

ISSN 0515-8628



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Գլխավոր խմբագիր՝	Սաղյան Ա.Ս.
Գլխավոր խմբագրի խորհրդատուներ՝	Մանթաշյան Ա.Հ. Ինճիկյան Մ.Հ.
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝	Խառատյան Ս.Լ. Հովակիմյան Մ.Ժ.
Պատասխանատու քարտուղար՝	Սահակյան Ս.Ս.
Գործավար՝	Գեոլչանյան Ա.Վ.

Խ Մ Բ Ա Գ Բ Ա Կ Ա Ն Կ Ո Լ Ե Գ Ի Ա

Արսենտև Ս.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբայան Ս.Գ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանազուլյան Գ.Տ. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Տ.Գ., Հայրապետյան Ս.Ս., Ղոչիկյան Տ.Վ., Մատնիշյան Տ.Ա. (պատասխանատու խմբագիր), Նորավյան Ա.Ս., Տոնոյան Ա.Տ., Փանոսյան Տ.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Խոլիկին Ա.Ի. (ՌԴ), Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ), Մալին Վ.Ի. (ՌԴ):

Главный редактор	Сагиян А.С.
Консультанты главного редактора	Манташян А.А. Инджикян М.Г.
Заместители главного редактора	Овакимян М.Ж. Харатян С.Л.
Ответственный секретарь	Саакян С.С.
Делопроизводитель	Геолчаниян А.В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Այրապետյան Ս.Մ., Արսենտև Ս.Դ. (ответственный редактор), Բաբայան Ս.Գ. (ответственный редактор), Դանազուլյան Գ.Տ. (ответственный редактор), Կոչիկյան Թ.Վ., Մատնիշյան Ա.Ա. (ответственный редактор), Նորավյան Ա.Ս., Փանոսյան Գ.Ա., Տոնոյան Ա.Օ., Խաչատրյան Ա.Գ., Հարությունով Վ.Ս. (Россия), Բելով Գ.Պ. (Россия), Գևորգյան Վ.Ն. (США), Малеев В.И. (Россия), Холькин А.И. (Россия).

Editor-in-chief	Saghyan A.S.
Editor-in-chief Consultants	Mantashyan A.A. Injikian M.H.
Deputy Editors	Kharatyan S.L. Hovakimyan M.Zh.
Responsible Secretary	Sahakyan S.S.
Secretary	Geolchanyan A.V.

EDITORIAL BOARD

Arsentev S.D. (executive editor), Babayan S.G. (executive editor), Ghochikyan T.V., Danagulyan G.G. (executive editor), Hayrapetyan S.M., Khachatryan H.G., Matnishyan A.A. (executive editor), Noravyan A.S., Panosyan H.A., Tonoyan A.H., Belov G.P. (Russia), Gevorgyan V.N. (USA), Harutyunov V.S. (Russia), Khol'kin A.I. (Russia), Maleev V.I. (Russia).

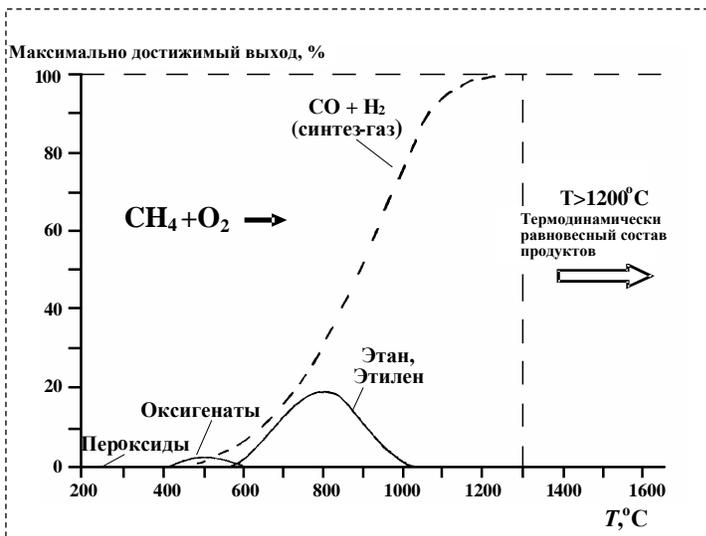
*“Химический журнал Армении” реферируется
в “Chemical Abstracts” (США) и РЖХим (Россия).*

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

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Новые направления в окислительной конверсии природных и попутных газов

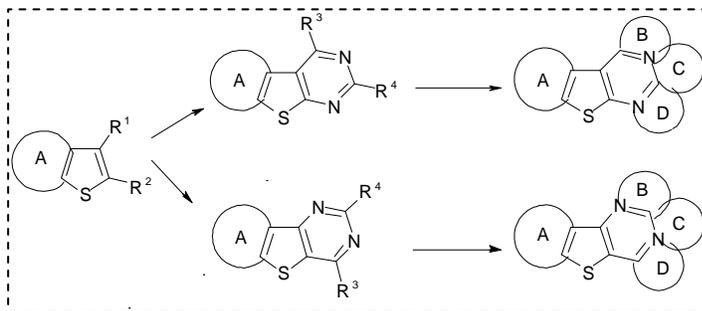
В. С. Арутюнов
Л. Н. Стрекова
Л. А. Тавадян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 428

Синтез и превращения конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d] пиримидинов

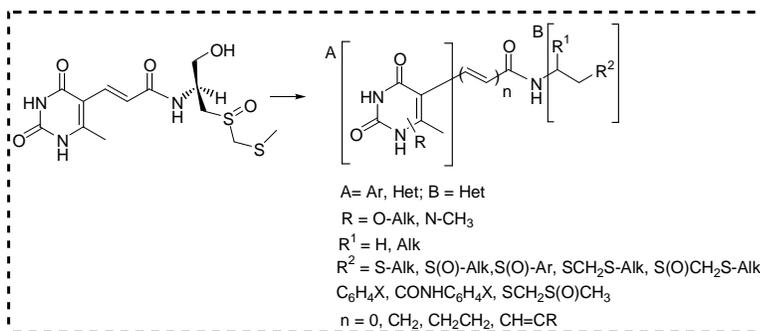
А. С. Норавян
Е. Г. Пароникян
С. Н. Сиракян
Ш. Ф. Акопян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 447

Природный антибиотик спарсомидин и его синтетические аналоги

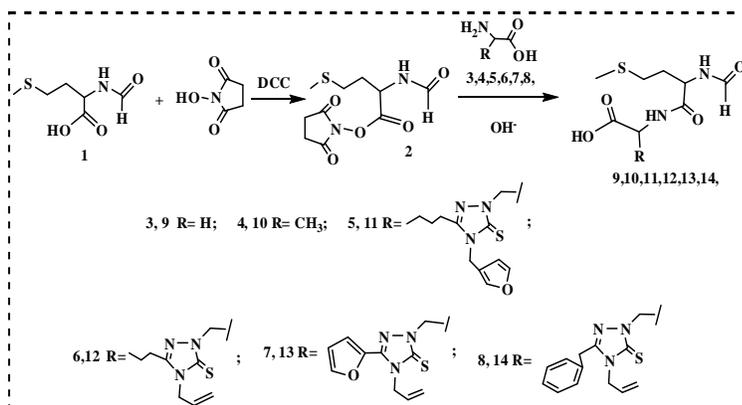
А. А. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 474

Синтез N-формильных ди- и трипептидов с использованием гетероциклически замещенных небелковых аминокислот и изучение их влияния на активность сериновых протеаз

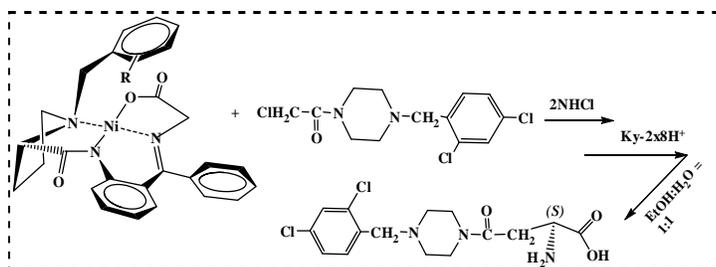
В. Т. Дангян
Т. О. Саргсян
С. М. Джамгарян
Э. А. Гюлюмян
Н. А. Оганесян
А. М. Оганесян
Г. А. Паносян
Ю. М. Дангян
А. С. Сагиян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 491

Энантиоселективный синтез (S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланина

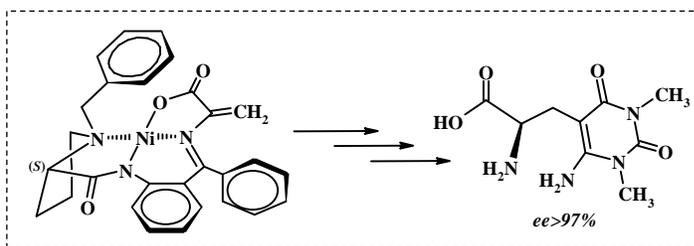
С. А. Дадаян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 500

Асимметрический синтез (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты

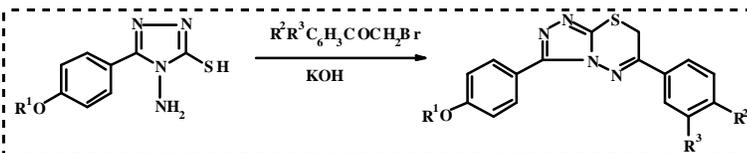
А. В. Геолчанян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 506

3,6-Диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-Ь][1,3,4]тиадиазины

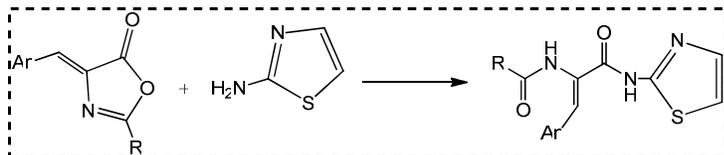
М. А. Ирадян
Н. С. Ирадян
Р. В. Пароникян
Г. М. Степанян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 511

Катализируемое микроволновым облучением ацилирование 2-аминотиазола ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами

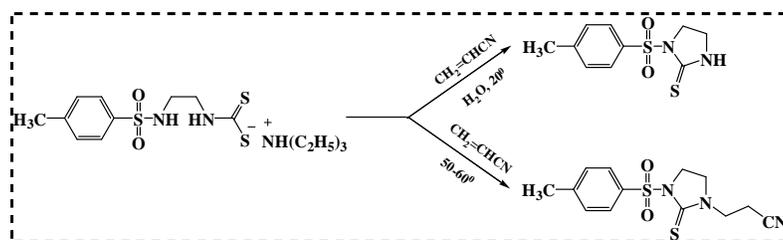
· ·
· ·
· ·



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 519

Гетероциклизация триэтиламониевой соли [2-(толуол-4-сульфоамино)-этил]-дитиокарбаминовой кислоты

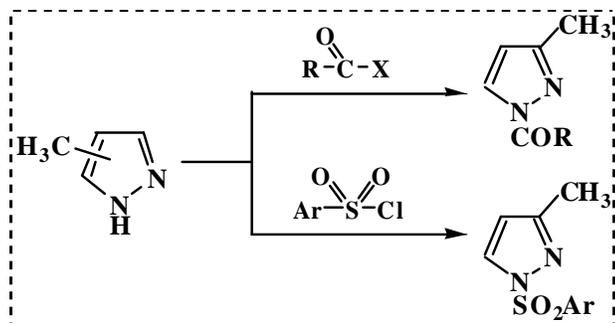
Р.С.Акопян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 526

Селективный синтез N-замещенных производных 3-метилпиразола

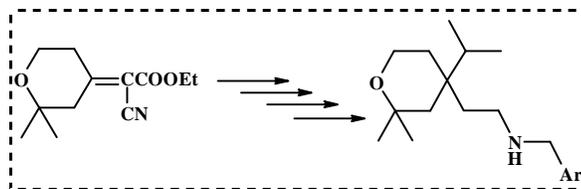
А. А. Геворкян
А. С. Аракелян
А. П. Симонян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 530

Синтез и некоторые превращения 2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина

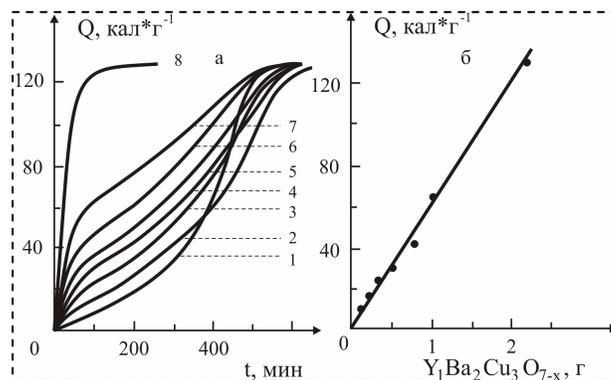
Р. Л. Назарян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 535

Высокотемпературные сверхпроводники с полимерными связующими и их свойства

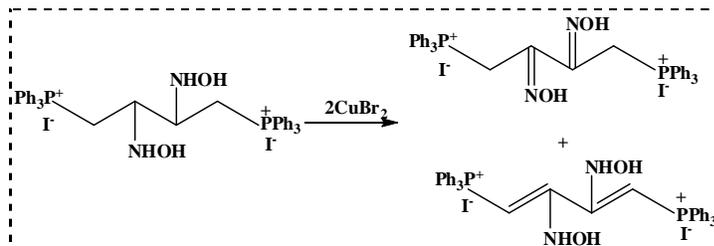
А. О. Тоноян
Е. Г. Казанчян
А. С. Аветисян
С. П. Давтян



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 542

**Synthesis of bisphosphonium derivatives of glyoxime from
((2,3- bis(hydroxyamino)butane-1,4-diyl)bis(triphenylphosphonium))
diiodide under the action of Cu(II) ions**

M. Zh. Ovakimyan
G. Ts. Gasparyan
A. S. Bichakhchyan



Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №4, с. 574

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.124-13

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ КОНВЕРСИИ
ПРИРОДНЫХ И ПОПУТНЫХ ГАЗОВ

В. С. АРУТЮНОВ¹, Л. Н. СТРЕКОВА¹ и Л. А. ТАВАДЯН²

¹ФГБУН Институт химической физики
им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4
E-mail: arutyunov@chph.ras.ru

²Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/2
Факс: (374-10)297309 E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

Поступило 1 X 2012

Изменение структуры мировых ресурсов природного газа, прежде всего, прогнозируемое увеличение роли нетрадиционных, труднодоступных и малодобитных источников, заметно повысило интерес к малотоннажным газохимическим процессам. В работе на основе механизма разветвленных цепных реакций рассмотрены некоторые перспективные направления окислительной конверсии природных и попутных газов и возможность их технологического использования для создания малотоннажных газохимических процессов.

Р, с. 11, б, бл. ссылок 25.

Появление в последние годы новых технологий добычи «нетрадиционного» природного газа коренным образом изменило представление об объеме доступных для мировой экономики и энергетики углеводородных ресурсов. Потенциальные ресурсы извлекаемых при современном уровне технологического развития газообразных углеводородов увеличились в разы. Это делает их одним из наиболее перспективных видов топлива и углеводородного сырья для химической промышленности на ближайшие десятилетия, а возможно, и до конца текущего столетия. Основной вклад в прирост ресурсов внесли так называемые нетрадиционные источники, включая сланцевый газ, газ слабопроницае-

мых пород, угольный метан и другие. Со временем ожидается освоение гигантских запасов газовых гидратов. Роль нетрадиционных источников природного газа уже стремительно растет в США (рис. 1) и со временем это неизбежно произойдет и в других регионах мира.

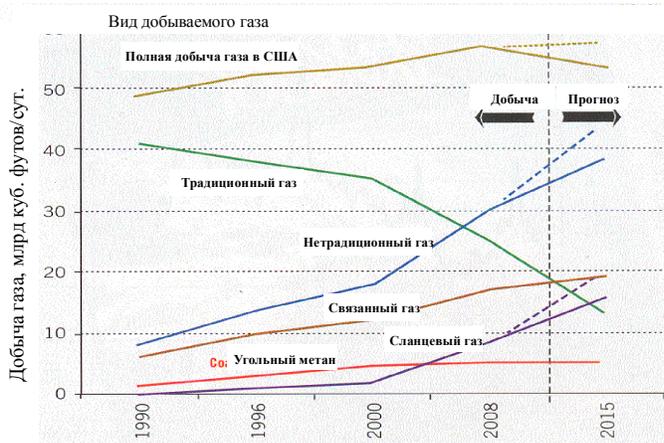


Рис. 1. Доля различных источников в добыче газа в США [1].

Однако нетрадиционные источники природного газа по своей структуре существенно отличаются от традиционных. Хотя они содержат значительно больший суммарный объем запасов, более широко распространены и доступны, они сосредоточены на значительных территориях. Кроме того, они, как правило, обладают более низким дебитом и имеют короткий период активной эксплуатации. Помимо нетрадиционных источников углеводородных газов, по мере истощения наиболее крупных месторождений в мировой добыче природного газа неизбежно увеличение доли малоресурсных и низконапорных месторождений, месторождений этансодержащих газов, попутного газа и газоконденсатных месторождений. Эффективное использование этих новых источников требует создания новых технологий не только добычи, но и переработки углеводородных газов. Необходимы более простые, более универсальные и гибкие технологии, способные обеспечивать высокую экономическую эффективность при малых масштабах производства в удаленных регионах с неразвитой транспортной и производственной инфраструктурой. Основная задача новых технологических процессов – не производство конечных товарных продуктов, а эффективная конверсия небольших объемов углеводородных газов различного состава в более легко транспортируемые жидкие продукты для их последующей транспортировки в пункты дальнейшей химической переработки.

Существенными ресурсами сланцевых газов обладает и Республика Армения, что делает актуальной решение такой проблемы и в этом регионе [2]. Горючие сланцы – это осадочные породы (глинистые, мерге-

листые, известковистые), обычно распадающиеся на тонкие листки и пластинки и содержащие горючий материал различного происхождения.

Новые долговременные задачи эффективного использования нетрадиционных ресурсов природного газа открывают новые перспективы развития газохимии. Появляется широкая область практического приложения громадного объема знаний и опыта в области кинетики газофазных реакций окисления углеводородов, который был накоплен за годы становления и развития этой области учениками и последователями основателей российской и армянской школ химической физики Н.Н. Семенова и А.Б. Налбандяна.

Общие положения. Легкие алканы и, прежде всего, метан относятся к термодинамически наиболее стабильным углеводородам, химическая переработка которых значительно сложнее и требует более высоких затрат энергии по сравнению с переработкой жидких углеводородов нефти. При этом промежуточные продукты парциального окисления существенно превосходят по реакционной способности исходный легкий алкан, что сильно затрудняет их целевое получение [3,4]. Именно это диктует целесообразность выделения газохимии в качестве самостоятельного технологического направления. Основным параметром, определяющим характер окисления углеводородов, является температура. С точки зрения газохимической конверсии газообразных углеводородов наибольший интерес представляет среднетемпературная область примерно от 300 до 1200°C. В соответствии с представлениями о едином механизме, описывающем протекающие в этой области окислительные процессы [5], при окислительной конверсии метана можно выделить три главные подобласти (рис. 2).

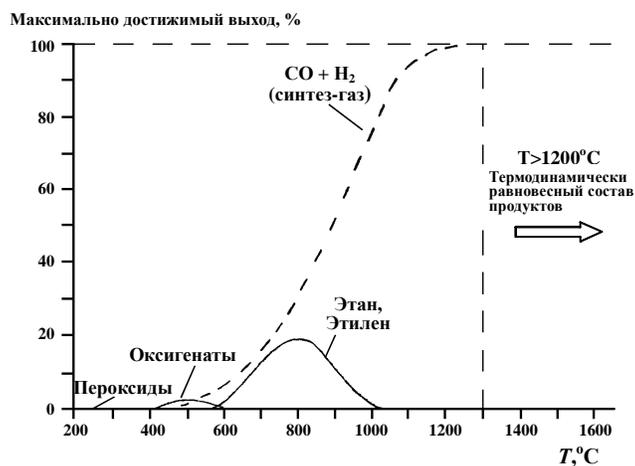


Рис. 2. Температурные границы образования и выход основных продуктов парциального окисления метана [3].

Каждый из указанных температурных диапазонов характеризуется доминирующим набором продуктов. При температурах ниже 600°C оп-

ределяющую роль в кинетике окисления играют радикалы $\text{CH}_3\text{OO}^\cdot$, приводящие в основном к образованию кислородсодержащих продуктов (оксигенатов). В температурном интервале 600-900°C преобладает рекомбинация метильных радикалов CH_3^\cdot , приводящая к образованию продуктов конденсации метана – этана и этилена [6]. При более высоких температурах основным продуктом окислительной конверсии метана становится синтез-газ. В соответствии с этим можно выделить три основных группы процессов окислительной конверсии природного газа, направленных на получение соответственно оксигенатов, этилена и синтез-газа. Мы рассмотрим преимущественно первую и последнюю группу процессов, т. к. современное состояние окислительной конденсации метана в этилен (ОКМ) подробно рассмотрено в [6].

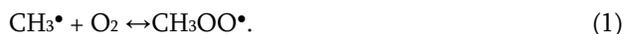
Необходимо отметить, что высокая температура, необходимая для активации компонентов природного газа и, в первую очередь, метана, накладывает своеобразный отпечаток на роль катализаторов в указанных выше процессах. Как правило, реально эти процессы имеют гомогенно-гетерогенный характер с высокой долей вклада гомогенных стадий в механизм процесса [7]. Более того, роль гетерогенных стадий в большинстве случаев может быть сведена к реакциям гетерогенного зарождения и гибели активных частиц. Соответственно эти процессы неселективны по отношению к образующимся продуктам, выход которых определяется в основном свободно-радикальными реакциями в газовой фазе. Поскольку за исключением синтез-газа целевые продукты этих окислительных процессов не являются термодинамически равновесными продуктами, основным инструментом анализа этих сложных радикальных процессов является их кинетическое моделирование.

Парциальное окисление природного газа в метанол. Одним из старейших газохимических процессов, имеющим почти вековую историю, в том числе промышленного применения, является парциальное окисление метана в метанол (ПОММ) и другие оксигенаты (спирты, альдегиды, кислоты). Первый завод на базе этой технологии был построен в США в 1926 г. В течение 1930-40-х годов в США и Канаде было построено еще более десятка подобных заводов, которые обеспечивали в период Второй мировой войны более четверти американского производства метанола, а также значительную долю производства формальдегида, карбоновых кислот и других кислородсодержащих продуктов [4]. Однако в 1950-х годах этот процесс уступил традиционному в настоящее время двухстадийному процессу на основе предварительной конверсии метана в синтез-газ.

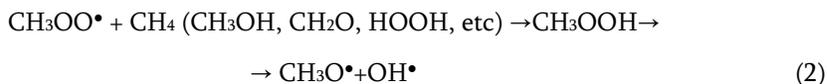
Среди главных причин, приведших к отказу от промышленного использования прямого окисления, помимо низкой конверсии и низкой селективности образования целевых продуктов, требующей сложных технологий их разделения, следует указать отсутствие в то время де-

тального понимания механизма этого процесса. Ведь даже базовая теория, лежащая в основе парциального окисления углеводородов – теория разветвленно-цепных процессов – в то время еще только создавалась. В дальнейшем был проведен большой объем исследований, направленных на детализацию механизма реакций окисления углеводородов [8-11]. В настоящее время в связи со все более очевидной потребностью в более простых и малотоннажных газохимических процессах, а также в связи с успехами в развитии теории разветвленно-цепных реакций, появилась возможность возвращения к технологии ПОММ, но уже на принципиально новом уровне понимания механизма этого сложного разветвленно-цепного процесса.

Сейчас основные детали механизма ПОММ установлены достаточно надежно [3,4,12-14]. Это вырожденный разветвленно-цепной процесс с очень интенсивным разветвлением и очень короткой длиной цепи. Главное отличие ПОММ от более высокотемпературных окислительных процессов – ведущая роль метилпероксидных радикалов $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$, которые при температурах ниже 600°C легко образуются даже при незначительной концентрации кислорода, особенно при повышенном давлении, в обратимой реакции



Именно химия радикалов $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$ определяет основные кинетические особенности процесса ПОММ, включая наличие очень интенсивного разветвления за счет реакции радикалов $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$ с различными водородсодержащими молекулами с образованием метилгидропероксида, легко распадающегося на два радикала. Эта реакция особенно существенную роль играет при высоких давлениях, в условиях которых удастся достичь приемлемо высоких выходов ценных оксигенатов.



Но с повышением температуры равновесие в реакции (1) быстро смещается влево, поэтому 600°C можно рассматривать как верхний температурный предел химии радикалов $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$ и соответственно верхний температурный предел заметного выхода оксигенатов.

Детальная адекватная кинетическая ПОММ, разработанная В.И. Веденеевым с сотрудниками [15], позволила установить, что в результате интенсивного нелинейного обрыва цепей при взаимодействии друг с другом метилпероксидных радикалов



эта реакция имеет продолжительный период индукции (рис. 3), в течение которого ее можно рассматривать как квазистационарный разветв-

ленно-цепной процесс. Именно наличие длительного периода почти стационарного протекания реакции позволяет управлять этим в общем случае взрывным процессом и создать на его базе стабильный технологический процесс.

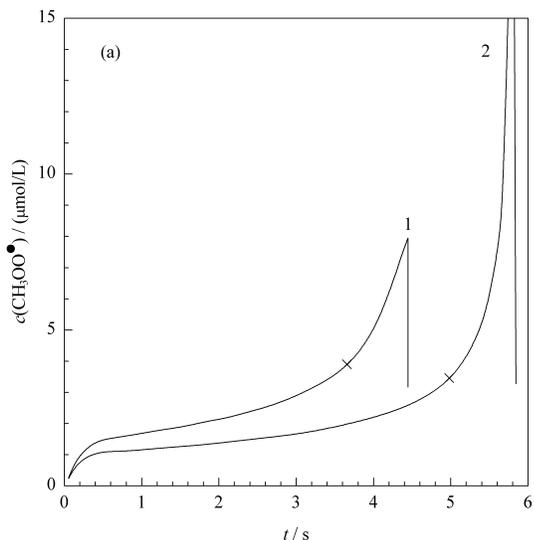
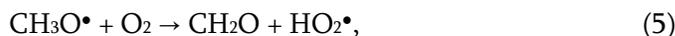


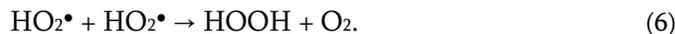
Рис. 3. Расчет зависимости концентрации $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$ радикалов от времени в процессе ПОММ. (1) $P_{\text{O}_2} = 1.8$ атм; (2) $P_{\text{O}_2} = 8.4$ атм ($P_{\text{CH}_4} = 80.9$ атм, $T = 406^\circ\text{C}$) [3,15].

В течение этого квазистационарного периода в реакциях обрыва цепи (3) и реакциях продолжения цепи



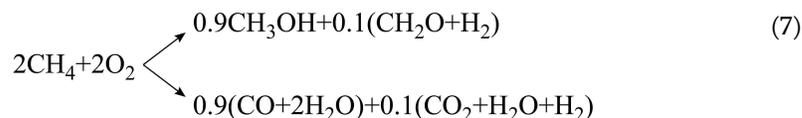
а также в ряде других реакций происходит наработка таких высокорекционных молекулярных продуктов, как CH_3OH , CH_2O , H_2O_2 и других. При достижении достаточно высокой концентрации этих продуктов, значительно более реакционноспособных, чем метан, в системе происходит второй разветвленно-цепной взрыв, быстро приводящий уже к полному расходованию кислорода и образованию основного количества конечных продуктов.

Конкуренция реакций (4) и (5) за активные радикалы $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ приводит к такому необычному явлению, как ингибирование окислительного процесса самим кислородом. В реакции (4) образуются активные радикалы $\text{CH}_3\cdot$, интенсивно продолжающие цепь в реакции с молекулярным кислородом, в результате которой получают метилпероксидные радикалы. Напротив, в реакции (5) образуются гидропероксидные радикалы $\text{HO}_2\cdot$, которые, по сравнению с радикалами $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$, более интенсивно участвуют в реакциях обрыва цепи и в этих условиях в основном взаимодействуют друг с другом [16] по реакции (6)



В результате увеличение концентрации кислорода замедляет скорость цепной реакции окисления.

Несмотря на достаточно большой набор различных продуктов, зарегистрированных в экспериментах по ПОММ [3,4], только несколько продуктов может быть отнесено к числу основных. Примерное соотношение между ними может быть отражено приведенной ниже схемой:



Это не брутто-уравнение процесса, а только схема, все коэффициенты в которой могут значительно изменяться при изменении параметров процесса. Но эта схема наглядно иллюстрирует главные особенности ПОММ. В частности, она показывает, что этот процесс принципиально неселективен в отношении образования оксигенатов. Оба основных углеродсодержащих продукта CH_3OH и CO образуются примерно в равных количествах, поэтому трудно ожидать селективности по метанолу значительно выше 50%. Оба реагента расходуются примерно в одинаковом количестве, но только ~25% израсходованного кислорода идет на образование жидких оксигенатов. При этом вода является принципиальным продуктом, так что в ПОММ всегда образуется водный раствор метанола.

