – Влияние оксидных примесей на формирование клинкерных фаз и свойства глиноземистого цемента на основе местного сырья.....	142
<i>А.А. Петросян, В.В. Баграмян, Т. С. Азатян, А.М.Асланян, Л.К. Кочарян, А.А. Саргсян</i> – Определение точки нулевого заряда некоторых силикатных фотокатализаторов, синтезированных микроволновым методом.....	154
<i>Б.В. Мовсисян, Р.А. Аветян, Э.М. Мовсисян, Н.Б. Князян</i> - Исследование и переработка местного сырья для синтеза глиноземистых цементов	162

Органическая и биоорганическая химия

<i>А.И. Маркосян, С.А. Габриелян</i> – Синтез и свойства бензо[<i>h</i>]хиназолинов, спироконденсированных с карбоциклами в положении 5 (обзор)	170
<i>К.А. Геворкян, М.В. Галстян, Ж.М. Бунятян, Р.Е. Мурадян, А.Д. Арутюнян</i> – Синтез и антиоксидантная активность пиридин содержащих -1,3-диазаадамантанов	208
<i>А.И. Маркосян, А.С. Багдасарян, А.С. Айвазян, С.А. Габриелян, М.Ю. Дангян, Ф.Г. Арсенян, А.Г. Аракелян</i> – Синтез и биологические свойства 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[<i>h</i>]хиназолин-2-ил) гидразонов дитерпеноида изостевиола	217
<i>А.В. Петросян, З.Х. Папанян, А.С. Галстян</i> – Определение хемоселективности реакции присоединения по Михаэлю с помощью квантово-химических расчетов	231
<i>А.В. Петросян, А.М. Давинян, А.С. Галстян</i> – Исследование фрагментации 5-изобутил-4-пропил-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиона методом ESI-MS/MS	241
Правила для авторов	247

CONTENTS

Graphic Abstract	139
General, Inorganic and Physical Chemistry	
<i>B.V. Movsisyan, R. A. Avetyan, N. B. Knyazyan</i> – The effect of oxide impurities on the formation of clinker phases and the properties of alumina cement based on local raw materials	142
<i>A.A. Petrosyan, V.V. Baghranyan, T.S. Azatyan, A.M. Aslanyan, L.K. Kocharyan, A. A. Sargsyan</i> – Determination of the point of zero charge of some silicate photocatalysts synthesized by the microwave method	154
<i>B.V. Movsisyan, R.A. Avetyan, E.M. Movsesyan, N.B. Knyazyan</i> – Research and processing of local raw materials for the synthesis of alumina cements.....	162
Organic and Bioorganic Chemistry	
<i>A.I. Markosyan, S.H. Gabrielyan</i> – Synthesis and properties of benzo[h]quinazolines spirocondensed with carbocycles in position 5 (review)	170
<i>K.A. Gevorkyan, M.V. Galstyan, J.M. Buniatyan, R.E. Muradyan, A.D. Harutyunyan</i> - Synthesis of 1,3-diazaadamantanes containing a pyridine ring and study of their antioxidant properties	208
<i>A.I. Markosyan, A.S. Baghdasaryan, A.S. Ayvazyan, S.H. Gabrielyan, M.Yu. Dangyan, F.H. Arsenyan, A.G. Arakelyan</i> – Synthesis and biological properties of 5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-2-yl) hydrazones of isosteviol diterpenoid	217
<i>A.V. Petrosyan, Z.K. Papanyan, A.S. Galstyan</i> – Determination of chemoselectivity of the Michael addition reaction using quantum chemical calculations	231
<i>A.V. Petrosyan, A.M. Davinyan, A.S. Galstyan</i> – Fragmentation study of 5-isobutyl-4-propyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione using ESI-MS/MS	241
Guidance for authors	247

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF
ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ՀԱՏՈՐ 77 TOM

2

Заказ № 1318
Подписано к печати 04.07.2024.
7.5 печ. листов. Тираж 150.
Типография НАН РА,
Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24.