На протяжении длительного периода изучения ПОММ большие усилия были потрачены на попытки повысить его эффективность и выход целевых продуктов за счет использования гетерогенного катализа. Но присущее этому процессу очень интенсивное собственное разветвление посредством образования и последующего быстрого распада метилгидропероксида (2), скорость которого примерно на 4 порядка превышает скорость термического зарождения цепей [3,4], и очень короткая длина цепей из-за интенсивной рекомбинации метилпероксидных радикалов по реакциям (3)-(4) делают его промотирование чрезвычайно сложной задачей. В случае ПОММ катализатор вынужден соревноваться не с медленной реакцией термического зарождения, а с чрезвычайно быстрым разветвлением цепей. Кроме того, развитая поверхность катализатора способствует дополнительному обрыву цепей и протеканию гетерогенных реакций глубокого окисления. Так что в настоящее время можно считать, что наилучшие условия процесса обеспечивает чисто газозафазное проведение ПОММ при высоком давлении.

В качестве оптимальных для ПОММ можно рассматривать следующие условия.

Интервал температур 450-550°C обеспечивает необходимую скорость реакции и одновременно позволяет сохранить в реакционной смеси образовавшиеся оксигенаты.

Высокое давление 70-80 *атм* необходимо для протекания реакции в режиме разветленно-цепного процесса, где доминирует прямая реакция продолжения цепи метана с носителями цепи – метилпероксидными радикалами, и одновременно обеспечивает низкую скорость диффузии активных компонентов к поверхности реактора, на которой в основном происходит их глубокое каталитическое окисление с образованием H₂O и CO₂.

Низкая текущая концентрация кислорода 3-4% останавливает процесс окисления до заметного распада образовавшихся оксигенатов, снижает ингибирование реакции кислородом и предотвращает перегрев реакционной смеси выше 600°C, т.к. каждый процент кислорода увеличивает конечную температуру продуктов окисления на ~40°C.

Небольшое время реакции ~1 с обеспечивает газофазный характер процесса без заметного вклада гетерофазных реакций.

Присутствие более тяжелых гомологов метана в углеводородной смеси значительно облегчает протекание процесса, позволяя снизить необходимые давление (до 30 *атм* и ниже) и температуру и повысить выход целевых продуктов.

Селективность образования метанола очень быстро снижается при увеличении конверсии метана (рис. 4), так что реальный выход метанола за проход не превышает примерно 2,5% или 20 г метанола на 1 м³ пропущенного газа. Хотя эти результаты, на первый взгляд, кажутся не очень привлекательными, они позволяют предложить ряд эффективных технологических процессов, имеющих вполне очевидные ниши для практического применения, где у ПОММ мало или совсем нет реальных конкурентов.

Технологические процессы на основе парциального окисления природного газа в метанол. При достаточно жестких ограничениях, накладываемых перечисленными выше оптимальными условиями процесса, решающее значение приобретает его правильная организация. Для увеличения конверсии углеводородного газа при одновременном сохранении низкой текущей концентрации кислорода и ограничения на температуру реакционной смеси можно применить фракционирование подачи окислителя при одновременном снятии избыточного тепла в парогенераторе перед подачей его каждой следующей порции, как это показано на рис. 5. Делать более трех подобных секций без выделения жидких продуктов нецелесообразно, т. к. при этом начинает расходоваться уже неработанный ранее метанол. Но и такая организация процесса позволяет увеличить суммарную конверсию метана за проход примерно до 10-12%, а выход метанола – до ~7%.

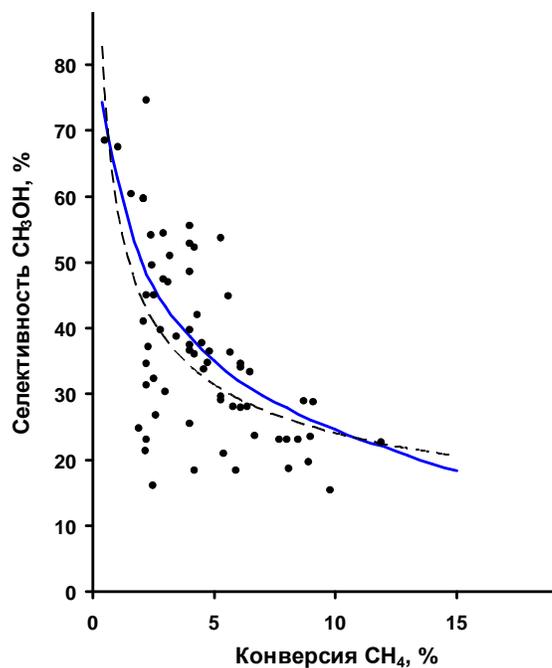


Рис. 4. Зависимость селективности образования метанола от конверсии метана. Точки – опубликованные экспериментальные данные. Пунктирная линия – статистический тренд экспериментальных данных, сплошная кривая – результаты кинетического численного моделирования газофазного процесса при $P = 100 \text{ атм}$, $T_0 = 420^\circ\text{C}$.

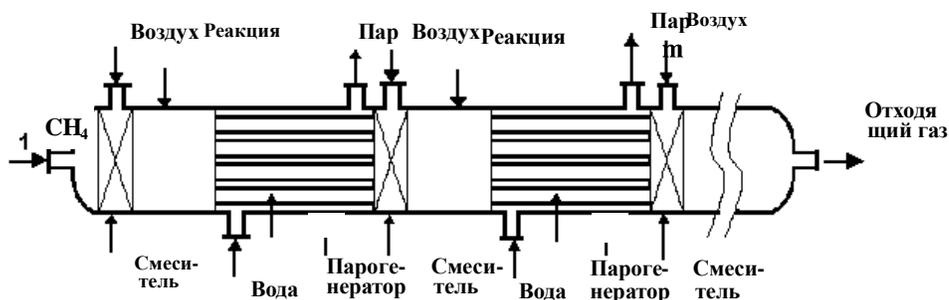


Рис. 5. Реактор для процесса ПОММ с фракционной подачей окислителя и снятием избыточного тепла за счет парогенераторных секций [3].

Если существует необходимость полной конверсии природного газа, то следует перейти к процессу с рециркуляцией отходящих газов. Для того, чтобы избежать необходимости использования сложных процессов очистки отходящих газов от образовавшихся газофазных продуктов реакции и инертных примесей, можно применить сдвдку определенной части смеси перед рециркуляцией. При использовании в качестве окислителя атмосферного воздуха необходимый объем сдвдки будет составлять примерно 50%, при этом из каждых 1000 м^3 газа можно будет получить около 60 кг метанола. Если же использовать обогащенный воздух, содержащий 50% кислорода, объем сдвдки сократится до 10%. При этом из каждых 1000 м^3 газа можно будет получить уже примерно 200 кг метанола (рис. 6). Отходящий газ с содержанием азота менее 30% можно

использовать для генерации энергии в объеме, обеспечивающем собственные потребности производства.

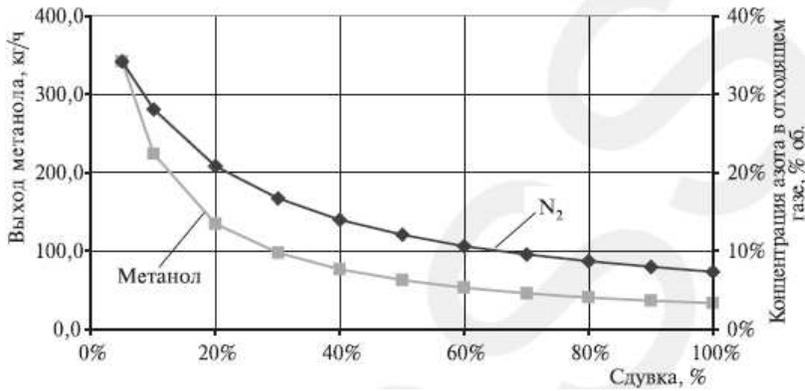


Рис. 6. Расчетная зависимость от доли сдуваемого газа выхода метанола на 1000 м³/ч входящего газа и концентрации азота в сдуваемом газе в процессе циклического парциального окисления метана обогащенным воздухом (концентрации O₂ = 50%).

Разумеется, принципиально неселективный процесс ПОММ не может конкурировать с традиционным крупнотоннажным производством метанола при высокой стоимости поставляемого природного газа. Но существует большое количество малотоннажных потребителей, особенно в удаленных и труднодоступных регионах добычи с обильными источниками дешевого газа, для которых практически нет альтернатив методу ПОММ (рис. 7).



Рис. 7. Перспективные процессы на основе прямого окисления метана в метанол.

Одно из наиболее очевидных применений метода ПОММ связано с производством метанола для ингибирования образования газовых гидратов при добыче и транспортировке природного газа в северных регионах. Ежегодно российская газодобывающая промышленность расходует на эти цели более 400 тыс. т метанола. А доставка метанола на многочисленные труднодоступные добывающие предприятия увеличивает его стоимость более чем в два раза.

Дешевый метанол, производимый непосредственно в местах добычи, может быть использован вместо дорогостоящих этаноламинов в качестве абсорбента для очистки добываемого газа от соединений серы, диоксида углерода, влаги и других примесей как в хорошо известном процессе *Ректизол* фирмы *Лурги*.

Особенно перспективен ПОММ для переработки жирных природных и попутных газов с высоким содержанием тяжелых гомологов метана. Например, образующиеся на удаленных установках подготовки газа газы деэтанзации (этановая фракция природного газа) практически невозможно рентабельно транспортировать с места добычи или квалифицированно использовать в качестве химического сырья. Большая часть этой ценнейшей углеводородной фракции в настоящее время сжигается в факелах. ПОММ позволяет относительно просто перерабатывать эти газы в такие ценные и востребованные жидкие продукты, как метанол, этанол, формальдегид.

Благодаря возможности селективного окисления тяжелых гомологов метана представляет большой интерес использование ПОММ в качестве стадии предварительного риформинга жирных газов перед их подачей на процесс каталитического парового риформинга для конверсии в синтез-газ. При этом возможно частичное выделение оксигенатов еще до стадии получения синтез-газа.

В некоторых удаленных газодобывающих регионах может представлять интерес малотоннажное производство методом ПОММ топливных спиртов или их последующая конверсия в бензин (Мобил-процесс) для удовлетворения локальных потребностей в моторном топливе.

Очень интересен процесс получения на базе ПОММ уксусной кислоты путем каталитического карбонилирования образующегося метанола другим углеродсодержащим продуктом процесса – монооксидом углерода [17]. В этом случае углеродная селективность образования целевого продукта близка к 100%, т. е. используются оба основных продукта конверсии.

Заслуживает внимания также использование метана в реакциях некаталитического окислительного присоединения к этилену, приводящее к образованию пропилена, т. е. олефина с увеличенным углеродным скелетом [18].

Другая возможность полного использования углеродного потенциала природного газа – организация комбинированного энергохимического процесса производства метанола на тепловых электростанциях. Такая комбинированная технология позволяет организовать наиболее простой и дешевый процесс получения метанола, т. к. в этом случае не требуются ни производство синтез-газа, ни получение кислорода, ни рециркуляция продуктов. Метанол получается простым окислением атмосферным воздухом примерно 10% подаваемого на выработку энергии природного газа. При этом энергетика также получает свою выгоду. Использование в качестве топлива природного газа, разбавленного примерно на 30% азотом воздуха, позволяет заметно снизить температуру горения и, тем самым, концентрацию монооксида азота в дымовых газах. Практически полностью оксиды азота могут быть удалены из дымовых газов при добавлении к ним части полученного метанольного раствора [19].

Еще одной интересной возможностью применения ПОММ для переработки нетрадиционных ресурсов природного газа является конверсия в метанол угольного метана с последующим получением на базе метанольного раствора и мелкодисперсных угольных отходов альтернативного жидкого топлива – метанольно-угольной суспензии [20]. При этом, помимо получения альтернативного жидкого топлива, решается острая экологическая проблема использования угольных отходов.

Конверсия природных и попутных газов в синтез-газ на основе объемных матричных горелок. Одним из главных сдерживающих факторов более широкого использования существующих газохимических процессов на основе предварительной конверсии природного газа в синтез-газ, в том числе для переработки нетрадиционных ресурсов, является высокая технологическая сложность, а также энерго- и капиталоемкость этого процесса. По различным оценкам, на эту стадию приходится до 60-70% всех затрат на конверсию углеводородных газов в жидкие химические продукты. Поэтому разработка более простых и эффективных процессов конверсии газообразных углеводородов в синтез-газ является одной из главных проблем современной газохимии. В [4] приведен подробный обзор предлагаемых альтернативных технологий получения синтез-газа. Однако пока ни одна из них не продемонстрировала свою эффективность в масштабах промышленного процесса. Ниже представлена недавно разработанная технология конверсии углеводородов в синтез-газ на основе проницаемых объемных матриц [21,22].

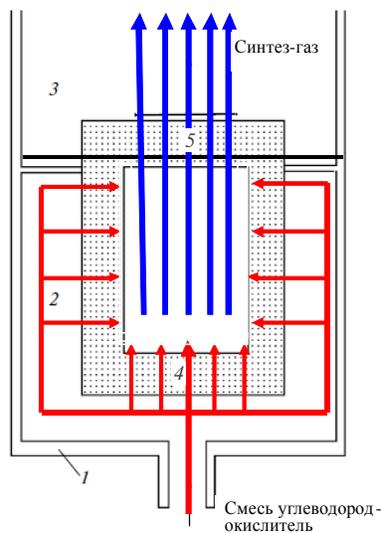


Рис. 8. Радиационная горелка с глубокой объемной матрицей: 1 – внешний кожух; 2 – объем с газовой смесью; 3 – выход газов; 4 – боковые стенки и дно полости горелки из перфорированной керамики; 5 – крышка полости матрицы из перфорированной керамики.

Конвертер на основе объемной матричной горелки, принцип работы которого показан на рис. 8, позволяет устойчиво конвертировать в синтез-газ очень богатые углеводород-воздушные и углеводород-кислородные смеси в режиме их поверхностного горения в условиях запертого ИК-излучения. Беспламенное горение вблизи внутренней поверхности проницаемой объемной матрицы из-за интенсивного конвекционного и радиационного теплообмена фронта пламени с поверхностью протекает при значительно более низкой температуре, чем обычное факельное горение. Это происходит за счет частичной передачи тепла фронта пламени и продуктов сгорания поверхности матрицы и от нее свежей газовой смеси, которая поступает в зону горения уже подогретой примерно до 400-600°C. Наряду с частичным запираем в объеме матрицы ИК-излучения фронта пламени, на которое приходится до 30-40% химической энергии углеводородного газа при беспламенном горении вблизи поверхности плоских ИК горелок, это позволяет существенно расширить пределы горения богатых смесей метана вплоть до значений коэффициента избытка окислителя ($\lambda = 0,36$ для метана ($\lambda = [O_2]_0/2[CH_4]_0$) (рис. 9).

В этих условиях реализовано окислительное превращение смесей, горение которых в нормальных условиях невозможно, что позволяет получать в некаталитическом газофазном процессе выход синтез-газа, близкий к термодинамически равновесному (рис. 9). При оптимальных условиях конверсии и низких значениях коэффициента избытка окислителя отношение H_2/CO практически достигает идеального для последующего технологического использования синтез-газа значения 2 [21,22]. Данная технология позволяет создавать компактные устройства

для получения синтез-газа из углеводородных газов практически любого состава.

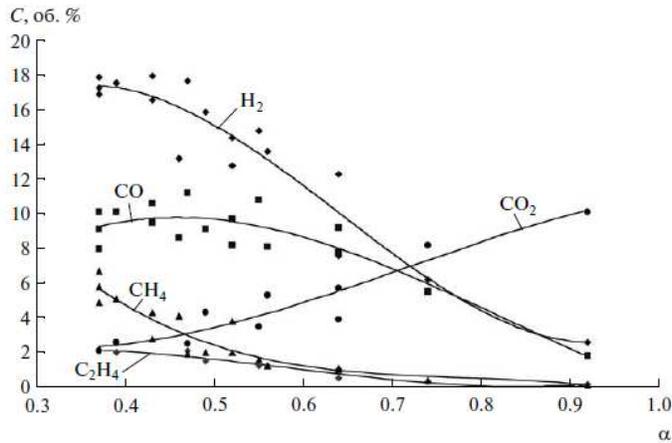


Рис. 9. Зависимость концентрации C продуктов конверсии метана в полости матрицы от коэффициента избытка окислителя α .

Горелочное устройство данного типа значительно проще известных реакторов получения синтез-газа, в частности, реакторов каталитического парового риформинга, и при этом способно стабильно обеспечивать близкие к известным процессам показатели конверсии метана и выхода водорода и оксида углерода. Его производительность, в зависимости от расхода горючей смеси, может изменяться в широких пределах. А с учетом возможности широкого варьирования мощности отдельного горелочного устройства и модульной компоновки различного числа однотипных горелочных устройств подобные генераторы способны перекрыть весь диапазон практически интересных для получения синтез-газа мощностей.

Помимо большого диапазона изменения производительности, компактности (удельная термическая мощность достигает 30 Вт/см^2 рабочей поверхности матрицы) и автотермичности процесса, к достоинствам генератора синтез-газа на основе объемной матрицы следует отнести простоту конструкции и обслуживания, отсутствие катализатора и сажеобразования в полости реактора, отсутствие особых требований к конструкционным материалам. Важным достоинством является возможность конвертировать углеводородные газы практически любого состава, включая ПНГ и более тяжелые, в том числе жидкие, углеводороды, а также отсутствие проблемы загрязнения рабочей поверхности матрицы продуктами горения, т. к. горение протекает в газовой фазе, и его продукты не взаимодействуют с поверхностью. Конверсию природного газа в радиационной горелке с объемной матрицей можно проводить и при повышенных давлениях. Это делает его привлекательным для промышленных процессов, требующих высокого давления синтез-газа. В качестве окислителя, в зависимости от предъявляемых к синтез-газу требова-

ний, могут использоваться воздух, обогащенный воздух или кислород. Еще одним достоинством процесса является возможность конвертировать в синтез-газ низкокалорийные топлива, например, биогаз с концентрацией CO_2 до 60% [23].

Селективный оксикрекинг тяжелых компонентов ПНГ. Изучение механизма окислительной конверсии легких алканов позволило предложить практическое решение одной из наиболее серьезных проблем, сдерживающих развитие малой энергетики, особенно в удаленных районах газо- и нефтедобычи [24]. До сих пор в добывающих регионах при огромной потребности в энергии значительный объем природных и попутных газов сжигается в факелах из-за невозможности их непосредственного использования для питания энергоустановок. Присутствие тяжелых углеводородов делает эти газы склонными к образованию смол и нагара и детонации, поэтому без предварительной подготовки они не пригодны в качестве топлива для газопоршневых и газотурбинных приводов. А существующие технологии подготовки и очистки газа сложны, требуют больших капиталовложений, затрат энергии и при характерном для малой энергетике расходе газа менее 20 млн ($\text{м}^3/\text{год}$) нерентабельны.

Для решения этой проблемы было предложено использовать большое различие в реакционной способности метана и его гомологов. Это различие позволяет при определенных условиях селективно конвертировать более тяжелые углеводороды непосредственно в большом избытке метана, при этом сам метан практически не подвергается конверсии, а его содержание даже возрастает, т. к. он является одним из основных продуктов конверсии своих гомологов. Процесс протекает в основном как термический крекинг тяжелых алканов. Но, как показали эксперименты, введение небольшой доли кислорода, менее 0,1 от концентрации конвертируемых углеводородов, не только ускоряет процесс, но и позволяет практически полностью исключить сажеобразование. Поскольку при этом, помимо продуктов крекинга – водорода, этилена и пропилена, а также легких алканов – метана и этана, появляется соответствующее количество CO , то процесс в общем случае должен рассматриваться как селективный оксикрекинг тяжелых C_3+ компонентов попутного газа [25]. В результате C_3+ алканы конвертируются в более легкие соединения с более высокими октановыми числами, менее склонные к смоло- и сажеобразованию.

При температурах менее 550°C процесс протекает только в присутствии катализатора, но при более высоких температурах $700-750^\circ\text{C}$ он становится практически полностью газофазным. Были проведены исследования окислительной конверсии в большом избытке метана и инертных газов как индивидуальных C_2-C_7 алканов, так и их сложных смесей, имитирующих реальный попутный газ. Полученные результаты позволили предложить простую и эффективную газофазную технологию

гию селективного окискрекинга тяжелых углеводородов, которая не требует применения катализаторов, не снижает теплосодержание исходного газа и не производит отходы, требующие дополнительной утилизации. На базе лабораторных исследований была создана и испытана пилотная установка с производительностью по газу до 20 м³/ч (рис. 10).



Рис. 10. Пилотная установка окислительной конверсии тяжелых компонентов попутного газа.

Испытания на модельном газе, моделирующем состав попутного газа Верхне-Хулымского месторождения, показали, что при температуре 750°C, давлении 1 атм и времени пребывания газа в реакторе ~1 с конверсия фракции C₅-C₆ достигает 90%, бутанов – почти 80%, и пропана – около 70% (рис. 11).

Таким образом, с помощью предложенной технологии можно рассчитывать на успешное решение проблемы использования попутных и сырых природных газов в локальной энергетике и значительное снижение объема факельного сжигания попутного газа.

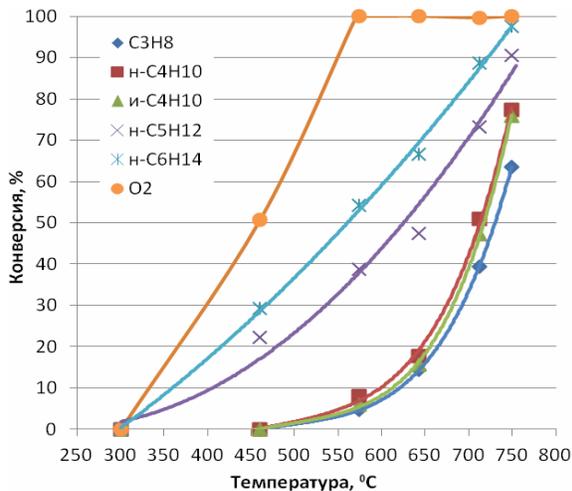


Рис. 11. Результаты одной из серий пилотных испытаний. Температурная зависимость окислительной конверсии C₃-C₆ алканов при работе с газом, моделирующим состав попутного газа Верхне-Хулымского месторождения.

Заклучение. Проведенные в последние годы исследования кинетики и механизма парциального окисления метана позволили установить основные особенности механизма этого процесса. В отношении более тяжелых алканов такую работу еще предстоит проделать. Главные особенности парциального окисления алканов связаны с сильной нелинейностью механизма этого процесса и большой ролью в нем пероксидных соединений и радикалов. Однако уже имеющийся уровень понимания механизма этих процессов позволяет предложить на этой основе ряд новых газохимических процессов. Происходящее сейчас быстрое освоение нетрадиционных источников природного газа – сланцевого газа и газа плотных формаций, угольного метана, попутного нефтяного газа, газа из малодебитных и низконапорных месторождений и других источников, и связанное с этим быстрое изменение сырьевой базы газовой отрасли делает необходимым разработку нового поколения относительно простых малотоннажных газохимических технологий. Это открывает реальные перспективы для практического внедрения новых процессов на основе парциального окисления легких алканов и делает необходимым более глубокое и целенаправленное исследование кинетики и механизма этих процессов.

Авторы выражают благодарность А.С. Караханяну за ценные советы о возможности переработки сланцевых газов Республики Армения.

**ԲՆԱԿԱՆ ԵՎ ՈՒՂԵԿԻՑ ԳԱԶԵՐԻ ՕՔՍԻՂԱՑԻՆ ՓՈՒՍԱՐԿՄԱՆ
ՆՈՐ ՈՒՂՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ**

Վ. Ս. ԱՐՈՒՑՑՈՒՆՈՎ, Լ.Ն. ՍՏՐԵՎՈՎԱ և Լ.Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ

Աշխատանքում դիտարկվում են բնական և ուղեկից գազերի օքսիդային փոխարկման որոշ հեռանկարային ուղղություններ և դրանց տեխնոլոգիական կիրառման հնարավորությունները՝ փոքրատոննաժ գազաքիմիական պրոցեսների մշակման նպատակով, հիմնվելով ճյուղավորված շղթայական ռեակցիաների մեխանիզմների պարզաբանումների վրա:

Բնական գազի համաշխարհային պաշարների կառուցվածքի զգալի փոփոխությունները, առաջին հերթին ոչ ավանդական, դժվարամատչելի ու փոքր ելքով աղբյուրների դերի կանխատեսելի աճը, զգալիորեն մեծացրել են հետաքրքրությունը փոքրածավալ գազաքիմիական տեխնոլոգիաների նկատմամբ: Սակայն թեթև ածխաջրածինները և հատկապես մեթանը շատ կայուն միացություններ են և դրանց ակտիվացման համար պահանջվում են բարձր ջերմաստիճաններ, հետևաբար նաև էներգիայի մեծ հոսքեր: Քանի որ փոխազդող ածխաջրածնի անհրաժեշտ էներգիա ապահովելու առավել արդյունավետ ճանապարհը դրա մասնակի օքսիդացումն է հենց նույն ռեակտորի ներսում, ապա զգալիորեն մեծացել է հետաքրքրությունն այն տեխնոլոգիաների նկատմամբ, որոնք առնչվում են ածխաջրածինների մասնակի օքսիդացմանը: Աշխատանքում դիտարկվում են բնական և ուղեկից գազերի օքսիդային փոխարկման որոշ հեռանկարային ուղղություններ՝ հիմնված ճյուղավորված շղթայական ռեակցիաների վրա և դրանց տեխնոլոգիական կիրառությունները՝ փոքրածավալ գազաքիմիական պրոցեսների մշակման համար: Նման պրոցեսների շարքում առավել լրիվ մշակված է մեթանի փոխարկումը մեթանոլի: Այս այլասերված ճյուղավորված շղթայական բարդ պրոցեսի կինետիկայի ավելի խորը պարզաբանումը թույլ է տալիս առաջադրել մի շարք հեռանկարային փոքրածավալ պրոցեսներ, ինչի շնորհիվ ապահովվում է ածխաջրածինների վերամշակումը տեղում՝ մինչև մեթանոլ և այլ թթվածնային արգասիքներ: Այդ տեխնոլոգիաները շատ ավելի

պարզ են ավանդական տեխնոլոգիաների համեմատ և հեշտությամբ համադրվում են էներգիայի արտադրության հետ:

Ածխաջրածինների՝ տարբեր արժեքավոր քիմիական նյութերի և հեղուկ ածխաջրածինների, ներառյալ շարժիչային վառելիքների փոխարկմանն այլընտրանք է դրանց նախնական փոխարկումը սիթեզ-գազի: Աշխատանքում նկարագրվում են սկզբունքորեն նոր, կոմպակտ ու փոքրածավալ արդյունավետ ածխաջրածինների փոխարկիչ սարքեր, հիմնված ծավալային մատրիցներում ածխաջրածինների մասնակի օքսիդացման վրա: Դրանք թույլ են տալիս ծավալային մատրիցներին ներքին մակերևույթի մոտակայքում՝ ցածրջերմաստիճանային, առանց բոցի այրման պայմաններում փոխարկման ենթարկել շատ հարուստ խառնուրդներ և այդպիսով ապահովել CO-ի և H₂-ի բարձր ելքեր առանց կատալիզատորի օգտագործման:

Արդյունավետ օքսիդացման պրոցեսի մեկ այլ օրինակ է ավելի ծանր C₃₊ ածխաջրածինների (նավթերի ուղեկից գազեր) ընտրողական օքսիդացումը, ինչը թույլ է տալիս փոխարկել դրանք ավելի պարզ, հիմնականում էթիլենի, ջրածնի, մեթանի ու ածխածնի օքսիդի, այդպիսով մատակարարվող գազը դարձնելով հարմար գազամթոնների ու գազատուրբինների համար:

NEW DIRECTIONS IN OXIDATIVE CONVERSION OF NATURAL AND OIL ASSOCIATED GASES

V. S. ARUTYUNOV¹, L. N. STREKOVA¹ and L. A. TAVADYAN²

¹ Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences
4, Kosygin Str., Moscow, 119991, Russia

E-mail: arutyunov@chph.ras.ru

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

E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

In the research some advanced directions of oxidative conversion of the natural and accompanying gases and the possibility of their technological use for the initiation of small-capacity gazochemical processes are considered based on the understanding of mechanisms of branching chain reactions.

Significant changes in the structure of world resources of natural gas, first of all, the predictable increase of the role of unconventional, stranded and low deposit resources sharply increased the interest to low scale gas chemical technologies. But light hydrocarbons, especially methane, are very stable compounds that need high temperatures, and too high fluxes of energy for their activation. Because the most efficient way to provide high amount of energy to reacting hydrocarbon is its partial oxidation just inside the same reactor, there is significant attention to technologies based on the partial oxidation of hydrocarbons. The paper analyses some prospective directions in the oxidative conversion of natural and associated gases, based on chain-branched reactions, and the possibility of their technological application for developing of low scale gas chemical processes.

Among such processes one of the most developed is the direct conversion of methane to methanol. More explicit understanding of the unusual kinetics of this degenerated chain-branched process let to suggest some prospective low-scale processes for on-site processing of hydrocarbon gases into methanol and other oxygenates which are much simpler than traditional technologies and easily combined with power generation.

Alternative route for conversion of hydrocarbon gases into different valuable chemicals and liquid hydrocarbons including motor fuels is their preliminary conversion into syngas. The paper describes principally new type of compact and effective low-

scale hydrocarbon reformers based on the partial oxidation of hydrocarbon gases in volumetric matrixes that let to convert very rich mixtures at low temperature flameless combustion in the vicinity of the inner surface of volumetric matrix and thus obtain high yield of CO and H₂ without use of catalyst.

Another example of the effective oxidation process is the selective oxidation of heavier C₃₊ hydrocarbons in oil associated gas that let to convert them into more simple and octane compounds, predominantly, ethylene, hydrogen, methane and carbon monoxide, thus making gas suitable for feeding gas piston and gas turbine engines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Weijermars R.* // Oil & Gas J., 2011, Jan. 3, p.74.
- [2] Геология Армянской ССР, т.VII, Неметаллические полезные ископаемые. Ереван, Изд. АН Арм.ССР, 1966 (Месропян А.И., Саркисян О.А.) с.530.
- [3] *Арутюнов В.С., Крылов О.В.* Окислительные превращения метана. М., Наука, 1998.
- [4] *Арутюнов В.С.* Окислительная конверсия природного газа. М., КРАСАНД, 2011.
- [5] *Sinev M., Arutyunov V., Romanets A.* // Advances in Chemical Engineering / Ed. G.V.Marin. Elsevier, 2007, v.32, p.171.
- [6] *Sinev I. M.Yu., Fattakhova I. Z.T., Lomonosov V.I., Gordienko Yu.A.* // J. Nat. Gas. Chem., 2009, v.18, p.273.
- [7] *Синев М.Ю., Корчак В.Н., Крылов О.В., Григорян Р.Р., Гарибян Т.А.* // Кинетика и катализ, 1988, т.29 (5), с.1105.
- [8] *Семенов Н.Н.* О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М., Изд. АН СССР, 1958.
- [9] *Штерн В.Я.* Окисление углеводородов в газовой фазе. М., Изд. АН СССР, 1961.
- [10] *Налбандян А.Б., Манташян А.А.* Элементарные процессы в медленных газофазных реакциях. Ереван, Изд. АН Арм.ССР, 1975.
- [11] *Налбандян А.Б., Варданян И.А.* Современное состояние проблемы газофазного окисления органических соединений. Ереван, Изд. АН Арм.ССР, 1986.
- [12] *Arutyunov V.S., Basevich V.Ya., Vedeneev V.I.* // Ind. Eng. Chem. Res., 1995, v.34, 112, p.4238.
- [13] *Arutyunov V.S., Basevich V.Ya., Vedeneev V.I.* // Russian Chemical Reviews, 1996, v.65, p.197.
- [14] *Arutyunov V.S.* // Journal Natural Gas Chemistry, 2004, v.13, 11, p.10.
- [15] *Веденеев В.И., Гольденберг М.Я., Горбань Н.И., Тейтельбойм М.А.* // Кинетика и катализ, 1988, т.29, с.7, 14, 1291, 1297.
- [16] *Тавадян Л.А.* // Химическая физика, 1986, т.5, 11, с.63.
- [17] *Mac Farlan A., Liu D.* In: Studies in Surface Science and Catalysis. Natural Gas Conversion VI, 2001, v.136 /Ed. E.Iglesia, T.H.Fleish. Elsevier Science B.V. Amsterdam-London-New York-Oxford-Paris-Shannon-Tokyo, 2001.
- [18] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж.* // Хим. ж. Армении, 2009, т.62, 13-4, с.316.
- [19] *Zatansky V.M., Loc Ho, Maly P.M., Seeker W.R.* // Combust. Sci. Technol., 1996, v.120, p.255.
- [20] *Арутюнов В.С.* // Газовая промышленность, 2012, 1672 (спецвыпуск), с.58.
- [21] *Арутюнов В.С., Шмелев В.М., Лобанов И.Н., Политенкова Г.Г.* // ТОХТ, 2010, т.44, 11, с.21.
- [22] *Arutyunov V.S., Shmelev V.M., Sinev M.Yu., Shapovalova O.V.* // Chem. Eng. J., 2011, v.176-177, p.291.
- [23] *Shapovalova O.V., Young Nam Chun, Arutyunov V.S., Shmelev V.M.* // Int. J. Hydr. Energy, 2012 (in press).
- [24] *Арутюнов В.С.* // Российский химический журнал, 2010, т. 54, 15, с.31.
- [25] *Арутюнов В.С., Быховский М.Я., Синев М.Ю., Корчак В.Н.* // Изв.РАН, Сер. хим., 2010, 18, с.1493.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНО[2,3-d]-
И ТИЕНО [3,2-d]ПИРИМИДИНОВ

А. С. НОРАВЯН, Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН и Ш. Ф. АКОПЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Тел.: (010)287789, E-mail: noravyan@mail.ru

Поступило 20 VIII 2012

Обобщены и систематизированы литературные данные о методах синтеза и превращениях конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]пиримидинов.

Библ. ссылок 122.

В ряду гетероциклических соединений тиенопиримидины занимают важное место и издавна привлекают внимание исследователей. Тиенопиримидины являются структурными аналогами пуринов, и их можно рассматривать как потенциальные биологически активные вещества.

Согласно литературным данным, производные конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]пиримидинов обладают противоопухолевой [1], антивирусной, антимикробной и антибактериальной активностью [2-4].

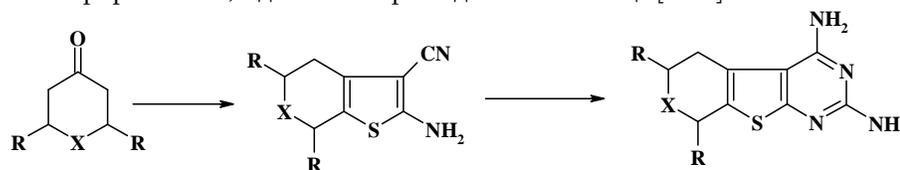
Тиенопиримидины представляют также теоретический интерес с точки зрения их реакционной способности из-за наличия в молекуле как π -дефицитного пиримидинового, так и π -избыточного тиофенового колец, что позволяет получить различные функционально замещенные производные и изучить взаимное влияние гетероциклов и гетероатомов на реакционную способность и биологическую активность системы в целом. Исследования топологического резонанса энергий изомерных тиенопиримидинов показали, что все конденсированные тиенопирими-

дины являются ароматическими соединениями, однако эти свойства более выражены у тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]пиримидинов, чем у тиено[3,4-d]пиримидинов, т. к. первые выступают в виде двух резонансных структур, в то время как последний изомер только одной [5].

В связи с вышеизложенным мы сочли необходимым в настоящем обзоре систематизировать литературные данные о синтезе и превращениях как конденсированных тиено[2,3-d]-, так и тиено[3,2-d]пиримидинов.

Методы синтеза конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d] пиримидинов

А. Амино-, алкил- и хлорпроизводные тиенопиримидинов. Один из распространенных методов их синтеза основан на использовании конденсированных 2-амино-3-циантиофенов, полученных в свою очередь конденсацией соответствующего циклического кетона с малонитрилом и элементарной серой в присутствии морфолина или триэтиламина согласно методу Гевальда [6]. Выходы составляют 50-90% в зависимости от природы заместителя "X", что связано с различными электронными эффектами серы, азота и углерода. Взаимодействием аминонитрилов с гидрохлоридом хлорформамидина получены соответствующие тиенопиримидины с высокими выходами, причем в случае 2-амино-3-циантиофенов, у которых X = S, получаются более чистые продукты и с более высокими выходами, чем в случае азотистых аналогов (X=NMe). Предполагается, что причиной такого различия в поведении азотистых аналогов может явиться частичное протонирование кольцевого азота гидрохлоридом хлорформамидина, необходимого для катализа генерирования 2,4-диаминопиримидинового кольца [7-10].

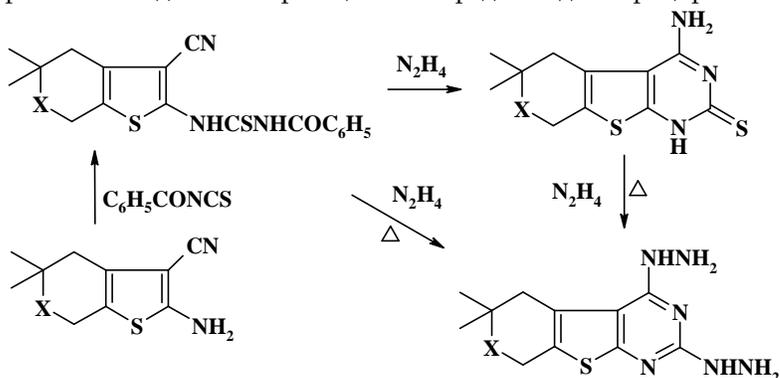


X = S, NMe, CH₂; R = H, Me, Ar

Аналогичным образом были получены конденсированные пирано(тиопирано)[3,4-b]-тиено[5,4-d]пиримидины и тетрагидропиридо(4',3':4,5)тиено[2,3-d]пиримидины [11, 12].

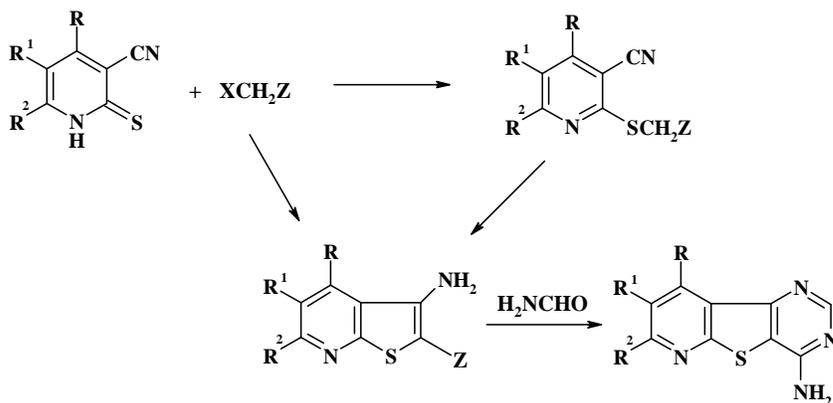
А.С. Норвяном и сотр. был разработан новый способ получения 2,4-дигидразинотиенопиримидинов, заключающийся во взаимодействии 2-аминоциантиофенов с бензоилизоцианатом с последующей обработкой полученных 2-(N'-бензоилтиоуреидо)-3-циантиофенов гидратом гидразина. Установлено, что конденсация тиоуреидотиофенов с гидра-

том гидразина происходит через промежуточные 4-амино-2-тио-тиенопиримидины, которые были выделены из реакционной среды и идентифицированы [13].



X = O, S, N-CH₃.

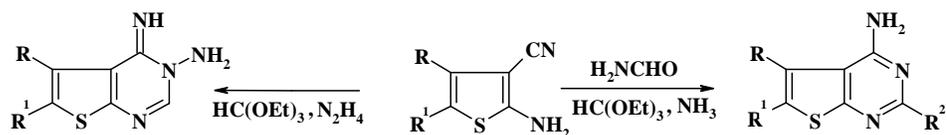
Родиновской и сотр. в процессе синтеза конденсированных гетероциклических систем был использован 3-циано-2(1H)пиридинтион. Так, последний в присутствии эквимольного количества KOH гладко алкилируется хлорацетонитрилом или монобромуксусной кислотой с образованием Z-метилентиопиридинов, которые под действием едкого кали подвергаются циклизации в соответствующие 3-аминотиено[2,3-b]пиридины. Последние получены также в одну стадию из пиридинтионов и галогенидов в присутствии избытка KOH. Непродолжительное кипячение производных 3-аминотиено[2,3-b]пиридина с избытком формамида приводит к образованию 4-аминотиено[3,2-d]пиримидина с высоким выходом. Нужно отметить, что скорость циклизации возрастает с увеличением электроотрицательности заместителя Z и, следовательно, поляризации связей C-H [14, 15]. Конденсированные 4-аминотиено[3,2-d]пиримидины получены в работах [16, 17].



RR¹ = (CH₂)₄; R = CF₃, R² = H, Me, Et, Ph; X = Cl, Br; Z = CN, COOH.

Разными исследователями 4-аминопроизводные тиено[2,3-d]пиримидина также получены нагреванием соответствующих 3-цианотиофенов с формамидом и уксусным ангидридом [18, 19].

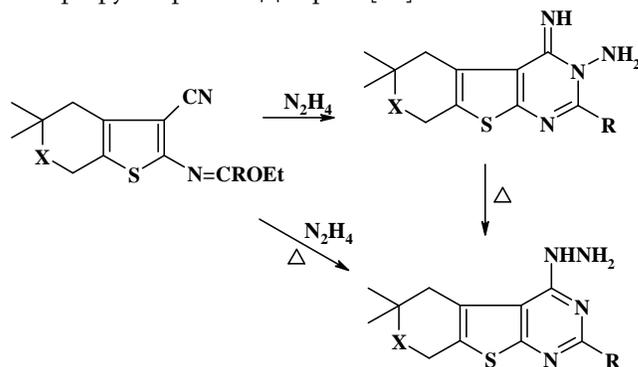
Так, Гевальдом синтезированы 4-аминотиено[2,3-d]пиримидины из *o*-аминонитрильных производных тиофена либо непосредственным взаимодействием с формамидом, либо их последовательной обработкой ортоэфиром и аммиаком. Авторами также найдено, что при использовании вместо аммиака гидразина образуется производное 4-имино-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3-амина, которое может быть введено в последующие конденсации.



R = H, алкил, арил, R¹ = H, COOEt, алкил, арил, RR¹ = (CH₂)₄; R² = H, OH.

2-Замещенные 3-N-окиси, кроме того, могут быть синтезированы из N-ацилированных аминов и гидросиламина [20].

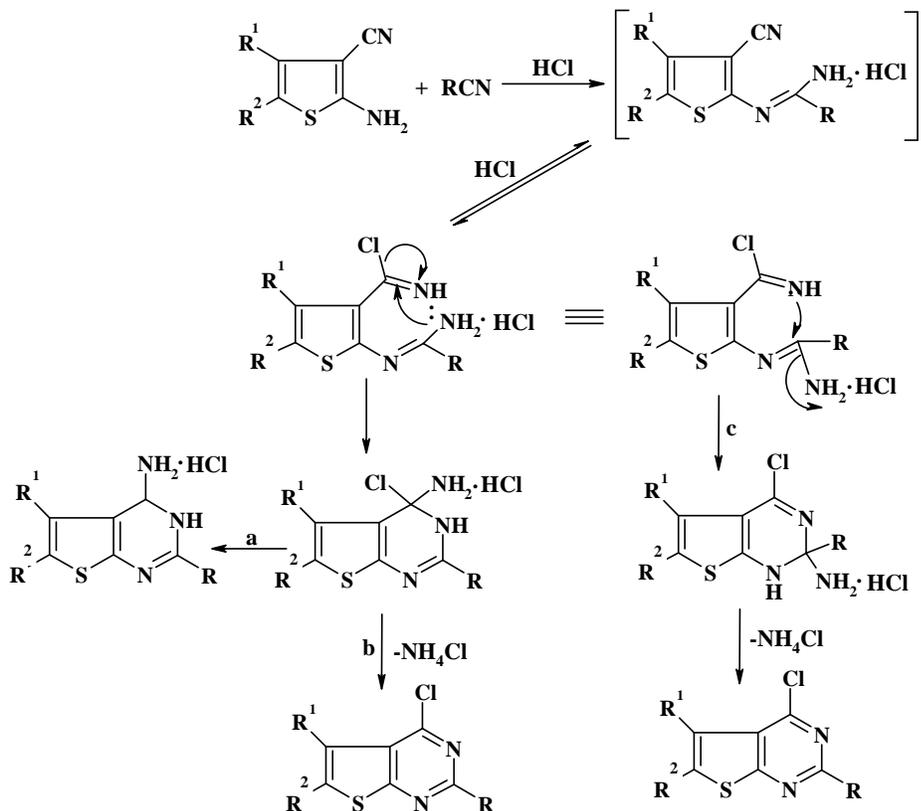
4-Гидразинотиенопиримидины были получены либо непосредственным взаимодействием 3-циано-2-этоксиметилиденаминотиофенов с гидратом гидразина при высокой температуре, либо проведением реакции первоначально при комнатной температуре с выделением промежуточных 3-амино-4-иминопириимидинов, дальнейшее нагревание которых в присутствии гидрата гидразина сопровождалось перегруппировкой Димрота [13] по схеме:



X = O, S, R = H, Me, Et.

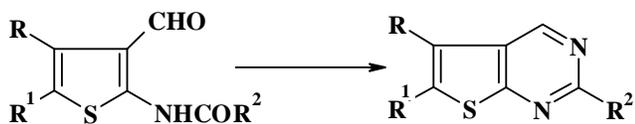
Шису с сотр. [21, 22] осуществлена конденсация 2-амино-3-цианотиофенов с замещенными нитрилами различного строения в диоксане в присутствии газообразного хлористого водорода в качестве катализатора, приведшая к 4-аминопиримидинам, а в некоторых случаях – к 4-

хлорпиримидинам. Установлено, что природа нитрилов имеет важное значение для определения направления реакции. Так, было показано, что 2-амино-3-цианотиофены с ацето-, фенилацето- и бензонитрилами образуют исключительно конденсированные 4-аминопиримидины, в то время как в результате реакции с хлор- и дихлорацетонитрилами образуются 4-хлорпиримидины. Авторами представляется протекание реакций по нижеследующей схеме:



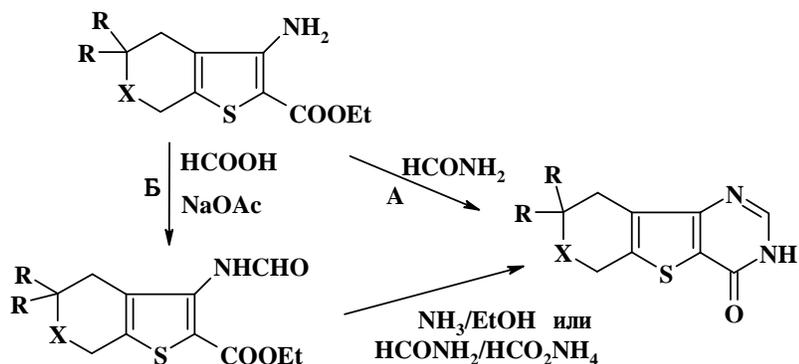
R¹ = R² = CH₃, (CH₂)₄, R = Ar, Salk, COCH₃, COCH₂Ph, COCH₂Cl.

Шведов и сотр. проведением реакции 2(3)-ациламино-3(2)-формилтиофена с ацетатом аммония в уксусной кислоте при нагревании получили с высокими выходами производные тиенопиримидина со свободным от заместителей положением 4 [23, 24].



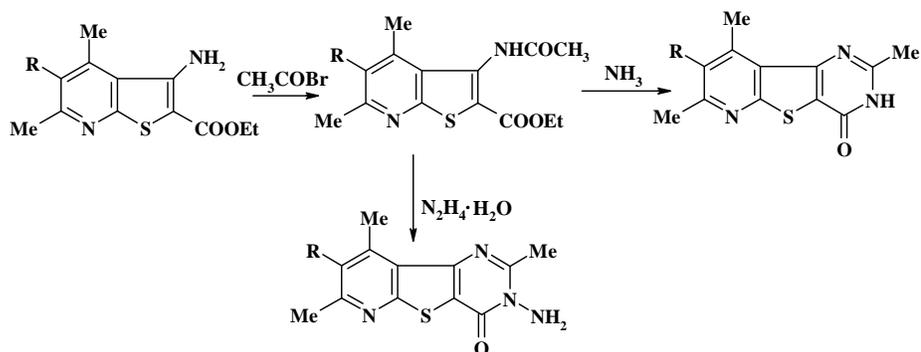
R = R¹ = CH₃; RR₁ = (CH₂)₄; R² = H, CH₃, Ph, Bn.

Б. Оксотиенопиримидины. В литературе большое число публикаций посвящено синтезу конденсированных тиенопиримидинов на основе производных 3-амино-2-карбэтокситиофенов, которые в свою очередь получены конденсацией соответствующих циклических кетонов с этилцианоацетатом в присутствии морфолина и элементарной серы [25, 26]. Существует два метода: **А** – нагревание до 200°C в избытке формамида (искомые продукты получены с высокими выходами); **Б** – взаимодействие с муравьиной кислотой в присутствии ацетата натрия, приводящее к интермедиату, который в дальнейшем циклизуется аммиаком в среде этанола или же в присутствии формиата аммония и формамида [20, 27-29].



X = O, S, CH₂; R = H, CH₃.

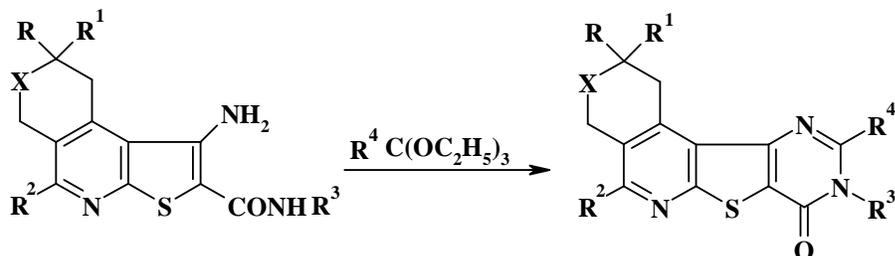
Шведовым и сотр. предложен метод получения конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов из 2-этоксикарбонил-3-аминотиенопиридинов, заключающийся в предварительном ацелировании находящейся в положении 3 аминогруппы с помощью ацетилбромида в диоксане. Полученное моноацетильное производное вводят во взаимодействие как с аммиаком, так и с гидразингидратом. Образующиеся при этом амид и гидразид сразу подвергаются циклизации в соединения с трициклической структурой [30].



R = H, NO₂.

Этим же методом были получены 2-алкиламещенные пирано(тиопирано)[4',3':4,5]тиено [2,3-d]пиримидин-4-оны и 5,6,7,8-тетрагидробензо-[b] тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны [31-34].

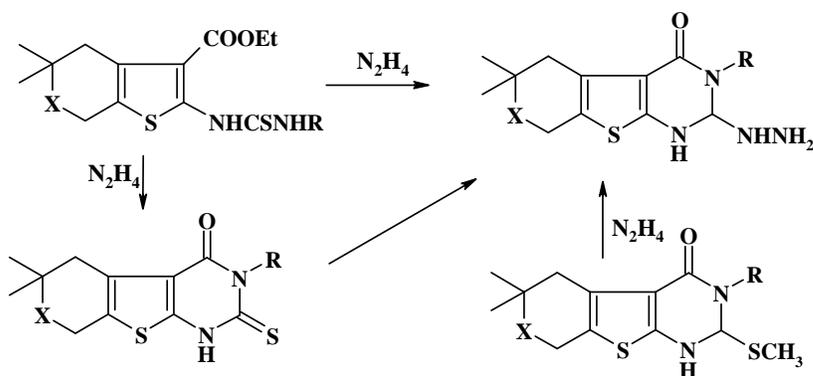
2,3-Дизамещенные производные пирано-, тиопирано- и бензоаннелированные пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидины получены на основе конденсированных тиено[2,3-b]пиримидинов [35-37].



X = O, S, CH₂; R = R¹ = H, Me; R² = морфолино, пирролидино; R³ = H, Alk, Ar; R⁴ = H, Me.

В литературе имеется множество данных относительно ацилирования аминогруппы конденсированных тиофенов хлорангидридами карбоновых кислот. Полученные ацетильные производные впоследствии подвергались термической циклизации, в результате чего были получены 2,3-дизамещенные производные тиенопиримидинов [38-41].

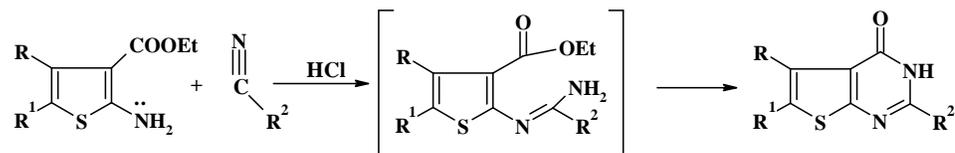
Армянскими учеными разработаны три удобных метода синтеза 2-гидразино-тиенопиримидинов с высокими выходами конденсацией 2-(N'-тиоуреидо)-3-этоксикарбонилтиофенов, 2-тио- и 2-метилтиотиенопиримидинов с концентрированным раствором гидразингидрата. Отметим, что в первом случае реакция протекает с замыканием пиримидинового кольца в тиотиенопиримидины, которые далее реагируют с гидратом гидразина с образованием целевых продуктов [42,43].



X = O, S, N-CH₃; R = C₆H₅, C₆H₅CH₂.

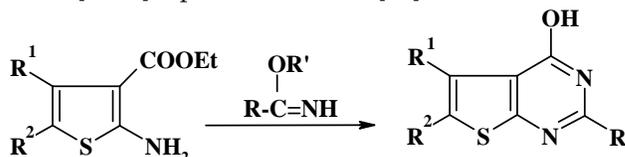
Реакция *o*-аминокарбонильных производных тиофена с нитрилами в присутствии хлористоводородной кислоты приводит к образованию

амидинового интермедиата, который подвергается внутримолекулярной циклизации вследствие нуклеофильной атаки NH₂-группы на карбонильный атом углерода с образованием пиридинового цикла [44-51].



R = H, CH₃, Ph; R¹ = H, COOEt, Et; RR¹ = (CH₂)₄; R² = Me, CH₂COOEt, Ph, CH₂CH₂Cl.

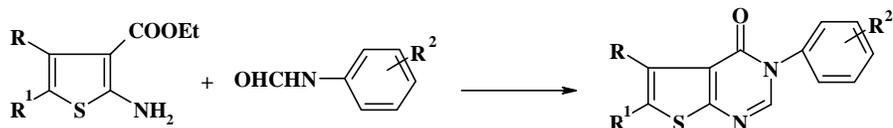
Осуществлена также циклизация этилового эфира 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты под действием имидов карбоновых кислот, приведшая к образованию 2-замещенных-тиено[3,2-d]пиридин-4-онов [52].



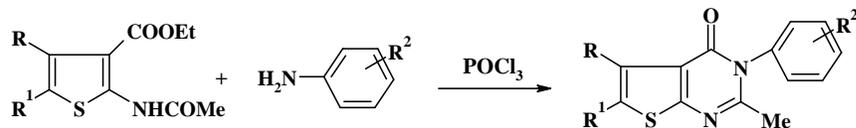
R¹ = R² = H, Me, Et, (CH₂)₄; R = R' = Me, Et, H, Ph, CCl₃, PhCH₂, пиррол, 2-нитрофуран.

Немецкими учеными были изучены реакции этилового эфира 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты с N-формилзамещенными ароматическими аминами, протекающими лишь при 260 °С (метод А). Искомые продукты можно было также получить нагреванием этилового эфира 2-N-ацетиламинотиофен-3-карбоновой кислоты с ароматическими аминами в присутствии хлорокиси фосфора, однако выходы продуктов были низкие. В условиях реакции эфирная группа гидролизуется, и в качестве основного продукта получается чистая карбоновая кислота (метод Б). В результате проведенных исследований самым удобным методом для образования пиридинового кольца явилось взаимодействие N-3-(арил)-2-амино-3-тиофенкарбоксамидов с ортоэфирами карбоновых кислот в присутствии хлорокиси фосфора в среде толуола (метод В) [53-55].

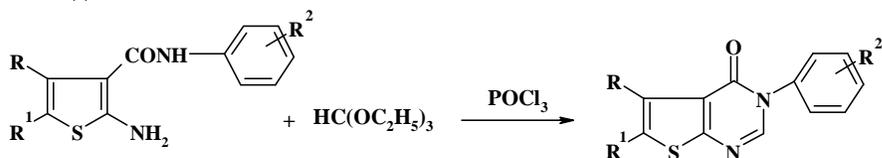
Метод А:



Метод Б:

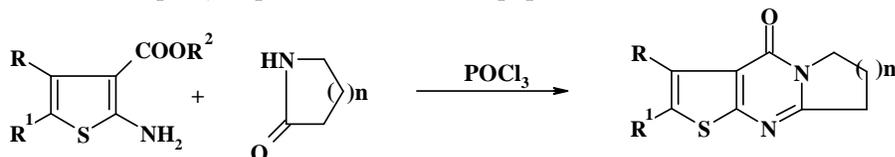


Метод В:



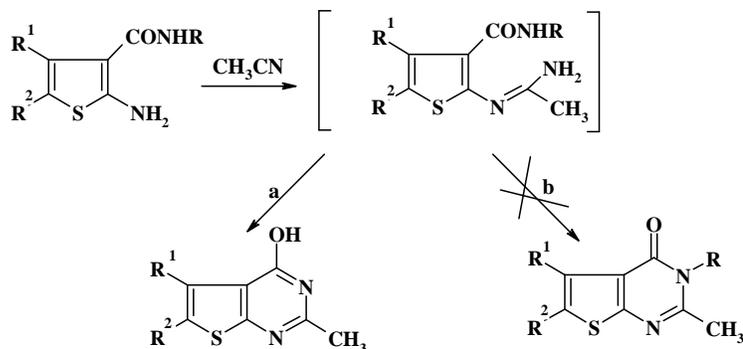
$RR^1 = (CH_2)_4$; $R = R^1 = H, CH_3$; $R^2 = H, o-CH_3, m-CH_3, p-CH_3, o-OCH_3, p-OCH_3, p-Cl$.

Проведенные исследования показали, что эфиры (-аминотиофен-β-карбоновых кислот вступают в реакцию с лактамами при кипячении в абсолютном дихлорэтане в присутствии хлорокиси фосфора с образованием тиенопиримидинов с выходами 40-90%. Производные тиенопиримидинов образуются также при реакции (-аминотиофен-β-карбоновых кислот с эфирами лактамов [56-58].



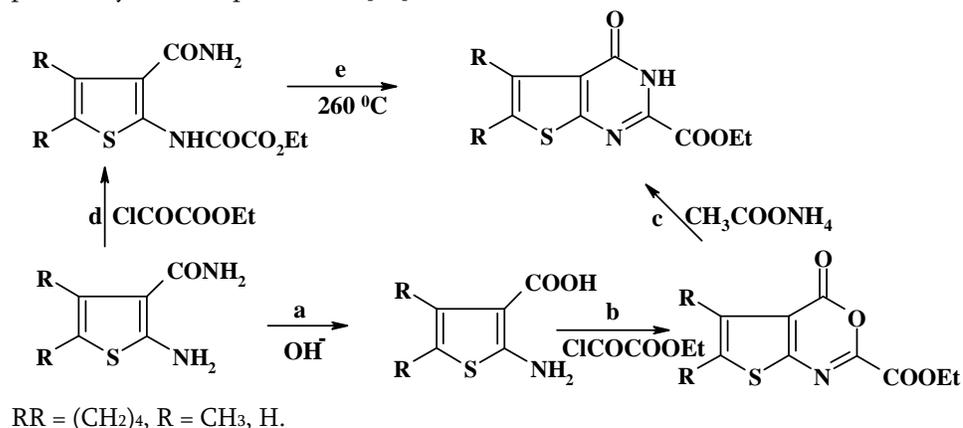
$R = R^1 = H, CH_3, Ph$; $RR^1 = (CH_2)_4$, $n = 1-3$; $R^2 = H, Et$.

В процессе циклизации 2-амино-3-карбамидотиофенов под действием нитрилов в пиримидины промежуточно образуется амидин, который далее циклизуется с отщеплением амина из карбамоильной группы (по пути а), а не с отщеплением аммиака из амидной группы (по пути б). Об этом свидетельствует образование 3-N-незамещенного-, а не 3-N-замещенного пиримидина [44, 59, 60].

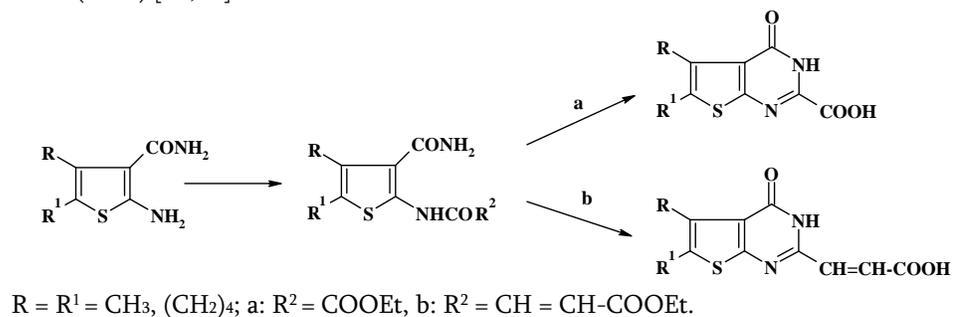


$R^1R^2 = (CH_2)_4$; $R^1 = R^2 = H, CH_3$, $R = H, CH_3, COOEt$.

Из литературных данных известно, что для получения тиенопиримидинов в качестве исходных соединений используются 2-амино-3-карбоксизамещенные тиофены. Производные 2-амино-3-тиофенкарбоновой кислоты были превращены в оксазины с помощью двух эквивалентов моноэтилового эфира неполного хлорангидрида щавелевой кислоты (путь "b") и далее в тиенопиримидин с помощью ацетата аммония (путь "c"). Согласно другому методу, сначала производное амноамида было ацетилировано в оксамат (путь "d"), который затем был подвергнут пиролизу, приведшему к тиенопиримидину (путь "e"). Выходы продуктов этих реакций удовлетворительные [61].

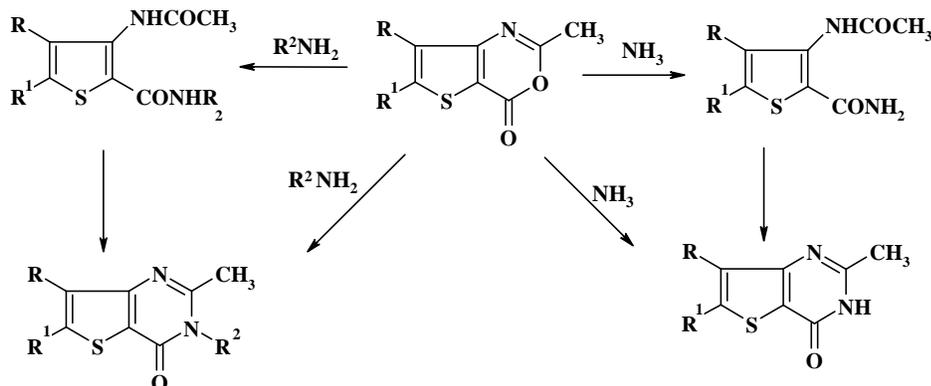


Немецкие ученые взаимодействием 2-амино-3-карбамидотиофена с оксалатами получили производные замещенных карбоновых кислот, которые с помощью основания были зациклизованы. Этот процесс сопровождается гидролизом эфирной группы, вследствие чего образуются производные свободной карбоновой кислоты (a и b) [62,63].



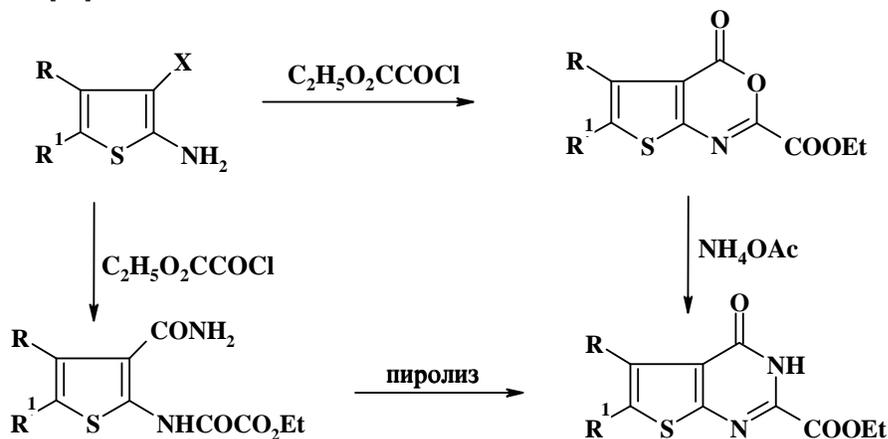
В литературе описан метод получения тиенопиримидин-4-онов также взаимодействием производных тиено[3,2-d][3,1]-4-оксазинона с амиаком и различными аминами, протекающими, по мнению авторов, через стадию образования соответствующих экзоциклических соединений. Проведением реакции в диоксане при 60-70°C удалось выделить интермедиаты, которые термически циклизируются в производные тие-

но[3,2-d]-4(3H)-пиримидонов. Было показано, что последние с наилучшими выходами получают при использовании в качестве аминных компонентов анилина или его *l*-замещенного аналога. В случае же орто- и мета-замещенных анилинов образуются смеси циклических соединений и амидов с открытой цепью [64-70].



$R = R^1 = H, CH_3$; $RR^1 = (CH_2)_4$; $R^2 = NH_2, Ph, Ar$.

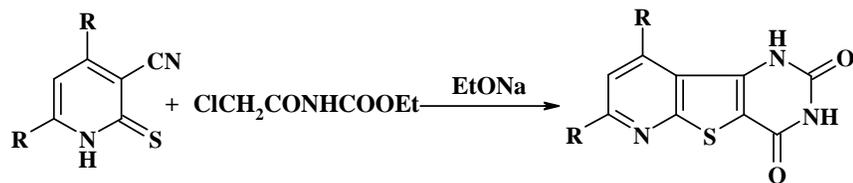
Темпле и сотр. кипячением 2-аминотиофен-3-карбоксиамида с моноэтиловым эфиром неполного хлорангидрида щавелевой кислоты (в соотношении 1:2) в пиридине получили 4-оксо-4H-тиено[2,3-d][1,3]оксазин-2-карбоксилаты. При соотношении компонентов реакции 1:1 образуется N-[3-(аминокарбонил)-тиено-2-ил]оксамат, который пиролизом при 260°C превращается в 3,4-дигидро-4-оксотиено[2,3-d]-2-карбоксилат с высоким выходом. Тот же продукт был также получен аминлизом производных оксазина ацетатом аммония в среде уксусная кислота-этанол [71].



$R = R^1 = H, CH_3$; $RR^1 = (CH_2)_4$; $X = COOH, CONH_2$.

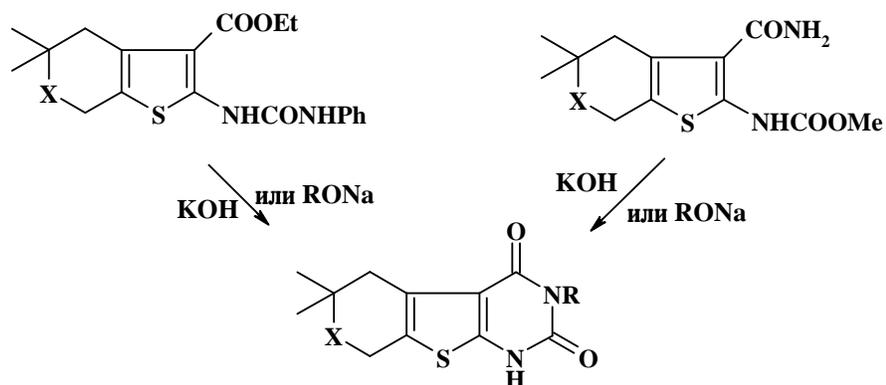
Аналогичную реакцию провели Мангас с сотр. [72].

Шестопалов и сотр. предложили метод синтеза дионов из 3-циано-2(1H)-пиридинтионов и N-этоксикарбонилхлорацетамида в присутствии этилата натрия [73].



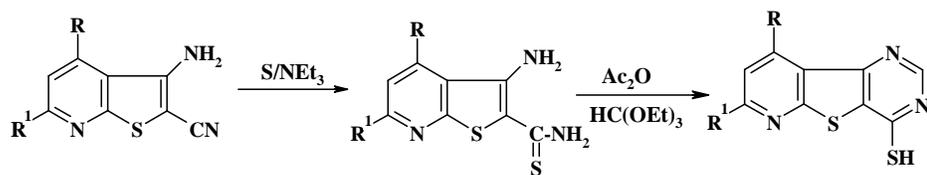
R = Me, Ar.

Диоксотииенопиримидины получены также обработкой 2-(N'-фенилуреидо)-3-этоксикарбонил- и 2-(N-метоксикарбонил)-3-карбамоилтиофенов алкогелятом натрия или водным раствором едкого кали [74,75].



X = O, S; R = H, C₆H₅.

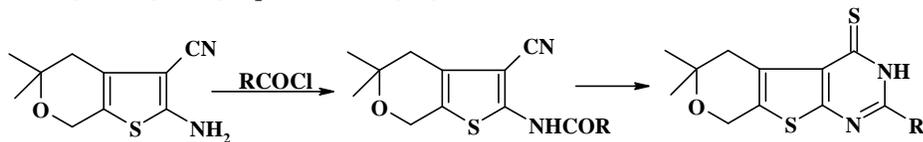
В. Меркаптотиенопиримидины. Рядом авторов 3-амино-2-цианотиено[2,3-b]пиридины были переведены в тиоамиды под действием серы в присутствии триэтиламина. Выходы промежуточных продуктов составляют 30-48%. Затем последние легко циклизуются в тиопиримидоны при нагревании в смеси эквимольного количества уксусного ангидрида и этилортоформиата [76,77].



R = R¹ = H, CH₃.

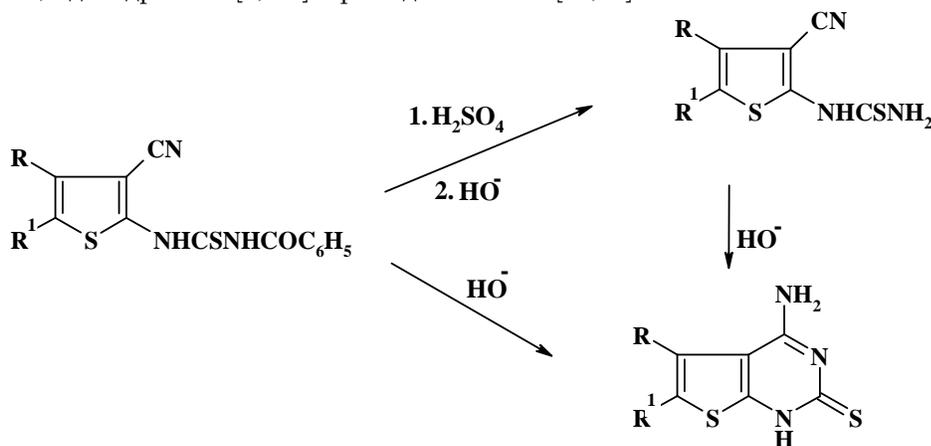
А.С. Норвяном и сотр. разработан удобный метод получения новых производных конденсированных тиено[2,3-d]пиримидинов, содержащих реакционноспособную тиоксогруппу в положении 4 пиримиди-

нового цикла. Ацилированием 2-амино-3-цианотиенопирана хлорангидридами карбоновых кислот получены соответствующие ацилпроизводные. При обработке последних сероводородом в среде триэтиламин-пиридин происходит внутримолекулярная циклизация с образованием целевых 2-замещенных 4-тиоксопирано [4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидинов [78].



R = Et, Bn, CH₂Ph.

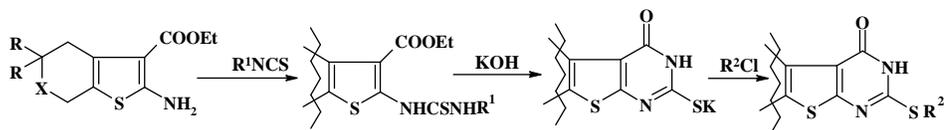
Из литературных данных известно, что 3-циан-2-фенилкарбоксамидо(тиоксо)метиламинотиофены способны подвергаться двум различным внутримолекулярным реакциям, приводящим к образованию цикла. При кратковременном нагревании в водно-спиртовом растворе бикарбоната натрия образуются 4-аминотиенопиримидины, а под действием метанольного раствора серной кислоты быстро образуются производные 2-тиоуреидотиофен-3-карбонитрила. Последние при нейтрализации водно-спиртовым раствором превращаются в производные 4-амино-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-2-тиона [79,80].



R = R¹ = CH₃, (CH₂)₄.

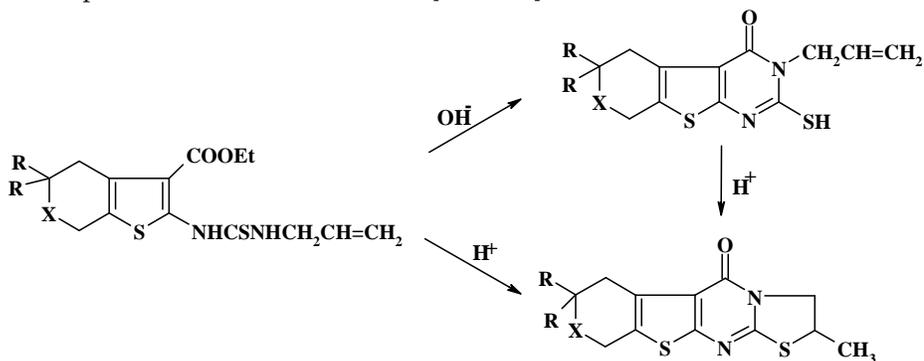
С целью синтеза 2-меркаптотиенопиримидин-4-онов было изучено взаимодействие 2-амино-3-этилкарбокситиофенов с различными производными изотиоцианата, приведшее к тиофенам с 2-N-R-тиоурейдной группой. Нагреванием последних в растворе щелочи получены их калиевые соли, легко реагирующие с некоторыми галогенпроизводными с образованием S-производных. Циклизация под действием щелочи происходит с отщеплением ацильных групп и образованием конденса-

рованных пиримидинтиофенов, не содержащих заместителя в положении 3 пиримидинового кольца. Можно было предположить, что при циклизации образуются 3-N-ацильные производные пиримидинового кольца, которые при действии избытка щелочи гидролизуются с отщеплением ацильных групп. Для проверки этого предположения была проведена циклизация двукратным и эквимолекулярным количеством щелочи. В первом случае были получены тиенопиримидины, а во втором образуется смесь, из которой выделено ~38% циклических продуктов и ~42% исходных соединений. Таким образом, циклизация щелочью сопровождается одновременным отщеплением ацильных групп, а не гидролизом 3-N-ацильных производных пиримидинового кольца [81-92].



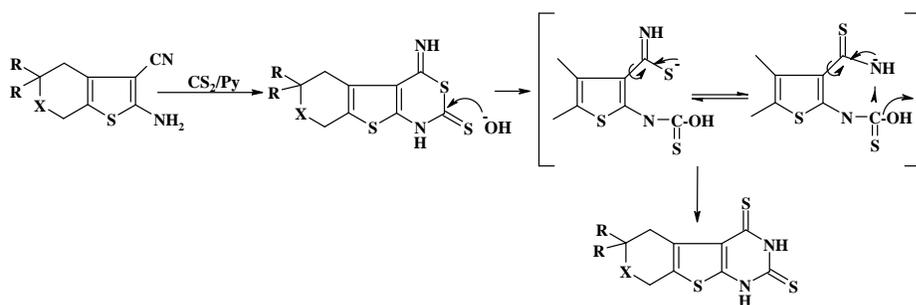
X = O, S, N-CH₃, CH₂; R = H, CH₃; R¹ = Ph, Me, Bn, толил, аллил; R² = Me, Et, Bn.

Особый интерес представляют соединения, полученные из N-аллилтиомочевин. Последние при кипячении в этаноле, насыщенном сухим хлористым водородом, образуют соединения с тиазолидиновым кольцом, конденсированным с пиримидиновым, вместо ожидаемого соединения, получающегося в щелочной среде. Было также установлено, что N-аллилзамещенные тиенопиримидины в кислой среде способны к циклизации [43,93,94].



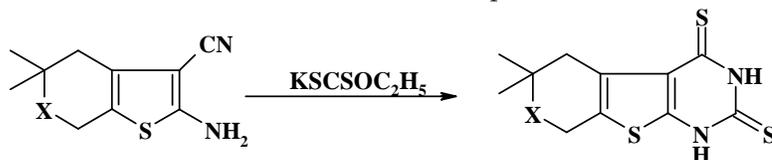
X = O, S, N-CH₃, CH₂; R = H, CH₃.

В литературе имеются также сведения о синтезе тиенопиримидиндитионов. В качестве исходных соединений используются 2-амино-3-цианотиофены, конденсацией которых с сероуглеродом получают соответствующие тиено[3,2-е]-1,3-тиазины. При кипячении последних в водном растворе щелочи происходит перегруппировка Димрота, приводящая к искомым 2,4-дителиотиенопиримидинам [13,95,96].



X = O, S, CH₂; R = H, CH₃.

2,4-Дитиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидины были получены также взаимодействием исходного 2-амино-3-циантиофена с ксантогенатом калия [97].



X = O, S.

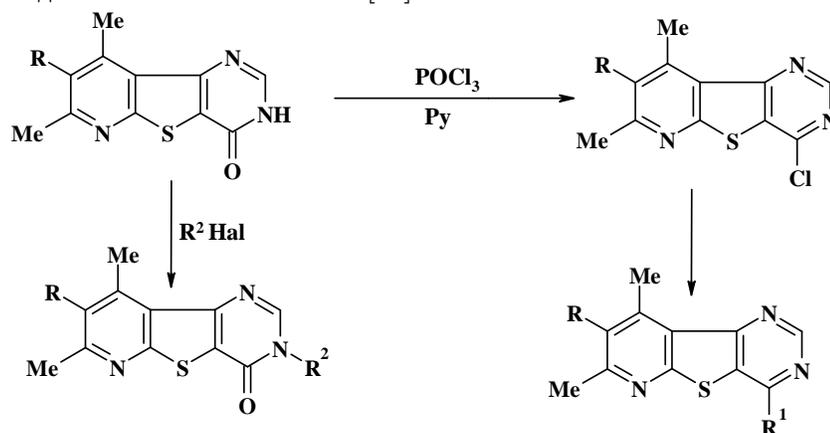
Химические превращения конденсированных тиенопиримидинов

В связи с неравномерным распределением π -электронной плотности в тиенопиримидинах наблюдается различная реакционная способность отдельных центров в реакциях замещения. Установлено, что в тиено[2,3-d]- и [3,2-d]пиримидинах более низкая электронная плотность сосредоточена в положении 4 пиримидинового кольца, что значительно способствует реакциям нуклеофильного замещения. Известно также, что электрофильные реагенты замещают атом водорода тиофенового кольца, находящегося в α -положении к атому серы.

Шведов с сотр. [98] изучили превращение 7,9-диметил- и 7,9-диметил-8-нитропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов под действием хлорокиси фосфора в 4-хлорпроизводные. Оказалось, что в присутствии пиридина эта реакция протекает значительно быстрее и с более высоким выходом целевого продукта, чем при использовании одной хлорокиси фосфора. Было также найдено, что наличие нитрогруппы в пиридиновом ядре отрицательно влияет как на реакцию циклизации с формамидом, так и на процесс замещения оксигруппы на хлор. Выходы обоих нитропроизводных были низкими и одновременно реакция сопровождалась сильным осмолением. Как и следовало ожидать, 4-хлорпроизводные тиено[3,2-d]пиримидинов подвергаются реакциям нуклеофильного замещения, что позволяет ввести в положение 4 различные груп-

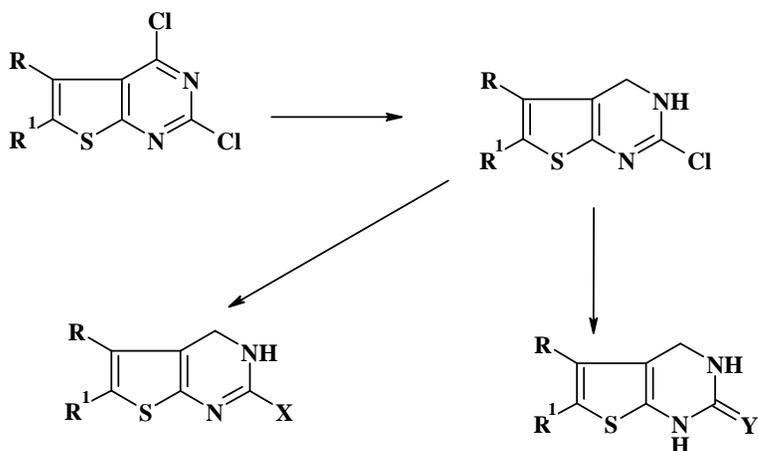
пы. Найдено, что наличие нитрогруппы в положении 8 тиено[3,2-d]пиримидина обеспечивает повышенную подвижность атома галогена, и реакции замещения протекают легче и с более высокими выходами конечных продуктов.

Реакцией с тиомочевинной 4-хлорпроизводное тиено[3,2-d]пиримидина переведено в 4-тиопроизводное, которое может существовать в тиольной и тионной формах. По данным ИК-спектра, предпочтительнее тионная форма. В процессе реакции электрофильного замещения в тионе равновесие смещается в сторону тиолактимной формы, что приводит к образованию S-алкилпроизводных. В отличие от тиона алкилирование соответствующего пиридопиримидин-4-она происходит только по положению 3 [98].



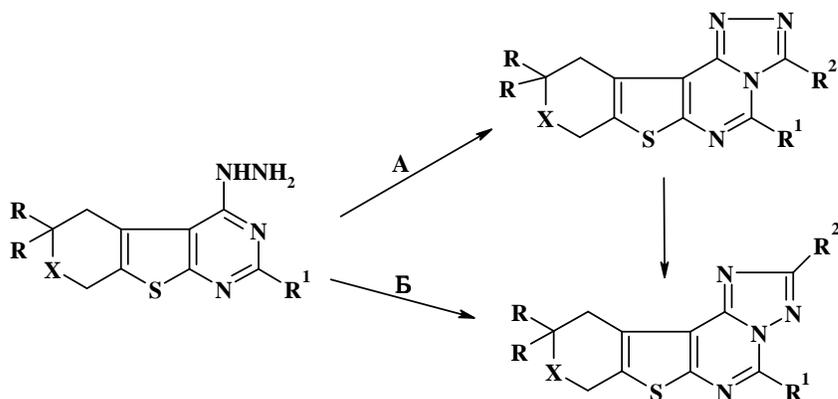
В литературе известно множество работ по реакциям нуклеофильного замещения атома галогена или метилсульфогруппы в тиенопиримидинах при взаимодействии с различными аминами [99-106].

Исследования японских ученых показали, что 2,4-дихлортиенопиримидины при взаимодействии с боргидридом натрия в растворе хлороформа и этанола образуют 2-хлор-3,4-дигидропроизводные. Полученные данные свидетельствуют о том, что атом хлора в положении 4 легче подвергается восстановлению. Второй атом хлора активен по отношению к некоторым нуклеофилам. Так, взаимодействием 2-хлор-3,4,5,6,7,8-гексагидробензотиено[2,3-d] пиримидина с этоксидом натрия, метилтиолатом натрия и аммиаком образуются соответствующие 2-этоксид-, 2-метилтио- и 2-аминопроизводные с хорошими выходами. Нагреванием 2-хлор-3,4-дигидропроизводных тиено[2,3-d] пиримидинов в уксусной кислоте Хитоши и Фумиоши получили соответствующие производные 2-(1H)-она, а реакцией с тиоуреидами – производные 2-(1H)тиона [107].



R = R¹ = H, Me, (CH₂)₄; X = OEt, SMe, NH₂; Y = O, S.

Изучены реакции циклизации 4-гидразинотиено[2,3-d]пиримидинов по действию триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты (метод А) и муравьиной кислоты (метод Б). В первом случае получают 1,2,4-триазоло[4,3-с]тиено[3,2-е]пиримидины с выходами 60-90%, а во втором случае его изомеры – 1,2,4-триазоло[2,3-с]тиено[3,2-е]пиримидины, выходы полученных продуктов составляют 60-70%. Показано также, что триазоло[4,3-с]тиенопиримидин превращается в [2,3-с]изомер [108-110].



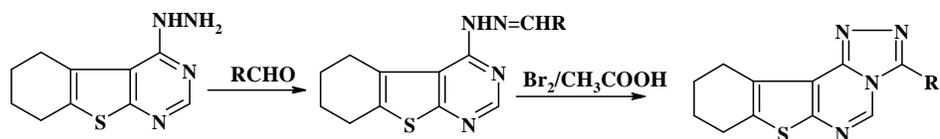
X = O, S, N-CH₃, CH₂; R = H, CH₃; R¹ = H, алкил, аралкил; R² = H, CH₃.

Под действием азотистой кислоты из 4-гидразинопроизводных получены тетразоло[5,1-f]тиено[3,2-d]пиримидины, строение которых было установлено данными ИК- и ЯМР-спектров [13,43].

Синтез 3-тиотриазоло[4,3-с]тиенопиримидинов осуществляется путем конденсации гидразинопиримидинов сероуглеродом [13].

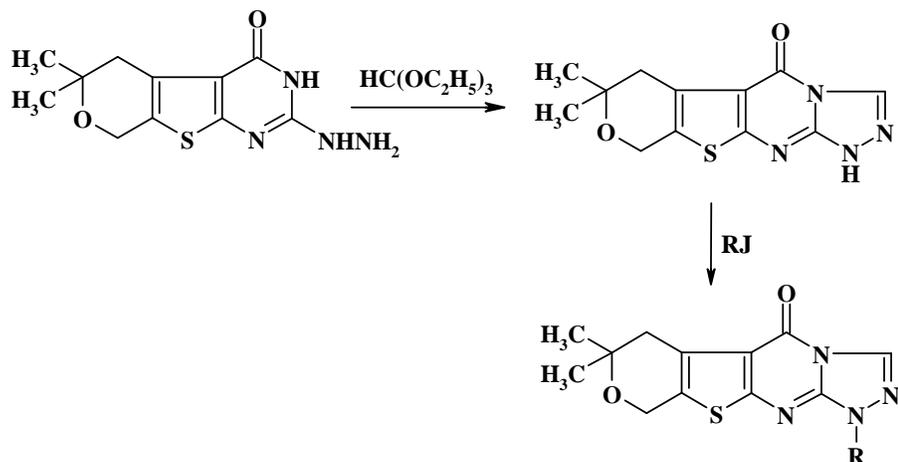
Конденсацией 4-гидразино-5,6-тетраметил-6-этилтиено-[2,3-d]пиримидина с ароматическими альдегидами и изатином получены соответствующие гидразоны, которые зациклизованы в 3-арил-1,2,4-триазоло[3,4-с]пиримидо[4,5-b]тетрагидробензотиофены реакцией с бромом и уксус-

ной кислотой. Целевые продукты получают с высокими выходами [111].



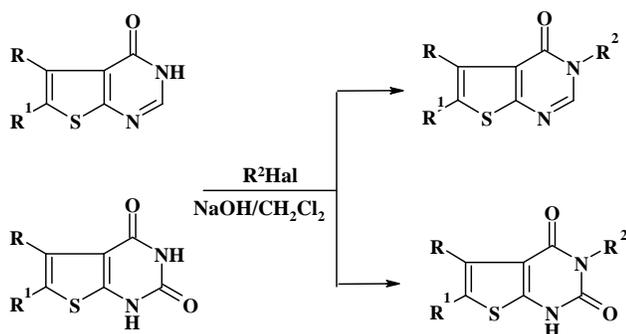
R = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄.

Аналогичные исследования были проведены в лаборатории синтеза психотропных соединений Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна [112]. Гетероциклизацией 2-гидразино-4-оксотииенопиримидина триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты был получен триазолопиримидин. Алкилированием последнего йодистым метилом или этилом синтезированы 1-метил(этил)-5-оксотииенопиримидины.



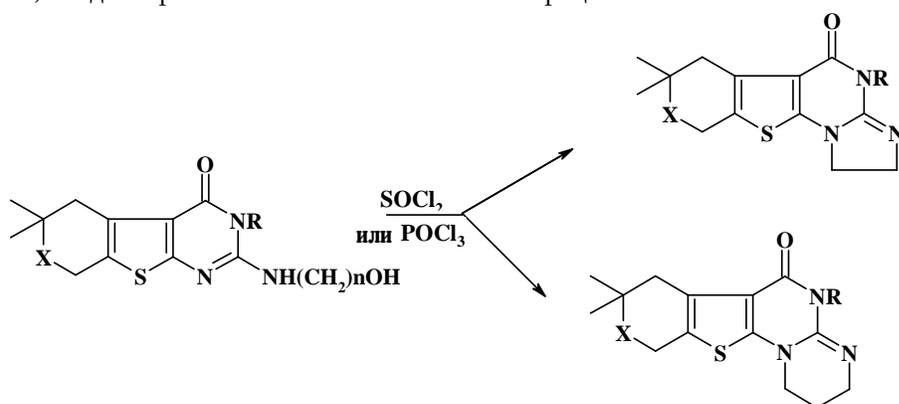
R = CH₃, C₂H₅.

Бом и др. осуществили N-алкилирование в положении 3, а также N, N'-диалкилирование в положениях N-1 и N-3 тиенопиримидинов. В качестве алкилирующих агентов, помимо алкилгалогенидов, были использованы этиловые эфиры бромкарбоновых кислот. Этот метод был также использован для алкилирования 2,4-диоксотииенопиримидинов. Сравнительно лучшие результаты получались при использовании гидроксида натрия в системе вода-дихлорметан. Как и следовало ожидать, 3,4-дигидро-4-оксотииено[2,3-d]пиримидин подвергался алкилированию в положении N-3, а тетрагидро-2,4-диоксотииено[2,3-d] пиримидин легко алкилируется этиловым эфиром уксусной кислоты исключительно в 3-положении кольца с образованием продукта N-3 алкилирования [113,114].



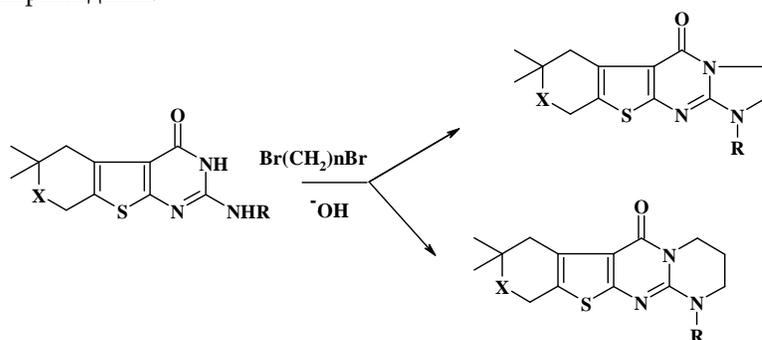
R = CH₃, Ph; R¹ = CH₃, H, (CH₂)₄; R² = (CH₂)_nCOOEt, алкил; n = 1, 2.

2-(Гидроксиэтил-3-гидроксипропиламино)-3-замещенные тиено[2,3-d]пиримидины действием хлорокисью фосфора или тионилхлорида, а затем гидроксида натрия образуют с высокими выходами имидазо(пиримидо)[1,2-a]тиенопиримидины, конденсированные с шестичленными гетероциклами.



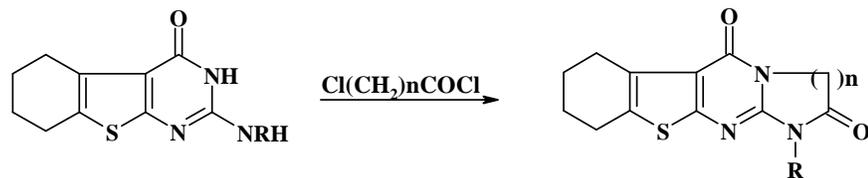
X = O, S, NCH₃, n = 2, 3; R = Me, Ph, Bn.

Взаимодействием 2-аминозамещенных-4-оксо-тиено[2,3-d]пиримидинов с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном получены целевые имидазо(пиримидо)[2,1-b]тиенопиримидины.



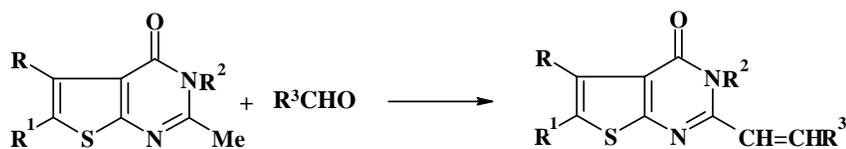
X = O, S, NCH₃, n = 2, 3; R = Me, Ph, Bn.

Предложен также интересный метод синтеза производных 1,2,3,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]имидазо(пиримидино)[1,2-a]пиримидин-2,5-дионов взаимодействием 3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она с хлорангиридами хлоркарбоновых кислот [115].



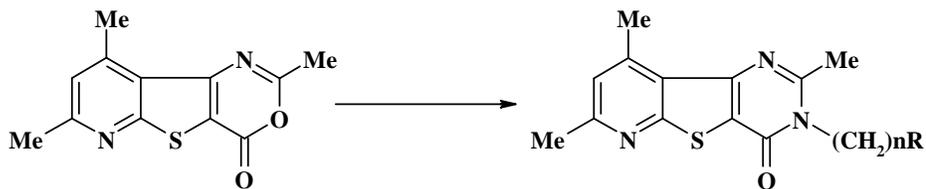
R = CH₂C₆H₅, C₆H₅; n = 1, 2.

Рэчем и Бомом осуществлена реакция 2-метил-3,4-дигидро-4-оксо-тиено[2,3-d] пиримидина с рядом ароматических и гетероароматических альдегидов при 145-225°C в присутствии катализатора безводного хлорида цинка, приведшая к соответствующим продуктам конденсации за счет метильной группы пиримидинового фрагмента [116].



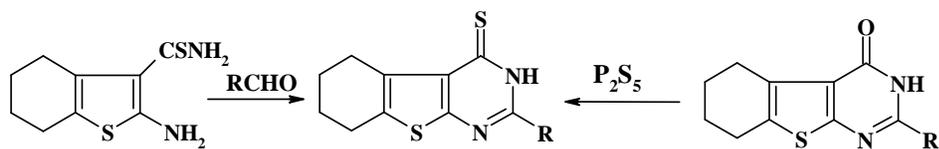
R = R¹ = H, Me, Ph, (CH₂)₄; R² = H, Me; R³ = гетероарил, незам.арил.

Боускет и сотр. осуществили реакции 2,7,9-триметил-4Н-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d] [1,3]оксазин-4-она с функционально замещенными аминами, приведшие к производным 3-аминометил-2,7,9-триметил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-она [117].



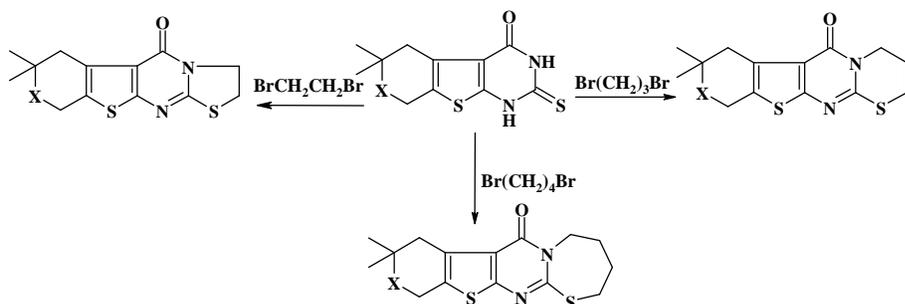
R = NMe₂, NEt₂, Ph, 4-MeOC₆H₄, 2,4-MeNO₂C₆H₃, 1-морфолинил, 1-пиридил, пирролидинил, пиперазинил, n = 0-3.

Осуществлены реакции тиокарбоксамида с бензальдегидом, *o*- и *l*-метилбензальдегидами и *l*-метоксибензальдегидом, приведшие к 4-тиопиримидонам, которые также получены встречным синтезом из 4-пиримидона и пентасульфида фосфора [118].



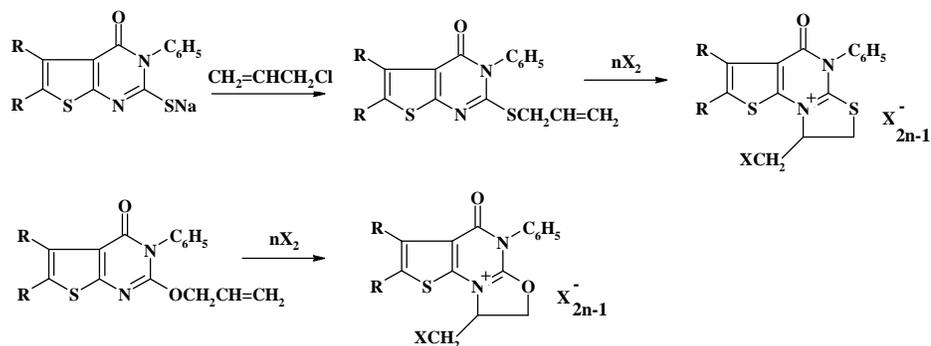
R = C₆H₅, o-C₆H₄CH₃, p-C₆H₄CH₃, p-C₆H₄OCH₃.

А. С. Норавяном и сотр. [43,44] 2-тио-4-оксо-тиено[2,3-d]пиримидины были вовлечены в реакции гетероциклизации с различными дибромалканами, приводящие к новым производным тиенопиримидинового ряда с линейной структурой.



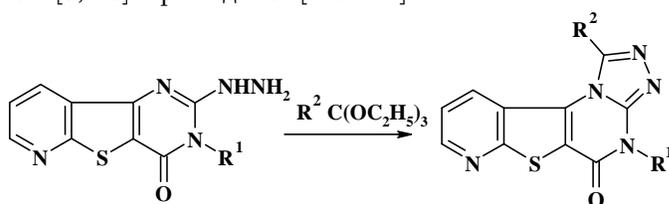
X = O, S.

Хрипак с сотр. [119] показали, что УФ-спектры S- и O-аллильных производных тиено[2,3-d]пиримидинов совпадают с УФ-спектрами соответствующих натриевых солей, которые имеют тиольное и енольное строение с отрицательным зарядом на атоме серы или кислорода в положении 2. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что алкилирование натриевых солей тиено[2,3-d] пиримидинов хлористым аллилом протекает по атому серы или кислорода с образованием S-аллилпроизводных. Для замыкания тиазольного цикла использовали гетероциклизацию под действием электрофильных реагентов – брома или йода. При проведении реакции в неполярных растворителях, например, хлороформе или четыреххлористом углероде, наблюдается осмоление реакционной смеси, в то время как процесс протекает довольно гладко в кислородсодержащих растворителях, например, уксусной кислоте, этаноле или диоксане при 20-25°C, приводя во всех случаях к образованию одного и того же продукта реакции, выход которого сильно зависит от количества введенного в реакцию галогена. При молярном соотношении галоген-аллилпроизводное, равном 1:1, выходы продуктов реакции составляют 30-50%, в то время как увеличение этого соотношения до 2:1 (а при использовании йода и до 3:1) позволяет достигнуть практически количественных выходов [119].

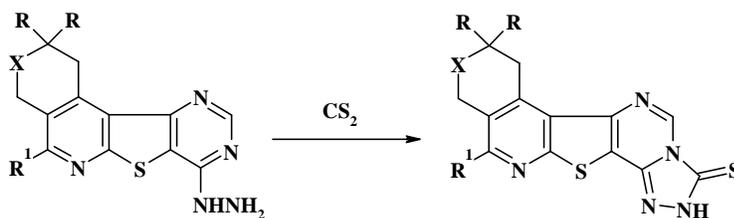


$R = \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_3; X = \text{Br}, \text{I}; n = 2, 3.$

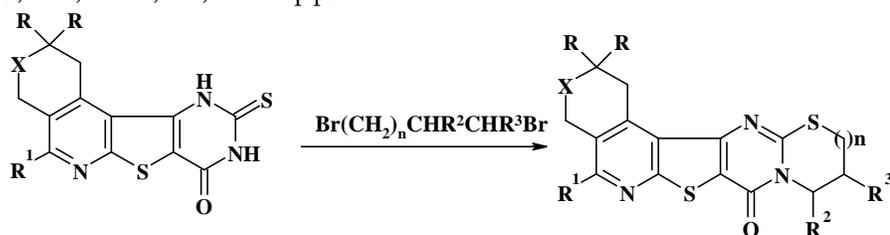
Осуществлен также синтез тетра- и пентациклических конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов циклизацией соответствующих 2(4)-гидразино- и 2-тио-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидинов [120-122].



$R^1 = \text{Alk}, \text{Ar}; R^2 = \text{H}, \text{Alk}.$



$X = \text{O}, \text{CH}_2; R = \text{H}, \text{Me}; R^1 = \text{морфолино}.$



$X = \text{O}, \text{CH}_2; R = \text{H}, \text{Me}; R^1 = \text{морфолино}, \text{пирролидино}, R^2 = R^3 = \text{H}, \text{Alk.}, \text{OH}; n = 0, 1.$

Таким образом, обобщая литературные данные, можно констатировать, что конденсированные тиено[3,2-d]- и -[2,3-d]пиримидины представляют определенный интерес как с точки зрения их синтетических возможностей, так и выявления среди них биологически активных соединений.

ԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[2,3-d]- ԵՎ ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ՓՈՒՍԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ և Շ. Ֆ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Թիենոպիրիմիդինները ներկայացնում են տեսական հետաքրքրություն օրգանական քիմիայի տեսանկյունից, քանի որ իրենց կառուցվածքում միաժամանակ պարունակում են π -պակասորդային պիրիմիդինային և π -ավելցուկային թիոֆենային օղակներ: Մյուս կողմից թիենոպիրիմիդինները հանդիսանում են պուրինների կառուցվածքային նմանակներ և կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ են:

Ներկա աշխատանքում ընդհանրացված և համակարգված են կոնդենսված թիենո[2,3-d]- և թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների ստացման մեթոդների և փոխարկումների վերաբերյալ գրականության տվյալները:

**SYNTHESIS AND CONVERSION OF CONDENSED THIENO[2,3-d]-
AND THIENO[3,2-d]PYRIMIDINES**

A. S. NORAVYAN, E. G. PARONIKYAN, S. N. SIRAKANYAN and Sh. F. HAKOBYAN

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

Thienopyrimidines are of theoretical interest in organic chemistry from the point of view of their reactivity caused by both π -deficient pyrimidine and π -excessive thiophene rings in their structures. On the other hand thienopyrimidines are purine structural analogs and biologically active compounds.

In the present work we have generalized and systematized the literature data on synthesis and conversions of both condensed thieno [2,3-d]- and thieno[3,2-d]pyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] PCT Int. WO 99 24,440 (1999) // Chem. Abstrs., 1999, v. 131, 5266z.
- [2] *Buchanan J.G., Graven D.A., Wightman R.H., Harnden M.* // Chem.Soc., Perkin Trans 1, 1991, №1, p. 195.
- [3] S. African Patent 72 02,648 (1979) // C.A., 1980, v. 92, 35997g.
- [4] *Hoxer K., Plapp R., Petzer H.* // Prog. Chemother (Antibacterial, Antiviral, Antineoplast) Proc. Int. Congr. Chemother, 8th, 1973, №1, p. 428.
- [5] *Juric A., Nikolic S., Trinajstic N.* // Croat. Chem. Acta, 1997, v. 70(3), p. 841.
- [6] *Gewald K.* // Angew.Chem., 1961, Bd.73, s. 114.
- [7] *Edward C.T., Joel G. Berger.* // J. Org. Chem., 1967, v. 32, №8, p. 2376.
- [8] *Chaykovsky M., Lin M., Rosowsky A., Modest E.J.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, №3, p. 188.
- [9] *Rosowsky A., Chen K.K.N., Lin M.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, №3, p. 191.
- [10] *Rosowsky A., Chaykovsky M., Chen K.K.N., Lin M., Modest E.J.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, №3, p. 185.

- [11] *Норавян А.С., Мкртчян А.П., Джагацпанян И.А., Акопян Р.А., Акопян Н.Е., Варганян С.А.* // Хим.-фарм. ж., 1977, №9, с. 38.
- [12] *Норавян А.С., Мкртчян А.П., Акопян Р.А., Варганян С.А.* // Хим.-фарм. ж., 1980, №2, с. 37.
- [13] *Аветисян Г.М.* Автореф. дисс. «Синтез новых биологически активных гетероциклических систем на основе 4-тио-, 2,4-дитиотиено[2,3-d]пиримидинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1987.
- [14] *Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Золотарев М., Мортиков В.Ю.* // ЖОрХ, 1985, т. 21(11), с. 2439.
- [15] *Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Родиновская Л.А.* // ЖОрХ, 1984, т. 20(11), с. 2432.
- [16] *Lockman J. W., Reeder M. D., Suzuki K., Ostani K., Austin M., Baichval V., Willardshen J. A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, v. 20, p. 2283.
- [17] *Abdelhamid A.O., Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Ghorab M.M., Abdel-Aziem A.* // Phosp. Sulf. Sill., 2009, v. 184, p. 58.
- [18] *Gewald V.K., Hentschel M., Illigen U.* // J.Prakt.Chem., 1974, Bd. 316(6), s. 1030.
- [19] *Пароникян Е.Г., Норавян А. С., Акопян Ш. Ф.* // Хим.-фарм. ж., 2007, №9, с.14.
- [20] *Гевальд К.* // ХГС, 1976, №10, с. 1299.
- [21] *Shishoo C.J., Devani M.B., Bhadti V.S., Ananthan S., Ullas G. V.* // Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, №42, p.4611.
- [22] *Shishoo C.J., Devani M.B., Bhadti V.S., Jain K.S., Ananthan S.* // J. Heter.Chem., 1990, v. 27, №2, p.119.
- [23] *Шведов В.И., Харизоменова И.А., Гринев А.Н.* // ХГС, 1974, №1, с. 58.
- [24] *Shvedov V.I., Kharizomenova I.A., Grinev A.N.* // Otkritiya Isobret. Prom. Obraztsy Tovarnye Znaki, 1972, v. 49(31), p. 80.
- [25] Ger. Patent 1,908,407 (1969) // Chem. Abstrs., 1970, v. 72, 31837u.
- [26] Sweed Patent 507,973 (1971) // Chem. Abstrs., 1971, v. 75, 129829e.
- [27] *Шведов В.И., Рыжкова В.К., Гринев А.Н.* // ХГС, 1967, №3, с. 459.
- [28] Ger. Patent 1,934,172 (1970) // Chem. Abstrs., 1970, v. 72, 90498g.
- [29] *Monique P., Francois F., Guy N.* // Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 1984, v. 19(5), p. 420.
- [30] *Шведов В.И., Сычева Т.П., Сакович Т.В.* // ХГС, 1979, №10, с. 1336.
- [31] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Акопян Р.А., Джагацпанян И.А., Акопян Н.Е., Акопян Л.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1986, №11, с. 1312.
- [32] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Варганян С.А., Джагацпанян И.А., Акопян Н.Е., Назарян И.М.* // Хим.-фарм. ж., 1984, №4, с. 451.
- [33] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Акопян Р.А., Джагацпанян И.А., Акопян Н.Е., Акопян Л.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1985, №5, с. 557.
- [34] *Мкртчян А.П., Норавян А.С.* // ХГС, 2006, №3, с. 441.
- [35] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А. С.,* // ХГС, 2008, №8, с. 1245.
- [36] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А. С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2010, №4, с. 19.
- [37] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С.,* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 474.
- [38] Austrian Patent 278,819 (1970) // Chem. Abstrs., 1970, v. 72, 90509m.
- [39] U.S. Patent 4,054,656 (1977) // Chem.Abstrs., 1978, v. 88, 37830p.
- [40] Belg. Patent 859,818 (1978) // Chem.Abstrs., 1979, v. 90, 38952h.
- [41] Ger. Patent 2,746,750 (1979) // Chem.Abstrs., 1979, v. 91, 74644p.

- [42] *Оганисян А.Ш.* Автореф. дисс. «Синтез биологических активных новых конденсированных гетероциклических систем в рядах тетрагидропиранов, тетрагидротиопиранов и пиперидинов» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1981.
- [43] *Григорян Г.О.* Автореф. дисс. «Синтез и биологическая активность новых гетероциклических систем на основе 2,3-замещенных тиено[2,3-d]пиримидинов, конденсированных с тетрагидропирановым, тетрагидротиопирановым и пиперидиновым кольцами» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1986.
- [44] *Dave K.G., Shishoo C.J., Devani M.B., Kalyanaraman R., Ananthan S., Ullas G.V., Bhadti V.S.* // J. Heter.Chem., 1980, №7, p. 1497.
- [45] *Pech R., Bohm R.* // Pharmazie, 1989, v. 44(11), p. 790.
- [46] *Shishoo C.J., Devani M.B., Pathak U.S., Ananthan S., Bhadti V.S., Ullas G.V., Jain K.S., Rathod I.S., Talati D.S., Doshi N.H.* // J. Heter.Chem., 1984, №2, p. 375.
- [47] *Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V.S.* // J. Heter. Chem., 1985, v. 22, №3, p. 825.
- [48] Indian Patent 151,496 (1983) // Chem.Abstrs., 1984, v. 100, 209858p.
- [49] *Shishoo C.J., Devani M.B., Bhadti V.S., Jain K.S., Rathod I.S., Goyal T.P., Patel R.B., Naik S.R.* // Arzneimittel-Forsch./Drug.Res., 1990, v. 40(1), №5, p. 567.
- [50] Ger.Patent 234,268 (1986) // Chem.Abstrs., 1986, v. 105, 226631c.
- [51] Ger.Patent 234,269 (1986) // Chem.Abstrs., 1986, v. 105, 208925z.
- [52] *Ried W., Giebe R.* // Liebigs Ann. Chem., 1968, v. 713, p. 143.
- [53] *Schellhase M., Bohm R., Pech R.* // Pharmazie, 1984, v. 39, №1, p. 19.
- [54] Ger. Patent 2,411,273 (1975) // Chem.Abstrs., 1975, v. 83, 206324f.
- [55] Ger. Patent 2,411,274 (1975) // Chem.Abstrs., 1976, v. 84, 17412t.
- [56] *Шведов В.И., Харизоменова И.А., Гринев А.Н.* // ХГС, 1975, №6, с. 765.
- [57] *Manhas M.S., Amin S.G.* // J. Heter.Chem., 1976, v. 13(4), p. 903.
- [58] *Shakhidoyatow Kh.M., Aminov Z.A., Khidirova N.K.* // Dokl.Akad.Nauk.UzSSR, 1988, №12, p. 35.
- [59] Ger.Patent 2,104,435 (1971) // Chem.Abstrs., 1971, v. 75, 140883p.
- [60] Span. Patent 363,796 (1969) // Chem.Abstrs., 1972, v. 77, 48500e.
- [61] *Madding G.D., Thompson M.D.* // J. Heter.Chem., 1987 v.24, №3, p. 581.
- [62] *Bohm R., Pech R.* // Pharmazie, 1983, v. 38(2), p. 136.
- [63] Ger.Patent 152,129 (1981) // Chem.Abstrs., 1983, v. 98, 34593j.
- [64] Japan Patent 73 42,271(1972) // Chem.Abstrs., 1973, v. 78, 29795j.
- [65] Span. Patent 425,699 (1976) // Chem.Abstrs., 1977, v. 87, 102375q.
- [66] *Manhas M.S., Amin S.G.* // J. Heter.Chem., 1977, v. 14, p. 161.
- [67] *Noverola Salvador Vega.* // An.R.Acad.Farm., 1976, v. 42(4), p. 563.
- [68] *Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А.* // ЖОрХ, 1984, т. 20(9), с. 1991.
- [69] Japan Patent 62,132,884 (1987) // Chem.Abstrs., 1987, v. 107, 198350h.
- [70] *Даббаева В.В., Норавян А.С., Еноян Б.Д.* // ХГС, 1995, №2, с. 250.
- [71] *Temple D.L., Yenich J.p., Covington R.R., Hanning C.A., Seidehamel R.J., Mackey H.K., Bartek M.J.* // J. Med.Chem., 1979, v. 22(5), p. 505.
- [72] *Manhas M.S., Sharma S.D., Amin S.G.* // J.Med.Chem., 1972, v. 15(1), p. 106.
- [73] *Шестопалов А.М., Никитин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А.* // Изв.АН, сер. хим., 2003, №10, с. 2087.

- [74] *Норавян А.С., Оганисян А.Ш., Басенцян К.Е., Варганян С.А.* // Арм.хим.ж., 1983, т.36, с. 108.
- [75] *Норавян А.С., Мирзоян Р.Г., Басенцян К.Е., Терентьев П.Б., Оганисян А.Ш.* // ХГС, 1983, №8, с. 1052.
- [76] *Guerrera F., Ronsisvalle G., Siracusa M.A.* // Chim.Ind.(Milan), 1976, v. 58(6), p. 451.
- [77] *Tornetta B., Siracusa M., Ronsisvalle G., Guerrera F.* // Gazzetta Chim. Ital., 1978, v. 108(1-2), p. 57.
- [78] *Мкртчян А.П., Оганисян А.Ш., Оганисян Арт.Ш., Норавян А.С.* // ХГС, 2005, №2, с. 267.
- [79] *Gutschow M., Leistner S.* // Z.Chem., 1990, №1, p. 23.
- [80] Ger.Patent 287,503 (1991) // Chem.Abstrs., 1991, v. 115, 49718x.
- [81] Ger.Patent 2,210,503 (1972) // Chem.Abstrs., 1972, v. 77, 164752n.
- [82] *Хрипак С.М., Добош А.А., Смоланка И.В.* // ХГС, 1973, №4, с. 567.
- [83] *Смоланка И.В., Добош А.А., Хрипак С.М.* // ХГС, 1973, №9, с. 1289.
- [84] *Sauter F., Deinhammer W.* // Monatsh. Chem., 1973, v. 104(6), p. 1593.
- [85] *Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка И.В.* // ХГС, 1974, №4, с. 486.
- [86] *Lalezari I., Jabari-Sahbari M.H.* // J. Heter.Chem., 1978, №5, p. 873.
- [87] *Ram V. J., Pandey H. K., Vlietinck A.J.* // J. Heter.Chem., 1981, №7, p. 1277.
- [88] *Zekany A., Makleit S.* // Pharmazie, 1987, v. 42(3), p. 160.
- [89] *Boehm R., Mueller R., Pech R.* // Pharmazie, 1990, v. 45(11), p. 827.
- [90] *Dave Ch.G., Shah P.R., Shah A.B., Dave K.C., Patel-Varsha J.* // J. Indian Chem.Soc., 1989, v. 66(1), p. 48.
- [91] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2001, т. 35(3), с. 9.
- [92] *Оганисян А.Ш., Григорян Г.О., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Меликян Г.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2001, т. 35(3), с. 6.
- [93] *Devani M.B., Shishoo C.J., Pathak U.S., Parikh S.H., Shah G.F., Padhya A.C.* // J. Pharm Sci., 1976, v. 65(5), p. 660.
- [94] *Leistner S., Gutschow M., Wagner G.* // Pharmazie, 1989, v. 44(2), p. 153.
- [95] *Testa M.G., Perrini G., Chiachio U., Corsaro A.* // J. Chem.Res.(S), 1993, №8, p. 302.
- [96] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С., Аветисян Г.М.* // ХГС, 1998, №8, с. 803.
- [97] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2003, т.56, №3, с. 72.
- [98] *Шведов В.И., Сычева Т.П., Сакович Т.В.* // ХГС, 1979, №10, с. 1340.
- [99] *Darias V., Fernandez-Tome M.P., Madronoro R., Del Rio J., Vila-loro A.* // Chim. Ther., 1972, v. 7(3), p.224.
- [100] Japan Patent 74 13,198 (1974) // Chem.Abstrs., 1974, v. 80, 108565d.
- [101] Eur. Patent 150,469 (1985) // Chem.Abstrs., 1986, v. 104, 19606q.
- [102] Japan Patent 62 00,427 (1987) // Chem.Abstrs., 1987, v. 107, 59050x.
- [103] Ger. Patent 237,663 (1986) // Chem.Abstrs., 1987, v. 106, 84634c.
- [104] Ger. Patent 245,667 (1987) // Chem.Abstrs., 1988, v. 108, 21920p.
- [105] Ger. Patent 245,666 (1987) // Chem.Abstrs., 1988, v. 108, 6044n.
- [106] *Казарян С.Г.* Автореф. дисс. «Синтез новых биологически активных замещенных тие-но[2,3-d]пиримидинов, конденсированных с тетрагидробензолом и шестичленными насыщенными гетероциклами» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1990.
- [107] *Hitoshi Y., Fumiyoshi I.* // J. Heter.Chem., 1981, v. 18(1), p. 67.

- [108] *Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V.S.* // J. Heter.Chem., 1981, v. 18(1), p. 43.
- [109] *Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V.S.* // J. Heter.Chem., 1985, v. 22(3), p. 831.
- [110] *Карапетян А.А., Алексанян М.С., Оганисян А. Ш., Норавян А.С., Стручков Ю.Т.* // ЖСХ, 1994, т.35, №2, с. 197.
- [111] *Ram V., Pandey H.* // J. Heter.Chem., 1981, v. 18(7), p. 1277.
- [112] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Меликян Г.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2003, т. 37(1), с. 15.
- [113] *Bohm R., Pech R., Schneider E.* // Pharmazie, 1983, v. 38(2), p. 135.
- [114] *Bohm R., Muller R., Pech R.* // Pharmazie, 1986, v. 41(9), p. 661.
- [115] *Sauter F., Stanetty P., Schrom E., Sengstschmid G.* // Monatsh. Chem., 1978, v. 109(1), p. 53.
- [116] *Pech R., Bohm R.* // Pharmazie, 1987, v. 42(2), p. 131.
- [117] *Bousquet E., Guerrera F., Siracusa M.A., Caruso A., Amico-Roxas M.* // Farmaco, 1984, v. 39(2), p. 110.
- [118] *Manhas M.S., Amin S.G., Dayal B.* // J. Heter.Chem., 1976, v. 13(3), p. 633.
- [119] *Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефирова Н.С.* // ХГС, 1989, №3, с. 413.
- [120] *Davoodnia A., Bakavoli M., Mohseni Sh., Tavakoli-Hoseini N.* // Monatsh. Chem., 2008, v. 139, p. 963.
- [121] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Паносян Г.А., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2009, №3, с. 17.
- [122] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2012, №3, с. 25.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.854.4

ПРИРОДНЫЙ АНТИБИОТИК СПАРСОМИЦИН
И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

А. А. АРУТЮНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

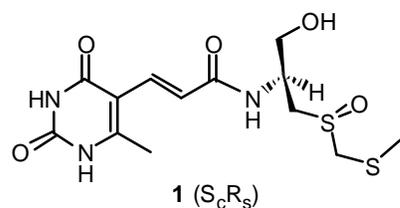
Поступило 23 VII 2012

В обзоре обобщены и систематизированы синтетические аналоги природного антибиотика спарсомицина. Рассмотрены молекулярные механизмы действия спарсомицина и его аналогов в качестве ингибиторов биосинтеза белка. Освещены противораковые, цитотоксические и некоторые биологические свойства спарсомицина и его аналогов и обсуждены корреляции между строением и биологической активностью соединений.

Обзор может быть полезен химикам-синтетикам, биоорганикам, фармакологам и специалистам смежных направлений, работающим в области целенаправленного синтеза и химической модификации биологически активных соединений.

Библ. ссылок 126.

Спарсомицин **1** – пиримидинсодержащий антибиотик природного происхождения, впервые был выделен в 1962 г. из культур *Streptomyces sparsogenes* [1,2] и *Streptomyces cuspidosporus*, выращенных на питательном бульоне [3-6], а недавно также из культуры *Pseudomonas aeruginosa* (штамм AZ-SH-B8), выращенной на отходах полимеров в качестве ферментативного субстрата [7]. На основании данных УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии, кругового дихроизма, рентгеноструктурного анализа, а также химическим расщеплением были установлены его структура и абсолютная конфигурация [8-10].

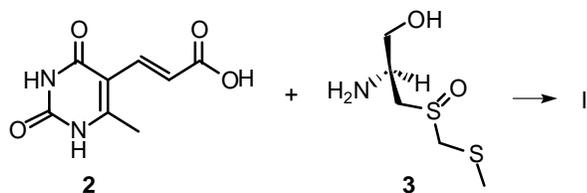


Показано, что биосинтетически пиримидиновый фрагмент спарсомицина происходит из аминокислоты триптофана, а аминоспиртовый – из S-метилцистеина [11-13].

Спарсомицин проявляет широкий спектр биологической активности – противоопухолевую [14,15], антибактериальную [2,14,16,17], фунгицидную [14], противовирусную [18], а также способность ингибировать биосинтез белка в клетках про- и эукариот *in vitro* [19]. Вместе с тем из-за высокой токсичности (преимущественно ретинопатии), установленной у антибиотика экспериментально и при клиническом исследовании в США [20-22], спарсомицин не нашел практического применения. Позднее, однако, появились сообщения о возможной переоценке токсического действия спарсомицина [23].

Синтезу спарсомицина и его аналогов, молекулярно-биологическим и клиническим аспектам их действия и установлению взаимосвязей структура-активность посвящена обзорная статья [24]. Последующие исследования по синтезу и изучению аналогов спарсомицина на ряде экспериментальных моделей обозначили необходимость некоторой корректировки и дальнейших обобщений в плане строение-биологическая активность, что могло бы быть полезным при получении более активных и селективных производных антибиотика.

Не останавливаясь подробно на синтезах спарсомицина и его аналогов, отметим, что, несмотря на принципиальные различия в подходах, все они осуществлены по нижеприведенной ретросинтетической схеме, включающей синтез пиримидинового и аминоспиртового фрагментов **2** и **3** с последующим объединением фрагментов в единую молекулу [24]:



Механизм действия и биологические свойства спарсомицина. Антибиотик спарсомицин – универсальный и сильный ингибитор биосинтеза белка на рибосомах про- и эукариот. Спарсомицин тормозит биосинтез белка на стадии транспептидации, взаимодействуя с большой (50S) субъединицей рибосомы и блокируя пуромидиновую реакцию. Этот эффект спарсомицина является следствием сильного дезактивирования

фермента (рибозима) пептидилтрансферазы и ингибирующим действием на присоединение aa-тРНК к А-сайту рибосомы [25-35]. На основе методов аффинного мечения (образование шивок между антибиотиком и его аналогами и ближайшим молекулярным окружением под действием УФ-облучения) [36], генетического и биохимического анализов устойчивых к спарсомицину мутантов [31,37,38] и рентгеноструктурного анализа кристаллических комплексов спарсомицинов – большая субъединица (рибосомы *H. marismortui* и *E.coli*, разрешение 0,3 нм) [39,40] была установлена точная молекулярная топография взаимодействия спарсомицинов – рибосома. Показано, что спарсомицин своим планарным пиримидин-акрилоильным фрагментом посредством стэкинг-взаимодействий внедряется между ССА-концом субстрата в Р-сайте и ключевым нуклеотидом A2637 (*H. marismortui*) или A2602 (*E.coli*) по типу сэндвича и удерживается за счет водородных связей с установленными атомами из ближайшего окружения (т-РНК, 23S р-РНК и катионом Mg^{2+}). 6-Метильная группа пиримидинового фрагмента также принимает участие в связывании за счет сил Ван-дер-Ваальса с основаниями субстрата Р-сайта. В свою очередь монооксидитиоацетальный фрагмент внедряется в полость активного центра пептидилтрансферазы, расположенную между Р- и А-сайтами, и за счет гидрофобных сил вносит дополнительный вклад во взаимодействие спарсомицина с рибосомой. Результатом этих взаимодействий является изменение конформации пептидилтрансферазного центра и блокирование образования пептидных связей [41,42]. Рассчитаны энергетические параметры образования комплекса между спарсомицином и некоторыми его аналогами и 50S-субъединицей рибосомы [43,44].

Обсуждался вопрос о возможном необратимом инактивировании пептидилтрансферазы спарсомицином (по реакции Пумеррера с участием сульфоксидной группы антибиотика) и изучалась кинетика взаимодействия спарсомицина с рибосомой [33, 34, 45-52]. Обнаружено также, что спарсомицин катализирует процесс транслокации на рибосоме в отсутствие фактора элонгации EF-G и ГТФ [53,54].

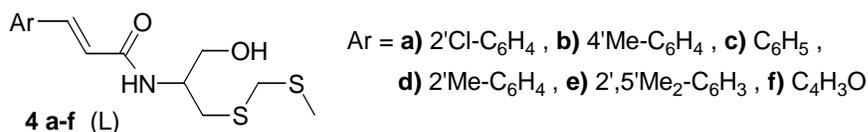
Обобщая вышеизложенное, отметим, что изучение ингибирующего эффекта спарсомицина (и некоторых других антибиотиков) на функционирование рибосомы, в свою очередь, дало мощный импульс к установлению тонкой архитектоники пептидилтрансферазного центра и пониманию молекулярных механизмов биосинтеза белка [55-61].

В химиотерапевтических исследованиях спарсомицин выявил сильные противораковые свойства как *in vivo*, связанные с ингибированием роста 11 из 20 тестируемых опухолей, включая асцитные и солидные опухоли, в дозах 0,25-0,5 мг/кг [14-17, 24], так и на моделях опухолевых ксенографтов человека, мышинных опухолях и клетках костного мозга человека [62]. Спарсомицин вызывает фенотипическую реверсию кле-

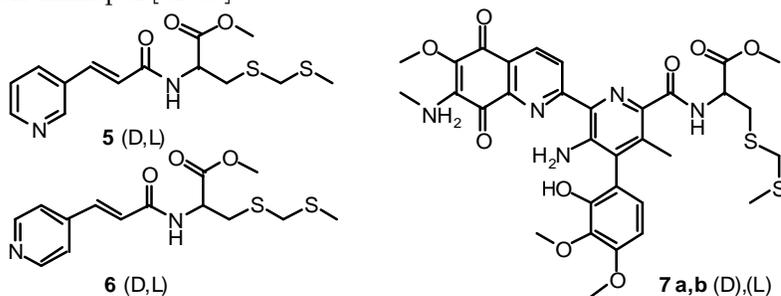
ток NRK крысы, трансформированных температурочувствительным вирусом саркомы Рауса (клетки src^{ts}-NRK) в концентрации 6,5 μ M [63,64]. Спарсомицин также усиливает действие бактериальных эндотоксинов [65,66], ионизирующей радиации [67], влияет на регуляцию генов активности [68,69] и ингибирует вирусную м-РНК [70]. В последнее время появилось сообщение о способности спарсомицина ускорять репликацию вируса HIV-1 в Т-клетках человека, не влияя при этом на активность антиретровирусных (HIV-1) препаратов [71]. Изучены влияние спарсомицина на активность ряда противораковых препаратов [72-75], его фармакокинетика и токсикология [76].

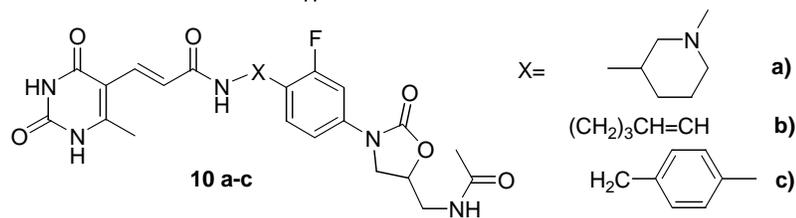
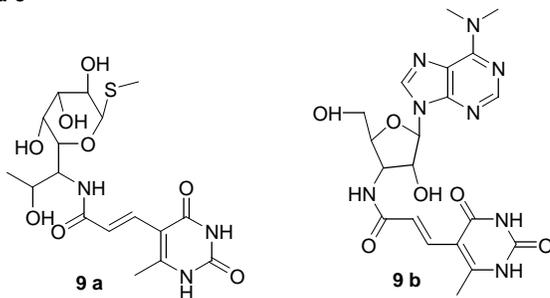
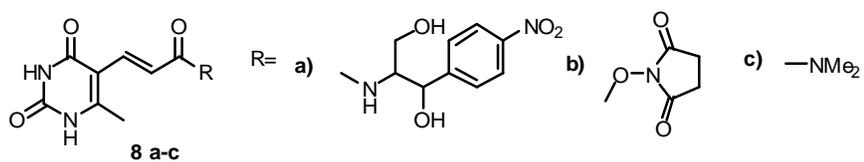
Синтетические аналоги спарсомицина. В связи с тем, что наибольший интерес среди биологических эффектов спарсомицина представляют его противоопухолевые свойства, с целью установления связей между строением и активностью и получения соединений с улучшенными химиотерапевтическими свойствами были синтезированы аналоги спарсомицина по пиримидиновому и аминспиртовому фрагментам и изучены их биологические свойства.

R.J.Dubois с соотр.[77] впервые осуществили синтез непиримидиновых аналогов спарсомицина **4 a-f**:

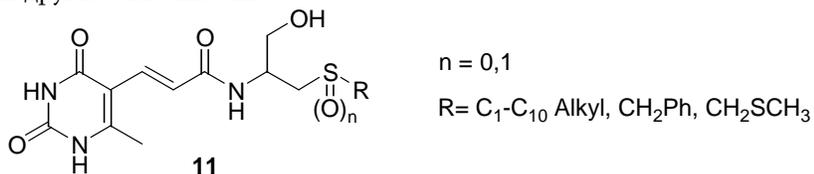


Синтезированы также пиридиновые аналоги S-дезоксоспарсомицина **5**, **6** [78], гибрид антибиотика брунеомицина и аминного компонента метилового эфира (L) и (D)-S-дезоксоспарсомицина **7 a,b** [79], соединения **8 a-c**, **9a**, **10b**, соответственно спарсофеникол **8a** [80], спарсолинкомицин **9 a** и спарсопуромицин **9 b** [81], в которых в качестве аминного фрагмента выступают антибиотики – ингибиторы функции бактериальных рибосом: хлорамфеникол, линкомицин и пурамицин и антибиотики **10 a-c**, сочетающие пиримидиновый фрагмент спарсомицина и оксазолидиноновый антибиотик линезолид, соединенные посредством линкеров [82-87].

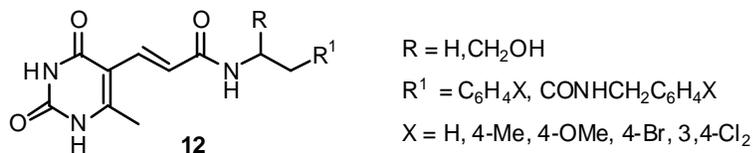




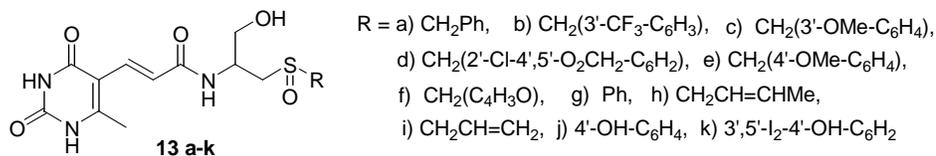
Позднее R.J.Dubois [88] и независимо от них R.Vince с сотр. [89] осуществили синтез серии биологически активных аналогов спарсомицина **11**, содержащих в структуре различные D, L и D,L S-алкилцистеинолы и их сульфоксиды и другие заместители.



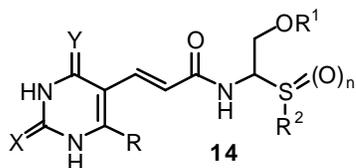
Американскими авторами [90] были получены аналоги спарсомицина по аминокислотному фрагменту **12**.



В серии работ G.A.Flynn с сотр. [49, 91-94] описаны синтезы малотоксичных аналогов спарсомицина **13 a-k**, содержащих гидрофобные заместители при атоме серы.

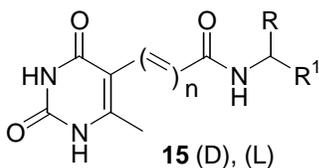


Ими же запатентован ряд производных спарсомицина с общей формулой **14** [95], в которых

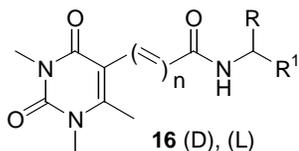


$n = 0, 1, 2$; $X, Y = O, NH$; $R, R^1 = H, C_1-C_4$ -алкильные или ацильные группы; $R_2 = C_1-C_6$ – алкильные, алкенильные группы, замещенные гетероциклы.

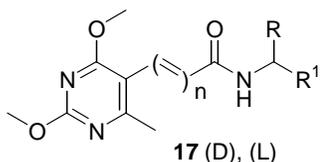
S.Капатоно (Япония) были синтезированы и изучены новые аналоги антибиотика, модифицированные по аминному и пиримидиновому фрагментам **15-19** [96-100].



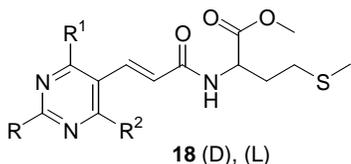
$n = 0, 1$
 $R = COOH, COOMe, CH_2OH$
 $R^1 = H, Me, CH_2OH, CH_2CH_2SCH_3, CH_2SCH_3$



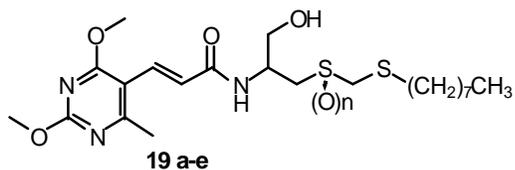
$n = 0, 1$
 $R = COOH, COOMe, CH_2OH$
 $R^1 = H, Me, CHMe_2, CH_2CH_2SCH_3$



$n = 0, 1$
 $R = COOH, COOMe, CH_2OH$
 $R^1 = H, Me, CHMe_2, CH_2CH_2SCH_3$

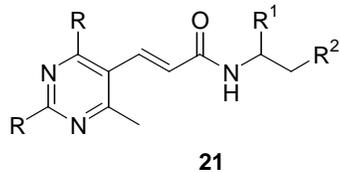
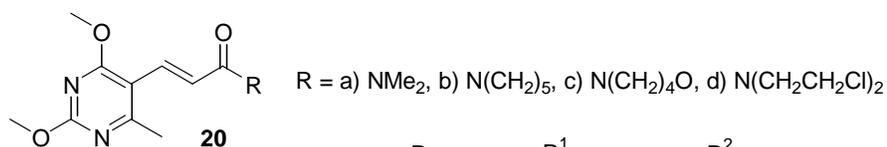


$R = H, Me, OMe, OEt, OPr$
 $R^1 = OMe, OEt, OPr$
 $R^2 = H, Me$

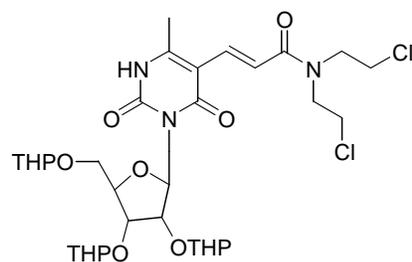
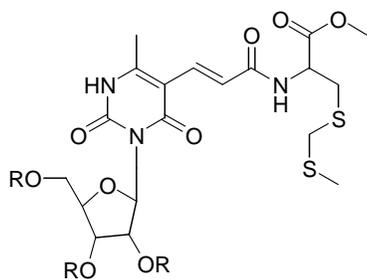


a) $R_cR_s, n=1$; b) $R_cS_s, n=1$; c) $S_cR_s, n=1$;
d) $S_cS_s, n=1$; e) $R_c, n=0$

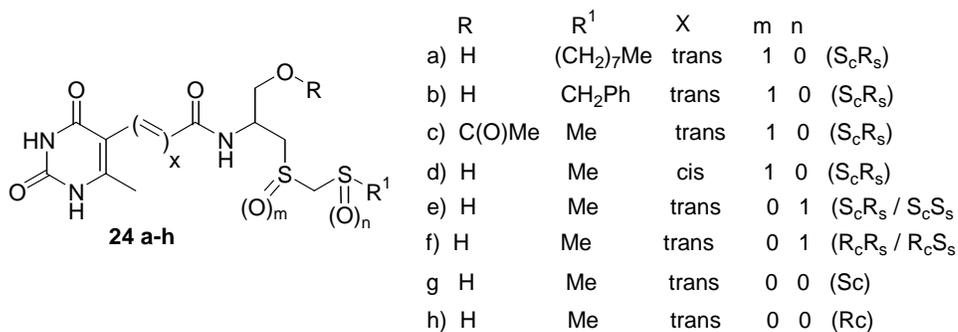
В ряду 2,4-диалкокси-6-метилпиримидин-5-илакриловых кислот были синтезированы амиды **20** [101] и **21a-j** [102-104] а также впервые получены нуклеозидный аналог метилового эфира S-дезоксоспарсомицина **22** и бис-β-хлорэтиламид **23** [104,105].

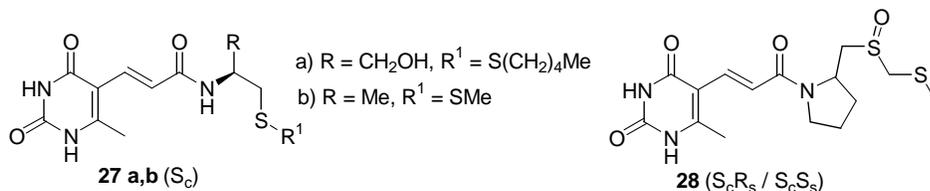
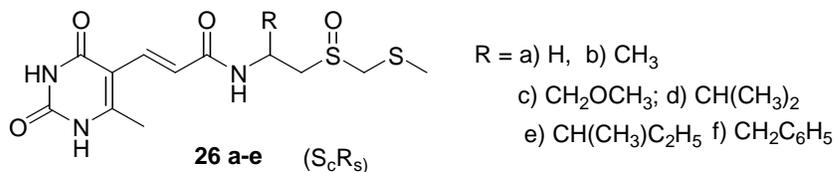
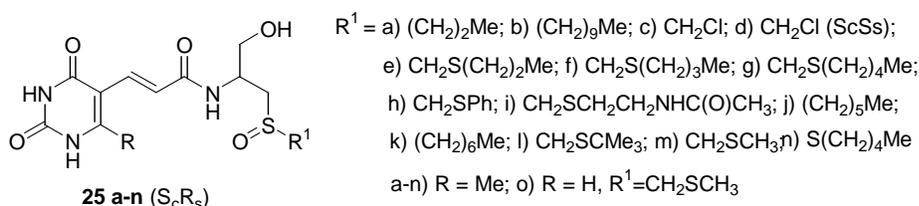


	R=	R ¹ =	R ² =
a)	OCH ₃	COOCH ₃	SCH ₂ SCH ₃ (D,L)
b)	OCH ₃	COOCH ₃	Ph (D,L)
c)	OC ₂ H ₅	COOCH ₃	SCH ₂ SCH ₃ (D,L)
d)	OCH ₃	CH ₂ OH	SCH ₂ SCH ₃ (D,L)
e)	OCH ₃	CH ₂ OH	Ph (D,L)
f)	OC ₂ H ₅	CH ₂ OH	SCH ₂ SCH ₃ (D,L)
g)	OCH ₃	H	S(CH ₂) ₇ CH ₃
h)	OCH ₃	H	S(O)(CH ₂) ₇ CH ₃
i)	OCH ₃	H	S(CH ₂) ₁₇ CH ₃
j)	OCH ₃	H	S(O)(CH ₂) ₁₇ CH ₃

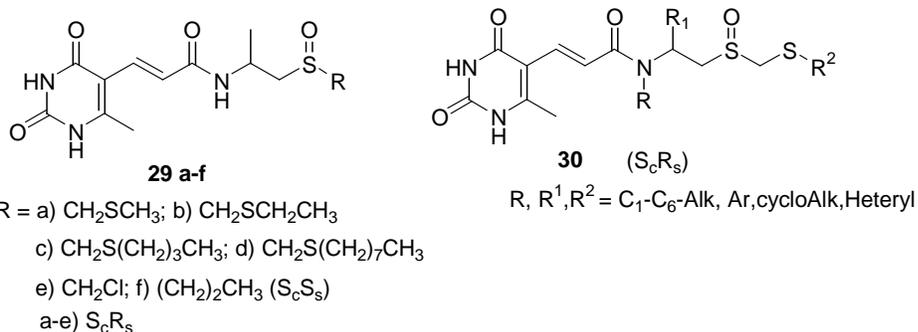


Исследовательской группой Н.Оттенгейм (Нидерланды) синтезирован и изучен большой ряд липофильных аналогов спарсомицина **24**, **25**, аналоги спарсомицина **26**, в которых гидроксиметильная группа замещена на водород и различные алкильные радикалы, выделены дисульфиды **27** и пирролидиновое производное **28** и получены дезгидроксианалоги спарсомицина с алкильными заместителями при β-атоме серы **29** [106-113].

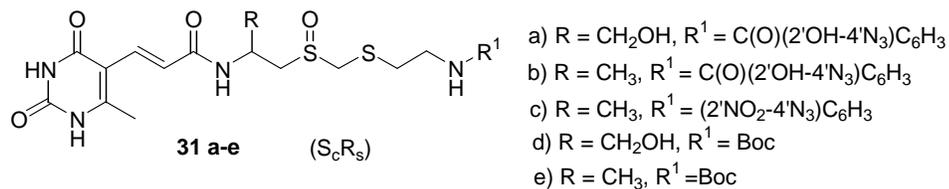




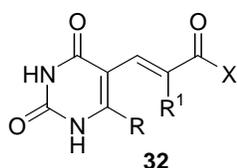
В патентной работе описан большой ряд дезгидроксиспарсомицинов **30** [114].



В качестве потенциальных препаратов для фотодинамической терапии рака синтезированы аналоги спарсомицина с фотореактивной азидной группой **31 a-e** [115].

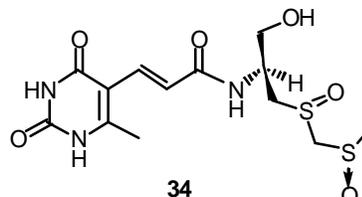
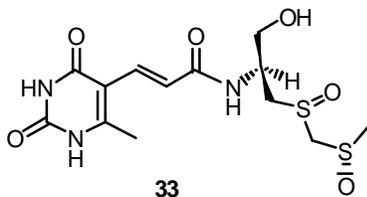


Описаны производные спарсомицина – модуляторы противоракового действия 5-фторурацила **32** [116].

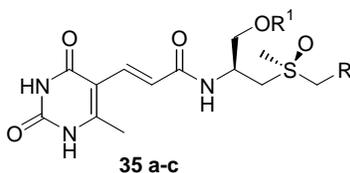


$R, R^1 = H, Me$
 $X = NHCHR^2CH_2S(O)R^3$
 $R^2 = Me, CH_2OH$
 $R^3 = CH_2S(CH_2)_nMe, CH_2SCH_2Ph, CH_2CH=CH_2,$
 $CH_2CH=CHMe, CH_2Ph, furfuryl$
 $n = 0-7$

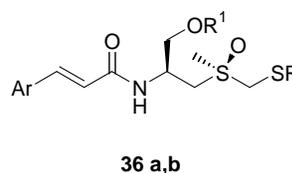
В 1996 г. из ферментативного бульона и мицелия *S. sparsogenes* штамм SN-2325 были выделены два новых антибиотика – производные спарсомицина с окисленным β-атомом серы: спароксомицин A1 **33** и спароксомицин A2 **34** [117,118].



Японскими исследователями были синтезированы аналоги спарсомицина **35** и **36** и изучены их биологические свойства [119,63,64].

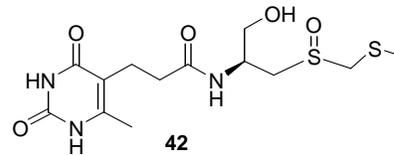
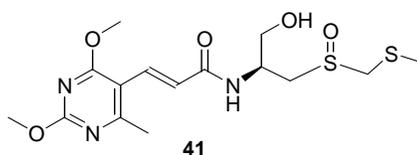
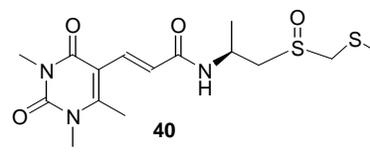
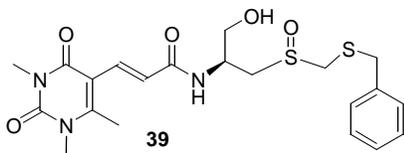
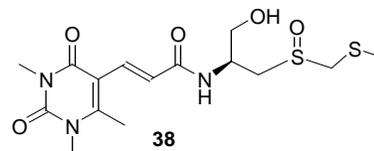
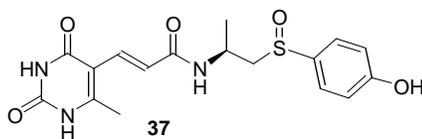


- 35 a-c**
- a) $R = SCH_3, R^1 = H, CH_2OCH_3$
 - b) $R = SCH(CH_3)CH_2CH_3, R^1 = H$
 - c) $R = SCH_2CH_3, R^1 = H$
 - d) $R = R^1 = H$



- 36 a,b**
- Ar = a) Ph, b) (3,4-(OH)₂Ph

Рассчитаны энергетические параметры взаимодействия спарсомицина и его аналогов **37-42** с 50S-субъединицей рибосомы бактерий [44].



Биологические свойства аналогов спарсомицина. Изучение биологических свойств аналогов спарсомицина на различных экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*, включая бесклеточные системы биосинтеза белка, опухолевые и бактериальные штаммы, послужило основой для установления взаимосвязей и выведения общих закономерностей между строением, противоопухолевой активностью и токсичностью соединений.

Непиримидиновые аналоги спарсомицина **4 a-f** [77], **5, 6** [78] и гибридные антибиотики **7 a,b** [79] обладают только слабыми противоопухолевыми свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*. Изучение серии аналогов **8 a-c** указало на важность пиримидинакрилоильного фрагмента спарсомицина, поскольку указанные соединения, лишённые аминокислотного фрагмента, тем не менее ингибируют пурамициновую реакцию, хотя при испытании на клетках L1210 *in vitro* не проявляют активности.

Антибиотики **10 a-c**, синтезы которых осуществлены на основе комбинированного подхода (рентгеноструктурное изучение сайтов присоединения и комплексов 50S-субъединица – антибиотики, компьютерный дизайн, химический синтез и микробиологический скрининг), обладают высокой селективностью в отношении рибосом прокариот и эффективны при лечении бактериальных инфекций, устойчивых к другим химиопрепаратам [82-87].

Биологическое изучение большого ряда более близких аналогов спарсомицина **11-18** позволило определить необходимый минимальный набор структурных требований, определяющих цитотоксические и противоопухолевые свойства антибиотика [24, 96, 97]. Так, была установлена важность 6-метилпиримидин-5-акрилоильного фрагмента, сульфоксидной функции, S_c-конфигурации и CH₂SCH₃- группы для проявления цитотоксических свойств и способности ингибировать биосинтез белка аналогами спарсомицина.

Соединения **13, 14** являются ингибиторами пурамициновой реакции в концентрациях 1-5 μM (спарсомицин 0,5 μM), однако малоактивны в отношении клеток HeLa *in vitro* (наиболее активное соединение этого ряда **13 i**) и проявляют некоторые антибактериальные и антипротозойные свойства.

Установленные в результате более ранних работ взаимосвязи между строением и стереохимией аналогов спарсомицина и их биологической активностью нашли дальнейшее подтверждение и развитие при изучении большой серии аналогов **24-30**, испытанных *in vitro* (ингибирование в жидкой среде роста культур клеток E.coli, и на 8 различных штаммах опухолей мышей и *in vivo* (острая токсичность и торможение роста мышечной лейкемии L1210), а также в качестве ингибиторов синтеза белка (на модели синтеза полифенилаланина, модифицированной фрагментной реакцией и пурамициновой реакцией).

Было обнаружено, что замена метилтиогруппы на ряд алкилтиогрупп и оксиметильной группы на алкильные приводит к значительному усилению цитотоксических свойств аналогов спарсомицина. При этом в ряду сульфоксидов большой алкильный заместитель (C₅-C₁₀) может эффективно компенсировать отсутствие β-атома серы. Также была установлена важность R_s конфигурации асимметрического атома серы и 6-СН₃-группы пиримидинового кольца спарсомицина (низкая цитотоксичность урацилспарсомицина **25 o**).

Подробно изучена фармакокинетика наиболее перспективных аналогов спарсомицина – *n*-пентилспарсомицина **25 g**, дезгидрокси- и этилдезгидрокси-спарсомицинов **26 b** и **29 b** [24,75,120-126].

Однако результаты, полученные позднее при изучении S-октильных аналогов **19** (клетки мышинной лимфомы L 5178 Y *in vitro*) [100], несколько противоречат ранее сделанным выводам о связях структура–активность в аналогах спарсомицина. Так, показано, что конфигурация асимметрического атома углерода не влияет на цитотоксичность соединений (равная активность аналогов **19 a** и **19 c**), в то время как конфигурация асимметрического атома серы имеет больший эффект (**19 c** в 1,5 раза активнее **19 d**). Более того, установлено, что в данном ряду сульфоксидная функция также не является необходимой. Так, аналоги **19 a,c,e** обладают практически одинаковой цитотоксичностью.

В ряду аналогов **20 a,d**, **21 a-f**, **22**, **23** только соединение **21 d** оказывает определенное противоопухолевое действие в отношении саркомы 45, карциносаркомы Уокера и гемоцитобластоза La, а диэтоксианалог **21f** проявляет умеренную цитотоксичность в отношении культуры клеток меланомы B 16 *in vitro* (EC₅₀=18 мкг/мл) и антибактериальное действие [104]. Фотореактивные аналоги **31a-e** слабо ингибируют синтез полифенилаланина и пуромициновую реакцию на рибосомах *E.coli* и *S.cerevisiae* и слабо угнетают рост культуры *E.coli* и образование колоний клетками L1210 *in vitro*.

Модифицированные по пиримидиновому фрагменту аналоги **38-41** и восстановленное производное **42** не ингибируют синтез белка *in vitro* на рибосомах *E.coli* и *S.cerevisiae* и лишены цитотоксических (клетки L1210) и антибактериальных (*E.coli*) свойств.

Исследования по фенотипической реверсии трансформированных температурочувствительным мутантом вируса саркомы Рауса клеток NRK (src^{ts}NRK), вызываемой спарсомицином и аналогами **25 f**, **33**, **34**, **35 a-d** и **36 a,b**, показали, что наибольший эффект в этом отношении проявляет спарсомицин, в то время как спароксомицины **33** и **34** и алкильные аналоги **25 f**, **35 a-c** значительно менее активны, а **35 d** и **36 a,b** вообще лишены активности. Эти данные ясно указывали на необходимость присутствия пиримидинакрилоильного фрагмента и монооксодитиоацеталь-

ной группы для индуцирования морфологической реверсии опухолевого фенотипа к нормальному.

Обобщая данные по биологической активности аналогов спарсомицина, можно выделить необходимые структурные требования, предъявляемые к активным производным антибиотика – наличие 6-метилпиримидинил-5-акрилоильного фрагмента и аминного фрагмента с алкилсульфинильной группой с S_CR_S-конфигурацией, ответственных за связывание и инактивирование пептидилтрансферазы рибосомы, цитотоксические свойства и реверсию опухолевого фенотипа.

Вместе с тем, оксиметильная группа и сульфидный атом серы могут быть замещены алкильными радикалами с сохранением или даже усилением противораковых свойств аналогов, а влияние заместителей в пиримидиновом кольце требует дальнейшего изучения. Необходимо также отметить, что результаты изучения фенотипической реверсии опухолевого фенотипа, индуцированной спарсомицином и некоторыми его аналогами, указывают на то, что противораковые свойства спарсомицина могут быть обусловлены не только торможением синтеза белка, но и воздействием на другие клеточные мишени.

Таким образом, из приведенного обзора можно заключить, что спарсомицин и его синтетические аналоги представляют значительный интерес в качестве биологически активных соединений, обладающих противоопухолевыми, противовирусными, антибактериальными, антипротозойными свойствами, а также в качестве модификаторов биологических реакций. Вместе с тем, вопросы взаимосвязи между строением и биологической активностью в ряду аналогов спарсомицина далеко не исчерпаны и нуждаются в дальнейшем изучении.

**ԲՆԱԿԱՆ ՀԱՎԱԲՈՏԻՎ ՄՊԱՌՍՈՄԻՑԻՆՆ
ԵՎ ՆԸԱ ՄԻՆԹԵՏԻՎ ԱՆԱՈՂՆԵՐԸ**

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ակնարկում ընդհանրացված և դասակարգված են բնական հակաբիոտիկ սպառսոմիցինի սինթետիկ անալոգները և սեղմ ուսումնասիրած է մոլեկուլյար մեխանիզմի ազդեցությունը սպառսոմիցինի և նրա անալոգների վրա՝ որպես սպիտակուցների կենսասինթեզի ինհիբիտոր:

Բերված են սպառսոմիցինի և նրա անալոգների հակաուռուցքային, ցիտոտոքսիկ և որոշ կենսաբանական հատկությունները և քննարկված է կառուցվածքային և միացության կենսաբանական ակտիվության կապը:

Ակնարկը կարող է օգտակար լինել քիմիկոսներին, կենսաօրգանիկներին, դեղաբաններին, որոնք աշխատում են նպատակաուղղված կենսաբանական ակտիվ նյութերի սինթեզի և մոդիֆիկացիայի ուղիով:

NATURAL ANTIBIOTIC SPARSOMYCIN AND ITS SYNTHETIC ANALOGS

A. A. HARUTYUNYAN

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

The analogs of the natural antibiotic sparsomycin are compiled and summarized and molecular mechanisms of action of the sparsomycin and its analogs as protein synthesis inhibitors are briefly viewed in the article.

Antitumor, cytotoxic and certain relevant biological properties of the sparsomycin and its analogs are elucidated and structure – activity correlations of the compounds are discussed.

The review may be useful for the synthetic chemists, bioorganics, pharmacologists and related scientists, working in the field of synthesis and chemical modification of the biologically active compounds.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Argoudelis A.D, Herr R.R.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1962, p. 780. // Chem. Abstrs., 1963, 59, 15919d.
- [2] Патент Великобритании 974,541 // Chem. Abstrs., 1965, 62, 5855d.
- [3] *Higashide E., Hasegawa T., Shibata M., Mizuno K., Akaïke H.* // Takeda Kenkyusho Nempo, 1966, v. 25, p.1 // Chem. Abstrs., 1967, 66, 54238q.
- [4] Патент Японии 7134,196 // Chem. Abstrs., 1972,76, 2549.
- [5] *Poehland B.L., Chan J.A.* // J.Chromatogr.,1988, v. 439, №2, p.459.
- [6] *Atta H.M., Dabour S.M., Desoukey S.G.* // Am.-Eur.J.Agric.Envirion.Sci., 2009, v.5, №3, p.368.
- [7] *Atta H.M., Radvan H.G.* // J.Saudi Chem.Soc., 2012, v. 16, p.35.
- [8] *Wiley P.F, McKellar F.A.* // J.Am.Chem. Soc., 1970, v.92, p. 417.
- [9] *Wiley P.F, McKellar F.A.* // J. Org. Chem., 1976, v. 41, №10, p.1858.
- [10] *Ottenheijm H.C.J., Liskamp R.M.J., Helquist P., Lauher J.W., Shekhani M.S.* // J. Am. Chem. Soc., 1981, v.103, N7, p.1720.
- [11] *Parry R.J., Eudy M.E.* // J. Am. Chem. Soc., 1988, v. 110, №7, p.2316.
- [12] *Eudy M.E.* // Dissert. Abstr. Int. B., 1989, v.49, №10, p. 4317 // Chem. Abstrs., 1989,111, 228711d
- [13] *Parry R.J., Hoyt J.C.* // J. Bacteriol., 1997, v. 19, №4, p.1385.
- [14] *Owen S.P., Dietz A., Camiener A.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1962, p.772. // Chem. Abstrs., 1963, 59, 15919d.
- [15] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Van der Kleijn E., Lelieveld P., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.C.J.* // Inv. New. Drugs, 1988, v.6, №4, p. 285.
- [16] *Price K.E., Buck R.E., Lein J.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1964, p.505.
- [17] *Slechta L.* // Antibiotics, 1967, v. 1, p. 410.
- [18] *Thiry L.* // J. Gen. Virol.,1968, v.2, p.143.
- [19] *Goldberg I.H.* // Cancer Chemother. Rep., 1974, Part 1, v.58, №4, p. 479.
- [20] *Close H.P., McFarlane J.R.* // Cancer Chemother. Rep.,1964, v. 43, p.29.

- [21] *McFarlane J.R., Yanoff M., Scheie H.G.* // Arch. Ophthalmol. USA, 1966, v.76, №4, p.532.
- [22] *Zylicz Z., Wagener D. J.T., Fernandez del Moral P., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Winograd B., Van der Kleijn E., Vree T.B., Van Haelst U.* // Pancer Phemother. Pharmacol., 1987, v.20, №2, p.115.
- [23] *Zylicz Z., de Grip W.J., Wagener D.J.T., Van Rennes H.* // Anticancer Res., 1989, v. 9, №4, p. 923.
- [24] *Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M., Ballesta J.P.G., Zylicz Z.* // Progress Med. Phem., 1986, v.23, p.216..
- [25] *Trakatellis A.P.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, v.59, №3, p. 854.
- [26] *Lee P.K., Vince R.* // J. Med. Phem., 1978, v. 21, №2, p. 176.
- [27] *Hornig H., Wooley P., Luhrmann R.* // Biochimie, 1987, v. 69, №8, p. 803.
- [28] *Van den Broek L.A.G.M., Liskamp R.M.J., Polstee J.H., Lelieveld P., Remacha M., Vasques D., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1987, v.30, №2, p.325.
- [29] *Van den Broek L.A.G.M., Lazaro E., Zylicz Z., Fennis P.J., Missler F.A.N., Lelieveld P., Garzotto M., Wagener D.J.T., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1989, v.32, №8, p. 2002.
- [30] *Lazaro E., Van den Broek L.A.G.M., San Felix A.* // Biochemistry, 1991, v.30, №40, p. 9642.
- [31] *Lazaro E., Rodriguez-Fonseca P., Porse B., Urena D., Garrett R.A., Ballesta J.P.* // J. Mol. Biol., 1996, v. 261, №2, p.231.
- [32] *Tan G.T., DeBlasio A., Mankin A.S.* // J. Mol. Biol., 1996, v. 261, №2, p. 222.
- [33] *Kallia-Raftopoulos S., Synetos D., Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M., Poutsogeorgopoulos P.* // Mol. Pharmacol., 1996, v. 49, №6, p.1085.
- [34] *Ioannou M., Poutsogeorgopoulos P., Synetos D.* // Mol. Pharmacol, 1996, v.53, №6, p.1089.
- [35] *Monro R.E., Pelma M.L., Vazques D.* // Nature, 1969, №222, p. 356.
- [36] *Porse B.T., Kirillov S.V., Awayez M.J., Ottenheijm H.P.J., Garrett R.A.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, v.96, №16, p.9003.
- [37] *Lazaro E., Van den Broek L.A.G.M., San Felix A., Ottenheijm H.P.J., Ballesta J.P.* // Biochimie, 1991, v. 73, №7-8, p. 1137.
- [38] *N. Polacek, M.J. Gomez, K. Ito, Xiong L., Nakamura Y., Mankin A.* // Molecular Pell., 2003, v.11, №1, p. 103.
- [39] *Hansen J.L., Moore P.B., Steitz T.A.* // J. Mol. Biol., 2003, v.330, №5, p. 1061.
- [40] *Bashan A., Agmon I., Zarivach R., Schluenzen F., Harms J., Berisio R., Bartels H., Franceschi F., Auerbach T., Hansen H.A.S, Kossoy E., Kessler M., Yonath A.* // Molecular Pell., 2003, v.11, №1, p. 91.
- [41] *Yonath A.* // Annu. Rev. Biochem., 2005, v.74, p. 649.
- [42] *David-Eden H., Mankin A.S., Mandel-Gutfreund Y.* // Nucleic Acid Research, 2010, v.38, №18, p.5982.
- [43] *Ge X., Roux B.* // J.Mol.Recognition., 2010, v.23, №2, p. 128.
- [44] *Ge X., Roux B.* // J.Phys.Phem.B., 2010, v.114, №29, p. 9525.
- [45] *Poutsogeorgopoulos P., Miller J.T., Hann D.M.* // Nucleic Acid Res., 1975, v.2, №7, p.1053.
- [46] *Vince R., Brownell J, Lee P.K.* // Biochem. Biophys. Res. Pommun., 1977, v.75, №3, p. 563.
- [47] *Lee P.K., Vince R.* // J. Med. Phem., 1978, v. 21, №2, p. 176.
- [48] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Pommun., 1983, v.114, №1, p.1.
- [49] *Ash R.J., Fite L.D., Beight D.W., Flynn G.A.* // Antimicrob. Agents Phemother., 1984, v.25, №4, p. 443.

- [50] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, v. 166, №2, p. 673.
- [51] *Van den Broek L.A.G.M.* // Ph.D. Thesis. "Synthetic endeavours involving sparsomycin: the development of an antitumor antibiotic "Nijmegen, University of Nijmegen, 1988, p.23.
- [52] *Lazaro E., San Felix A., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J., Ballesta J.P.G.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1991, v. 35, №1, p. 10.
- [53] *Fredrick K., Noller H.F.* // Science, 2003, v. 300, N 5622, p. 1159.
- [54] *Southworth D.R., Green R.* // Current Biology, 2003, v.13, №16, p.652.
- [55] *Takyar S., Hickerson R.P., Noller H.F.* // Cell, 2005, v.120, №1, p.49.
- [56] *Baxter-Roshek J.L., Petrov A.N., Dinman J.D.* // PLoS ONE, 2007, v. 2, №1, e 174.
- [57] *Russ J.R.* // PhD Thesis. "Pharacterization of ribosomal protein L2 and analysis of missense codon discrimination in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*". College Park, University of Maryland, 2007, p. 20.
- [58] *Starck S.R., Ow Y., Jiang V., Tokuyama M., Rivera M., Qi X., Roberts R.W., Shastri N.* // PLoS ONE, 2008, v.3, №10, e3460.
- [59] *Yang R., Pruz-Vera L.R., Yanofsky P.* // J. Bacteriology, 2009, v.191, №11, p. 3445.
- [60] *Wilson D.N.* // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2009, v. 44, №6, p. 393.
- [61] *Seidelt B.* // PhD Thesis. "Structural studies of ribosome stalling and translocation complexes". Munchen, Ludwig-Maximilians University, Munchen, 2010, p.92.
- [62] *Fiebig H.H., Berger D.P., Kopping K., Ottenheijm H.P.J, Zylicz Z.* // J. Pancer Res. Plin. Oncol., 1990, v. 116, №6, p.550.
- [63] *Nakajima N., Enomoto T., Matsuura N., Ubukata M.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, v. 8, №23, p. 3331.
- [64] *Nakajima N., Enomoto T., Watanabe T., Matsuura N. Ubukata M.* // Biosci. Biotechnol. Biochem., 2003, v.67, 112, p.2556.
- [65] *Marecki N.M., Bradley S.G.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1973, v.3, №3, p. 306.
- [66] *Marecki N.M., Bradley S.G.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1973, v.3, №5, p. 599.
- [67] *Pitillo R.F., Wooley M.L.P., Blackwell R.T., Moncrief P.* // Nature, 1965, v. 205, №4973, p. 773.
- [68] *Aaronson S.A., Dann P.Y.* // Science, 1974, v.183, №4123, p. 422.
- [69] *Dinman J.D., Ruiz-Echevarria M.J., Pzaplinski K., Peltz S.W.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, v. 94, №13, p. 6606.
- [70] *Smith A.E.* // Eur. J. Biochem., 1973, v.33, №2, p. 301.
- [71] *Miyauchi K., Komano J., Myint L., Futahashi Y., Urano E., Matsuda Z., Phiba T., Miura H., Sugiura W., Yamamoto N.* // Antiviral Chemistry Chemother., 2006, v.17, p.167.
- [72] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Van der Kleijn E., De Grip W.J., Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M.* // Pancer Letters, 1986, v. 32, №1, p. 53.
- [73] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Van der Kleijn E., De Grip W.J., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J.* // J. Natl. Pancer Inst., 1987, v.78, №4, p. 701.
- [74] *Zylicz Z., Hofs H.P., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J.* // Anticancer Res., 1989, v.9, №6, p. 1835.
- [75] *Zylicz Z.* // Pharm. weekbl. Sci. Ed., 1989, v. 11, №2, p. 64.
- [76] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Fernandez del Moral P., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Winograd B., Van der Kleijn E. Vree T.B., Van Haelst U.* // Pancer Chemother. Pharmacol., 1987, v. 20, №2, p. 115.

- [77] *Dubois R.J., Lin P.P.L., Michel B.L.* // J. Pharm. Sci., 1975, v. 64, №5, p. 825.
- [78] *Арутюнян А.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Степанян Г.М. Арсенян Ф.Г., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П., Самвелян В.М., Джанполадян Е.Г.* // Хим. ж. Армении, 1995, т. 48, №1-3, с.70.
- [79] *Толстикова В.В., Козлова Н.В., Ярцева И.В., Добрынин Я.В., Синягина Е.А., Николаева Т.Г., Финько В.Е., Арутюнян А.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Преображенская М.Н.* // Хим.-фарм. ж., 1990, т.24, №2, с.130.
- [80] *Zemlicka J., Bhuta A.* // J. Med. Chem., 1982, v.25, №10, p.1123 (1982).
- [81] *Zemlicka J., Fernandez-Moyano M.P., Ariatti M., Zurenko G.E., Grady J.E., Ballesta J.P.G.* // J. Med. Chem., 1993, v. 36, №9, p. 1239.
- [82] *Zhou J., Bhattacharjee A., Phen S., Phen Y., Duffy E., Farmer J., Goldberg J., Hanselmann R., Ippolito J., Lou R., Orbin A., Oyelere A., Salvino J., Springer D., Tran J., Wang D., Wu Y.* // 45 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IPAAAP). Washington. DC. USA, 2005. Poster F-1252.
- [83] *Zhou J., Bhattacharjee A., Phen S., Phen Y., Duffy E., Farmer J., Goldberg J., Hanselmann R., Ippolito J., Lou R., Orbin A., Oyelere A., Salvino J., Springer D., Tran J., Wang D., Wu Y., Johnson G.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, №23, p. 6175.
- [84] *Zhou J., Bhattacharjee A., Phen S., Phen Y., Duffy E., Farmer J., Goldberg J., Hanselmann R., Ippolito J., Lou R., Orbin A., Oyelere A., Salvino J., Springer D., Tran J., Wang D., Wu Y., Johnson G.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, №23, p. 6179.
- [85] *Pharifson P.S., Grossman T.H., Mueller P.* // Anti-Infective Agents Med. Chem., 2009, v. 8, p. 73.
- [86] *Steitz T.A.* // Angew. Chem. Int. Ed., 2010, v. 49, №26, p. 4381.
- [87] *Li S., Pheng X., Zhou Y., Xi Z.* // ChemBioChem., 2011, v. 12, №18, p. 2801.
- [88] *Lin P.P.L., Dubois R.J.* // J. Med. Chem., 1977, v.20, №3, p. 337.
- [89] *Vince R., Brownell J., Lee P.K.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, v.75, №3, p. 563.
- [90] *Duke S.S., Boots M.R.* // J. Med. Chem., 1983, v. 26, №11, p.1556.
- [91] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1983, v.114, №1, p.1.
- [92] *Ash R.J., Flynn G.A., Liskamp R.M.J., Ottenheijm H.P.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, v. 125, №2, p.784.
- [93] *Flynn G.A., Beight D.W.* // Tetrahedron Lett., 1984, v. 25, №25, p. 2655.
- [94] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, v.166, №2, p. 673.
- [95] Патент США 4,595,687 // Chem. Abstr. 105, P114838w (1986).
- [96] *Kanatomo S., Nagai S., Hase T., Ohki K., Nomura P., Okezaki E.* // Pharm. Pharm. Bull., 1983, v.31, №1, p. 135.
- [97] *Kanatomo S., Nagai S., Ohki K., Hase T., Nomura P., Okezaki E.* // Pharm. Pharm. Bull., 1984, v. 32, №11, p. 4625.
- [98] *Kanatomo S., Wada A., Yomei M., Hase T., Nagai S., Fukuda S., Tanaka M., Sasaki T.* // Pharm. Pharm. Bull., 1988, v.36, №6, p. 2042.
- [99] *Kanatomo S., Wada A., Hamaoka Y., Nagai S., Fukuda S., Tanaka M., Sasaki T.* // Pharm. Pharm. Bull., 1988, v. 36, №11, p. 4421.
- [100] *Kanatomo S., Hase T., Wada A., Ohki K., Nagai S., Tanaka M., Sasaki T.* // Pharm. Pharm. Bull., 1989, v. 37, №3, p. 688.
- [101] *Мелик-Оганджян Р.Г., Фаградян С.А., Мирзоян В.С., Лусарарян К.С., Степанян Г.М.* // Арм. хим. ж., 1988, т. 41, №7, с. 416.
- [102] *Мелик-Оганджян Р.Г., Арутюнян А.А., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т., Казарян Э.В., Тер-Захарян Ю.З., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П.* // Хим.-фарм.ж., 1988, т. 22, №9, с. 1095.

- [103] *Melik-Ohanjanian R.G., Harutyunian A.A., Stepanian H.M., Arsenian F.H., Garibjanian B.T.* // FEPS Fifth Int. conference of Phemistry and biotechnology of biological active natural products. Varna, Bulgaria, 1989, v. 2, p.348.
- [104] *Арутюнян А.А.* Автореф. дисс. "Синтез новых производных природного антибиотика спарсомидина" канд. хим. наук, Ереван, ИТОХ НАН РА, 1994.
- [105] *Мелик-Огаджанян Р.Г., Арутюнян А.А.* // Хим. ж. Армении, 1998, т. 51, №1, с.42.
- [106] *Ottenheijm H.P.J., Van Nispen S.P.J.M., Sinnige M.J.* // Tetrahedron Lett., 1976, v.22, p.1899.
- [107] *Liskamp R.M.J., Polstee J.H., Ottenheijm H.P.J., Lelieveld P., Akkerman W.* // J. Med. Phem., 1984, v.27, №3, p. 301.
- [108] Патент Нидерландов 0108455 // Phem. Abstr., 101, 130522n (1984).
- [109] *Ottenheijm H.P.J., Willems J.* // Nat. Technol., 1984, v. 52, №8, p. 68. // Phem. Abstrs., 1985, 102, 16987n.
- [110] *Van den Broek L.A.G.M., Liskamp R.M.J, Polstee J.H., Lelieveld P., Remacha M., Vasques D., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1987, v. 30, №2, p. 325.
- [111] *Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M.* // Anti-Pancer Drug Des., 1988, v. 2, №4, p. 333.
- [112] *Van den Broek L.A.G.M., Fenis P.J., Arevalo M.A., Lazaro E., Ballesta J.P.G., Lelieveld P., Ottenheijm H.P.J.* // Eur. J. Med. Phem., 1989, v.24, №5, p. 503.
- [113] *Van den Broek L.A.G.M., Lazaro E., Zylicz Z., Fennis P.J., Missler F.A.N., Lelieveld P., Garzotto M., Wagener D.J.T., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1989, v.32, №8, p. 2002.
- [114] Патент США 4,820,712 // Phem. Abstrs., 1989, 111, P153533n.
- [115] *Van den Broek L.A.G.M., Antonisse A.J.J., Ottenheijm H.P.J., San Felix A., Lazaro E., Ballesta J.P.G., Lelieveld P.* // Rec. Trav. Phim. Pays-Bas., 1992, v. 111, №4, p. 163.
- [116] Патент Германии DE 4,442,257 // Phem. Abstr., 1996, 125, 49271c.
- [117] *Ubukata M., Morita T.I., Uramoto M., Osada H.* // J. Antibiot., 1996, v.49, №1, p. 65.
- [118] *Makoto U., Morita T.I., Kakeya H., Kobinata K., Kudo T., Osada H.* // J. Antibiot., 1996, v. 49, №1, p. 1096.
- [119] Патент Японии 08,176,116 // Phem. Abstrs., 1996,125, 219781 p.
- [120] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., Ottenheijm H.P.J.* // Eur. J. Pharmacol., 1990, v.183, №5, p. 1716.
- [121] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., de Valk-Bakker V., van Rennes H., van Zeist A.J., van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J.* // Pancer Phemother. Pharmacol., 1993, v.31, №4, p. 289.
- [122] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., de Valk-Bakker V., Van Rennes H., Ottenheijm H.P.J., de Grip W.J.* // Anticancer Drugs, 1994, v. 5, №1, p. 35.
- [123] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Vos D., Ottenheijm H.P.J., Winkens H.J., Bovee P.H., De Grip W.J.* // Eur. J. Pancer, 1995, v.31A, №9, p. 1526.
- [124] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Valk-Bakker V., Van Rennes H., De Vos D., Doesburg W.H., Ottenheijm H.P.J., De Grip W.J.* // Invest. New Drugs, 1995, v.13, №1, p. 23.
- [125] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Valk-Bakker V., Van Rennes H., De Vos D., Doesburg W.H., Ottenheijm H.P.J., De Grip W.J.* // Anticancer Drugs, 1995, v.6, №2, p. 277.
- [126] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Valk-Bakker V., Van Rennes H., Doesburg W.H., Ottenheijm H.P.J., De Grip W.J.* // Anticancer Drugs, 1997, v. 8, №4, p. 349.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.466

СИНТЕЗ N-ФОРМИЛЬНЫХ ДИ- И ТРИПЕПТИДОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ
НЕБЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ВЛИЯНИЯ
НА АКТИВНОСТЬ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ

В. Т. ДАНГЯН^а, Т. О. САРГСЯН^а, С. М. ДЖАМГАРЯН^а, Э. А. ГЮЛУМЯН^а, Н. А.
ОГАНЕСЯН^а, А. М. ОГАНЕСЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б,
Ю. М. ДАНГЯН^а и А. С. САГИАН^а

^а Научно-производственный центр «Армбиотехнология»

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

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

^б Центр исследования молекул НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 24 X 2012

Методом активированных эфиров синтезированы аналоги хемотактических ди- и трипептидов с использованием N-формил-(S)-метионина и оптически чистых небелковых аминокислот – (S)-β-[4-(фуран-2-ил-метил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-, (S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-, (S)-β-[4-аллил-3-(фуран-2-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- и (S)-β-[4-аллил-3-бензил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланинов. Исследовано влияние полученных пептидов и соответствующих небелковых аминокислот на активность трипсина и протеиназы К. Показано, что и гетероциклически замещенные аминокислоты, и полученные ди- и трипептиды имеют как ингибирующее, так и активирующее влияние на активность протеиназы К и трипсина.

Табл. 1, библиографических ссылок 12.

В настоящее время в мире широко проводятся разработки лекарственных средств на основе пептидов и их производных. Ряд формильных пептидов – (N-формил-(S)-метионил-(S)-лейцил-, N-формил-(S)-метионил-(S)-метионил-, N-формил-(S)-метионил-(S)-фенилаланины и др. способствуют миграции *полиморфонуклеарных* (PMNs) лейкоцитов и *мононуклеарных* (MNs) фагоцитов [1,2]. Данная миграция обеспечивается за счет специфических *формил пептид рецепторов* (FPR), расположенных на

мембранах лейкоцитов и фагоцитов [3,4]. В последние годы были синтезированы хемотактические пептиды, обладающие более высокой биологической активностью, чем природные. К их числу относятся N-формил-(S)-норлейцил-(S)-фенилаланил-(S)-норлейцил-(S)-лейцин, N-формил-(S)-норлейцил-(S)-лейцил-(S)-фенилаланил-(S)-норлейцил-(S)-тирозил-(S)-лейцин и др.

Преимущество таких пептидов заключается не только в том, что они обладают свойством связываться с рецепторами, но и благодаря низкому молекулярному весу легко проникают через мембрану любой клетки. Остаток небелковой аминокислоты продлевает сам процесс узнавания фермент-субстрат, что, в свою очередь, приводит к замедлению разрушения пептидной связи, а в случае радиофармпрепаратов замедляет процесс дегалогенирования [5,6]. Эти и другие свойства пептидов, содержащих фрагмент небелковой аминокислоты, обуславливают возможность создания на их основе физиологически и фармакологически активных препаратов, которые содержат небелковые аминокислоты.

Мы сочли актуальным изучить возможность синтеза ряда пептидов, содержащих N-формил-(S)-метионильный фрагмент и остаток 5-тиоксо-триазолил- α -аланина с различными заместителями у триазольного кольца. Исходные небелковые аминокислоты обладают высокой оптической чистотой (более 98%), что, в свою очередь, предоставляет возможность отследить наличие или отсутствие рацемизации при получении конкретного пептида [7,8].

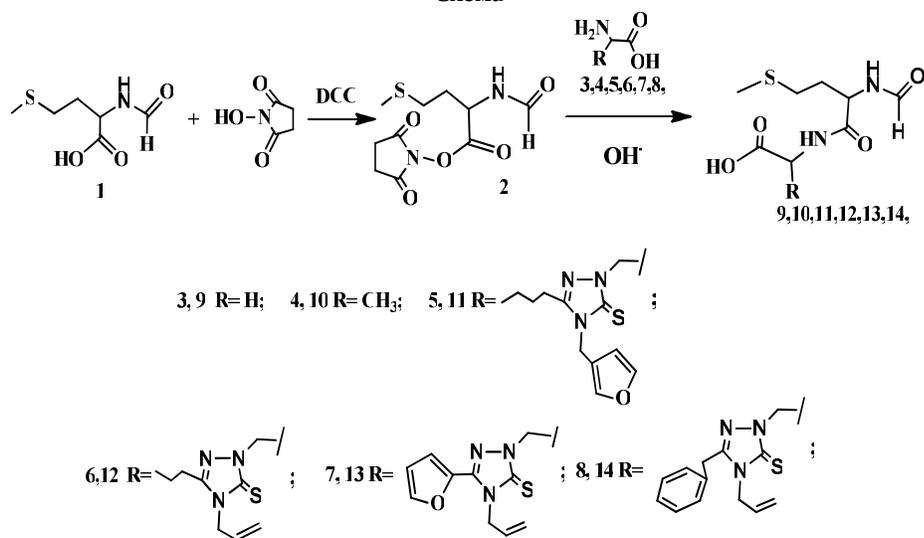
Важной задачей является выбор объектов, с помощью которых осуществляется изучение биологической активности пептидов. Известно, что в организме многие патологические нарушения вызваны расстройством механизмов регуляции ферментов, которые могут быть рассмотрены как мишени лекарственных препаратов [9].

В настоящей работе описан синтез пептидов с использованием оптически чистых небелковых гетероциклически замещенных аминокислот и изучено влияние синтезированных пептидов на энзимы – трипсин и протеиназу К.

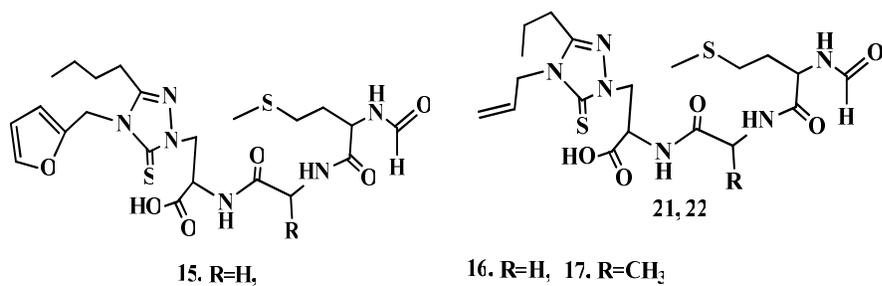
Синтез пептидов осуществлен методом активированных эфиров в растворе [10,11].

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодимида (DCC) из N-формил-(S)-метионина был получен его N-оксисукцинимидный (OSu) эфир (**2**), который далее без выделения, конденсацией в щелочной водно-органической среде с аминокислотами был переведен в соответствующие дипептиды **9-14** (схема).

Схема



Трипептиды **15-17** также были получены согласно вышеуказанной схеме без выделения промежуточного N-оксисукцинимидного эфира. Эта методика оказалась не только более удобной, но и более выгодной с точки зрения выхода целевого продукта.



Активность протеиназы К и трипсина в присутствии пептидов определяли по известной методике, путем измерения количества свободных аминогрупп с помощью орто-фталальдегида (ОФА) [12]. Результаты показаны в таблице.

**Действие синтезированных пептидов на активность
протеиназы К и трипсина**

Соединение (5 мм)	Протеиназа, К	Трипсин
Контроль	1	1
(S)-β-[4-(фуран-2-ил-метил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (5)	0.338	1.408
(S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (6)	0.680	1.001
(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(фуран-2-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (7)	0.544	1.469
(S)-β-[4-аллил-3-бензил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (8)	0.399	0.948
N-формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-(фуран-2-ил-метил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (11)	0.676	0.987
N-формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (12)	0.649	1.021
N-формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(фуран-2-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (13)	1.521	1.073
N-формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-бензил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин) (14)	1.272	0.870
N-формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-(фуран-2-ил-метил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (15)	0.869	1.792
N-формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (16)	0.980	0.951
N-формил-(S)-метионил-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (17)	1.110	0.840

Из данных таблицы видно, что из синтезированных соединений наибольшее влияние на активность протеиназы К оказывают небелковые аминокислоты **5** и **8** и дипептиды **13** и **14**. При этом видно, что аминокислоты ингибируют активность протеиназы К, а дипептиды, наоборот, повышают.

Заметим, что из полученных веществ одни и те же соединения (**5,7,14,15**) могут иметь как ингибирующее, так и активирующее влияние в зависимости от фермента. Почти все синтезированные соединения имеют активирующее влияние на трипсин. В частности, аминокислоты **5,7** и трипептид **15** в 1,5 раза повышают активность трипсина.

Таким образом, можно констатировать, что большинство исследованных небелковых аминокислот и полученных на их базе пептидов оказывает специфическое влияние на ферменты трипсин и протеиназу К.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе “Varian Mercury 300 VX” с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- D_6/CCl_4 , 1:3 с использованием метода двойного резонанса. Оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-341”. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254” в системе хлороформ–этилацетат–метанол (4:4:1), проявитель – хлор-толуидин.

Общая методика синтеза дипептидов 10-14. В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.177 г (1 ммоль) N-формил-(S)-метионина и 0.115 г (1 ммоль) N-гидроксисукцинимид, растворенных в 2 мл смеси диоксан-метилен хлористый в соотношении 2:1. Содержимое колбы охлаждали до -5°C и двумя порциями к нему добавляли 0.227 г (1.1 ммоль) дициклогексилкарбодиимида, растворенного предварительно в 0.4 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, постепенно поднимая температуру до 20°C , и оставляли на ночь в холодильнике при $+5^\circ\text{C}$. Образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывали на фильтре Шота, промывали осадок сухим этилацетатом (1 мл) и удаляли из фильтрата основную часть легкокипящей фракции (метилен хлористый) под вакуумом при температуре не выше $+30^\circ\text{C}$. Полученный таким образом в растворе сукцинимидный эфир прибавляли к 1 ммоль соответствующей аминокислоты, предварительно растворенной в 1.5 мл раствора 0.5 М NaOH, содержащего 0.063 г NaHCO_3 . Реакцию проводили при температуре $+15^\circ\text{C}$ при перемешивании. Через 2 ч к содержимому колбы добавляли 4 мл этилацетата, 1.5 мл 10% раствора лимонной кислоты, 0.2 г NaCl и смесь интенсивно перемешивали.

Выделение дипептидов 10, 12 и 14. После нейтрализации реакционной смеси органический слой отделяли, а водный экстрагировали этилацетатом (два раза по 4 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным сульфатом натрия, декантировали и упаривали в вакууме при температуре 50°C . Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-гексан.

Выделение дипептидов 11 и 13. После нейтрализации реакционной смеси в течение 15 мин наблюдалось выпадение белого осадка. Реакционную смесь оставляли на ночь при температуре 5°C . Выпавший белый осадок отфильтровывали на нутч-фильтре, промывали последовательно 2 мл дистиллированной воды и 2 мл этилацетата, после чего пептид сушили под вакуумом при температуре 65°C .

N-Формил-(S)-метионилглицин (9) получен по методу [8].

N-Формил-(S)-метионил-(S)-аланин (10). Выход дипептида 68%, т.пл. 138-140°C. $[\alpha]_D^{20} = -18,01^\circ$ (с = 0.5; MeOH). Найдено, %: С 43.61; Н 6.52; N 11.35. $C_9H_{16}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 43.55; Н 6.45; N11.29. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 1.05 (д, 3H, $^3J=6.9$, $\underline{CH_3CH}$); 1.78 (м, 1H); 1.86 (м, 1H, $\underline{CH_2-CH}$); 2.02 (с, 3H, SCH₃); 2.44 (т, 2H, $^3J=8.0$, SCH₂); 4.06 (дд, 1H, $^3J=11.0$, $^3J=8.0$, $\underline{HNCHCH_3}$); 4.45 (дт, 1H, $^3J=7.7$, $^3J=7.4$, $\underline{HNCHCH_2}$); 8.01 (с, 1H, CHO); 8.02 (д, 1H, $^3J=11.0$, $\underline{HNCHCH_3}$); 8.25 (д, 1H, $^3J=8.0$, $\underline{HNCHCH_2}$); 11.20 ш (1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)- β -[4-(фуран-2-ил-метил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин (11). Выход дипептида 65%, т.пл. 156-157°C. Найдено, %: С 49.72; Н 6.05; N 14.51. $C_{20}H_{29}N_5O_5S_2$. Вычислено, %: С 49.68; Н 16.01; N 14.49. $[(\alpha)_D^{20} = -29,77^\circ$ (с 0.44, CH₃OH). Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 0.94 т (3H, $J=7.3$, $\underline{CH_2CH_2CH_2CH_3}$); 1.40 м (2H, $\underline{CH_2CH_2CH_2CH_3}$); 1.62 м (2H, $\underline{CH_2CH_2CH_2CH_3}$); 1.80 м (1H) и 1.93 м (1H, $\underline{CH_2CH_2S}$); 2.05 с (3H, SCH₃); 2.43 м (2H, $\underline{CH_2CH_2CH_2CH_3}$); 2.67 дд (2H, $J_1=8.3$, $J_2=7.1$, $\underline{CH_2CH_2S}$); 4.37 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=8,5$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.43 м (1H, \underline{NHCH}); 4.56 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.1$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.75 м (1H, \underline{NHCH}); 5.22 с (2H, CH₂-Fur); 6.35 дд (1H, $J_1=3,2$, $J_2=1,8$, 4-Н Fur); 6.38 д (1H, $J=3,2$, 3-Н Fur); 7.43 д (1H, 1.8, 5-Н Fur); 7.96 д (1H, $J=1.4$, CHO); 8.00 дд (1H, $J_1=8.7$, $J_2=1.4$, \underline{NHCHO}); 8.13 д (1H, $J=8.0$, \underline{NHCH}).

N-Формил-(S)-метионил-(S)- β -[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин (12). Выход дипептида 52%, т.пл. 140-141°C. Найдено, %: С 47.61; Н 6.35; N 16.39. $C_{17}H_{27}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: С 47.55; Н 6.29; N 16.32. $[(\alpha)_D^{20} = -44,74^\circ$ (с 0.413, CH₃OH). Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 1.00 т (3H, $J=7.4$, $\underline{CH_2CH_2CH_3}$); 1.73 скс (2H, $J=7.4$, $\underline{CH_2CH_2CH_3}$); 1.77 м и 1.92 м (2H, $\underline{CH_2CH_2S}$); 2.05 с (3H, SCH₃); 2.43 м (2H, $\underline{CH_2CH_2S}$); 2.58 м (2H, $\underline{CH_2CH_2CH_3}$); 4.36 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=8.6$, $\underline{=NNCH_2}$); 4.42 ддд (1H, $J_1=8.6$, $J_2=7.8$, $J_3=5.2$, $\underline{CHONHCH}$); 4.57 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.2$, $\underline{=NNCH_2}$); 4.63 м (2H, $\underline{NCH_2CH=CH_2}$); 4.76 ддд (1H, $J_1=8.6$, $J_2=8.0$, $J_3=5.1$, $\underline{NHCHCOOH}$); 5.08 дк (1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.4$, $\underline{=CH_2}$); 5.20 дк (1H, $J_1=10.4$, $J_2=1.4$, $\underline{=CH_2}$); 5.86 ддт (1H, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.1$, $\underline{=CH}$); 7.97 д (1H, $J=1.4$, CHO); 8.00 д (1H, $J_1=8.6$, \underline{NHCHO}); 8.13 д (1H, $J=8.0$, $\underline{NHCHCOOH}$); 12.63 ш (1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)- β -[4-аллил-3-(фуран-2-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин (13). Выход дипептида 50%, т.пл. 181-183°C. Найдено, %: С 47.22; Н 6.25; N 15.37. $C_{18}H_{28}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: С 47.16; Н 6.11; N 15.28. $[(\alpha)_D^{20} = -25,098^\circ$ (с 0.051, CH₃OH). Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 1.79 м и 1.92 м (2H, $\underline{CH_2CH_2S}$); 2.01 с (3H, SCH₃); 2.41 м (2H, $\underline{CH_2CH_2S}$); 4.43 дд (1H, $J_1=13.6$, $J_2=8.5$, $\underline{=NNCH_2}$); 4.44 м (1H, $\underline{CHONHCH}$); 4.70 дд (1H, $J_1=13.6$, $J_2=5.1$, $\underline{=NNCH_2}$); 4.80 ддд (1H, $J_1=8.5$, $J_2=8.0$, $J_3=5.1$, $\underline{NHCHCOOH}$); 4.91 дт (2H, $J_1=5.1$, $J_2=1.5$, $\underline{CH_2 allyl}$); 5.10 дк (1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\underline{=CH_2 allyl}$); 5.17 дк (1H, $J_1=10.4$,

$J_2=1.5$, =CH₂ allyl); 5.90 ддт (1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.1$, =CH allyl); 6.62 дд (1H, $J_1=3.5$, $J_2=1.8$, 4-H Fur); 7.06 дд (1H, $J_1=3.5$, $J_2=0.8$, 3-H Fur); 7.76 дд (1H, $J_1=1.8$, $J_2=0.8$, 5-H Fur); 7.94 д (1H, $J=1.5$, CHO); 8.00 дд (1H, $J_1=8.5$, $J_2=1.5$, NHCHO); 8.23 д (1H, $J=8.0$, NHCHCOOH); 12.60 ш (1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-бензил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-(-аланин (14). Выход дипептида 42%, т.пл. 131-132°C. Найдено, %: С 52.81; Н 5.94; N 14.71. C₂₁H₂₈N₅O₄S₂. Вычислено, %: С 52.72; Н 5.86; N 14.64. $[(\alpha)_D^{20} = -25.098^\circ$ (с 0.051, CH₃OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.80 м и 1.94 м (2H, CH₂CH₂S); 2.04 с (3H, SCH₃); 2.43 м (2H, CH₂CH₂S); 4.02 d (1H, $J=16.5$, CH₂-Ph); 4.05 д (1H, $J=16.5$, CH₂-Ph); 4.39 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=8.7$, =NNCH₂); 4.47 м (1H, CHONHCH); 4.47 м (2H, CH₂ allyl); 4.61 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.1$, =NNCH₂); 4.81 ддд (1H, $J_1=8.5$, $J_2=8.0$, $J_3=5.1$ NHCHCOOH); 5.0 д (1H, $J=17.2$, =CH₂ allyl); 5.10 д (1H, $J=10.4$, =CH₂ allyl); 5.69 ддт (1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.4$, =CH allyl); 7.19-7.34 м (5H, Ph); 7.98 д (1H, $J=1.8$, CHO); 8.03 дд (1H, $J_1=8.7$, $J_2=1.8$, NHCHO); 8.21 д (1H, $J=7.9$, NHCHCOOH); 12.50 ш (1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-фуран-2-ил-метил]-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (15). Синтез и выделение проводили аналогично соединениям **11** и **13** с использованием в качестве исходных субстратов N-формил-(S)-метионилглицина и (S)-β-[4-фуран-2-ил-метил]-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина. Выход 60%, т.пл. 185-186°C. Найдено, %: С 48.91; Н 5.95; N 15.59. C₂₂H₃₂N₆O₅S₂. Вычислено, %: С 48.88; Н 5.92; N 15.55. $[(\alpha)_D^{20} = -6,6$ (с 0,5 CH₃OH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 0.94 т (3H, $J=7.3$, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.41 м (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.64 м (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.82 м (1H) и 1.97 м (1H, CH₂CH₂S); 2.07 с (3H, SCH₃); 2.46 м (2H, SCH₂); 2.68 т (2H, $J=7.5$, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.67 дд (1H, $J_1=16.6$, $J_2=5.6$, NCH₂ Gly); 3.74 дд (1H, $J_1=16.6$, $J_2=5.6$, NCH₂ Gly); 4.33 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=8,3$, NHCHCH₂); 4.43 тд (1H, $J_1=8.2$, $J_2=5.2$ NHCH); 4.53 дд (1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.3$, NHCHCH₂); 4.78 тд (1H, $J_1=8,2$, $J_2=5.2$, NHCH); 5.23 с (2H, CH₂-Fur); 6.35 дд (1H, $J_1=3,2$, $J_2=1,8$, 4-H Fur); 6.38 дд (1H, $J_1=3,2$, $J_2=0,9$, 3-H Fur); 7.44 дд (1H, $J_1=1,8$, $J_2=0,9$, 5-H Fur); 7.95 д (1H, $J=8,2$, NHCH); 7.98 т (1H, $J=5,6$ NHCH₂); 8.02 д (1H, $J=1,4$, CHO); 8.14 дд (1H, $J_1=8,2$, $J_2=1,4$, NHCHO); 12.71 ш (1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (16). Синтез проводили аналогично синтезу дипептидов **9-13**. В качестве исходных субстратов использовались N-формил-(S)-метионилглицин и (S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин. Выход 52%, т.пл. 162-164°C. Найдено, %: С 46.95; Н 6.41; N 17.31. C₁₉H₃₀N₆O₅S₂. Вычислено, %: С 46.82; Н 6.36; N 17.2. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.01 т (3H, $J=7.4$, CH₂CH₂CH₃); 1.74 ск (2H,

J=7.4, CH₂CH₂CH₃); 1.83 м и 1.97 м (2H, CH₂CH₂S); 2.07 с (3H, SCH₃); 2.38-2.50 м (2H, CH₂CH₂CH₃); 2.58 т (2H, J=7.5, CH₂CH₂S); 3.67 дд (1H, J₁=16.7, J₂=5.6, NHCH₂CO); 3.75 дд (1H, J₁=16.7, J₂=5.6, NHCH₂CO); 4.31 дд (1H, J₁=13.6, J₂=8.3, =NNCH₂); 4.45 тд (1H, J₁=8.2, J₂=5.2, CHONHCH); 4.56 дд (1H, J₁=13.6, J₂=5.4, =NNCH₂); 4.64 дт (2H, J₁=5.1, J₂=1.6, CH₂ allyl); 4.79 тд (1H, J₁=8.2, J₂=5.4, NHCHCOOH); 5.08 дк (1H, J₁=17.2, J₂=1.6, =CH₂ allyl); 5.20 дк (1H, J₁=10.4, J₂=1.6, =CH₂ allyl); 5.86 ддт (1H, 1H, J₁=17.2, J₂=10.4, J₃=5.1, =CH allyl); 7.96 д (1H, J=8.2, NHCHCOOH); 8.01 т (1H, J=5.6, NHCH₂); 8.02 д (1H, J=1.4, CHO); 8.16 дд (1H, J₁=8.2, J₂=1.4, NHCHO); 12.40 ш (1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (17). Синтез проводили аналогично предыдущему. Выход 52%, т.пл. 166-168°C. Найдено, %: С 48.51; Н 6.48; N 16.91. С₂₀H₃₂N₆O₅S₂. Вычислено, %: С 48.11; Н 6.41; N 16.82. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Γ₂): 1.01 т (3H, J=7.3, CH₃ Pr); 1.25 д (3H, J=7.1, CH₃CH); 1.73 м (2H, CH₂ Pr); 1.80 и 1.96 м (2H, CH₂CH₂S); 2.07 с (3H, SCH₃); 2.45 м (2H, CH₂ Pr); 2.58 т (2H, J=7.4, CH₂CH₂S); 4.26 дк (1H, J₁=7.5, J₂=7.1, CHCH₃); 4.34 дд (1H, J₁=13.7, J₂=8.6, =NNCH₂); 4.43 ддд (1H, J₁=9.0, J₂=8.4, J₃=5.1, CHONHCH); 4.54 дд (1H, J₁=13.7, J₂=5.3 =NNCH₂); 4.64 дт (2H, J₁=5.1, J₂=1.5, CH₂ allyl); 4.75 ддд (1H, J₁=8.6, J₂=7.9, J₃=5.3, NHCHCOOH); 5.08 дк (1H, J₁=17.2, J₂=1.5, =CH₂ allyl); 5.20 дк (1H, J₁=10.4, J₂=1.5, =CH₂ allyl); 5.86 ддт (1H, J₁=17.2, J₂=10.4, J₃=5.1, =CH allyl); 7.81 д (1H, J=7.5, NHCHCH₃); 7.92 д (1H, J=7.9, NHCHCOOH); 8.02 д (1H, J=1.5, CHO); 8.11 дд (1H, J₁=8.4, J₂=1.5, NHCHO); 12.66 ш (1H, COOH).

**ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՈՉ ՍՊԵՏԱԿՈՒՅԱՅԻՆ
ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՍԱՄԲ N-ՖՈՐՄԻԼ ԴԻ- ԵՎ
ՏՐԻՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ՍԵՐԻՆԱՅԻՆ ՊՐՈՏԵԱԶՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՎՐԱ**

**Վ. Տ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Տ. Հ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԺԱՄՀԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԳՅՈՒԼՈՒՄՅԱՆ,
Ն. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
ՅՈՒ. Մ. ԴԱՆՂՅԱՆ – Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ**

Սինթեզվել են նոր քեմոտակտիկ դի- և տրիպեպտիդների նմանակները N-ֆորմիլ-(S)-մեթիոնինի և օպտիկապես մաքուր ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների (S)-β-[4-(ֆուրան-2-իլ-մեթիլ)-3-բուտիլ-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի (S)-β-[4-ալլիլ-3-պրոպիլ-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի, (S)-β-[4-ալլիլ-3-(ֆուրան-2-իլ)-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի, (S)-β-[4-ալլիլ-3-բենզիլ-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի կիրառմամբ: Պեպտիդների սինթեզը իրականացվել է ակտիվացված էսթերների եղանակով:

Ուսումնասիրվել է սինթեզված պեպտիդների և Համապատասխան ամինաթթուների ազդեցությունը տրիպտինի և պրոտեինազ K-ի ակտիվության վրա: Ցույց է տրվել, որ Հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուները և նրանցից ստացված դի- և տրիպեպտիդները ունեն ինչպես ինհիբացյոնոլ, այնպես էլ ակտիվացնող ազդեցություն տրիպտինի և պրոտեինազ K-ի ակտիվության վրա:

**SYNTHESIS OF N-FORMYL DI- AND TRIPEPTIDES USING HETEROCYCLE
SUBSTITUTED NONPROTEIN AMINO ACIDS AND STUDY OF THEIR
EFFECT ON THE ACTIVITY OF SERINE PROTEASES**

**V. T. DANGHYAN, T. H. SARGSYAN, S. M. JAMGARYAN, E. A. GYULUMYAN,
N. A. HOVHANNISYAN, A. M. HOVHANNISYAN, G. A. PANOSYAN,
Yu. M. DANGHYAN and A. S. SAGHYAN**

Scientific and Production Centre "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax: (37410) 654183 E-mail: sagysu@netsys.am

The synthesis of analogs of chemotactic di- and tripeptides using N-formyl-(S)-methionine and optically pure non-protein amino acids - (S)- β -[4-(furan-2-yl-methyl)-3-butyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-, (S)- β -[4-allyl-3-propyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-, (S)- β -[4-allyl-3-(furan 2-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-, (S)- β -[4-allyl-3-benzyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanines was performed. The effect of peptides and corresponding nonprotein amino acids on the activity of trypsin and proteinase K was investigated. It was shown that heterocycle substituted amino acids and resulting di- and tripeptides have both inhibitory and activating effects on the activity of proteinase K and trypsin.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Poole T.J., Zetter B.R.* // Cancer Research, 1983, v. 43, issue 12, p. 5857.
- [2] *Anwer A.R., McKean J., Smithers S., Kay A.* // J. Immunology, 1980, v. 124, №3, p. 1122.
- [3] *Le Y., Yang Y., Cui Y., Yazawa H., Gong W., Qiu C., Wang J.M.* // Int. Immunopharmacol, 2002, v. 2, №1, p. 1.
- [4] *Le Y., Wang J.M., Liu X., Kong Y., Hou X., Ruan L.* // Protein Pept. Lett., 2007, v. 14, p. 433.
- [5] *Emiko M., Filho C., Souza J., Sampel C., Goncalves C.P., Bortoletti A.* // Alasbimn Journal, 2003, v. 6, №22, p. 22.
- [6] *Vaidyanathan G., Zalutsky M.* // Nuc. Med. and Biol., 1995, v. 22, №6, p. 759.
- [7] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Ghochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
- [8] *Дангян Ю., Саргсян Т., Джамгарян С., Гюлумян Э., Паносян Г., Сагян А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 385.
- [9] *Rinderknecht H.* Pancreatic secretory enzymes. In: "The Pancreas: Biology, Pathobiology and Diseases" // Vay Liang W. New York: Raven., 1993, p. 219.
- [10] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // Ibid., 1963, v. 85, №19, p. 3039.
- [11] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // J. Amer. Chem. Soc., 1964, v. 86, №9, p. 1839.
- [12] *Gaade W., Brown J.* // Biochemica and Biophysica Acta, 1981, v. 13, №1, p. 86.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
(S)-β-(N-КАРБОНИЛ-N'-2,4-ДИХЛОРБЕНЗИЛПИПЕРАЗИНИЛ)-
α-АЛАНИНА

С. А. ДАДАЯН

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

Поступило 10 X 2012

Исследованы асимметрические реакции C-алкилирования Ni^{II}-комплексов основания Шиффа глицина и хиральных вспомогательных реагентов (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)- и (S)-2-N-[N'-(2-фторбензилпролил)]аминобензофенонов N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметаном в условиях основного катализа. Разработан метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога аланина ((S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- (S)-α-аланина (ee>96%).

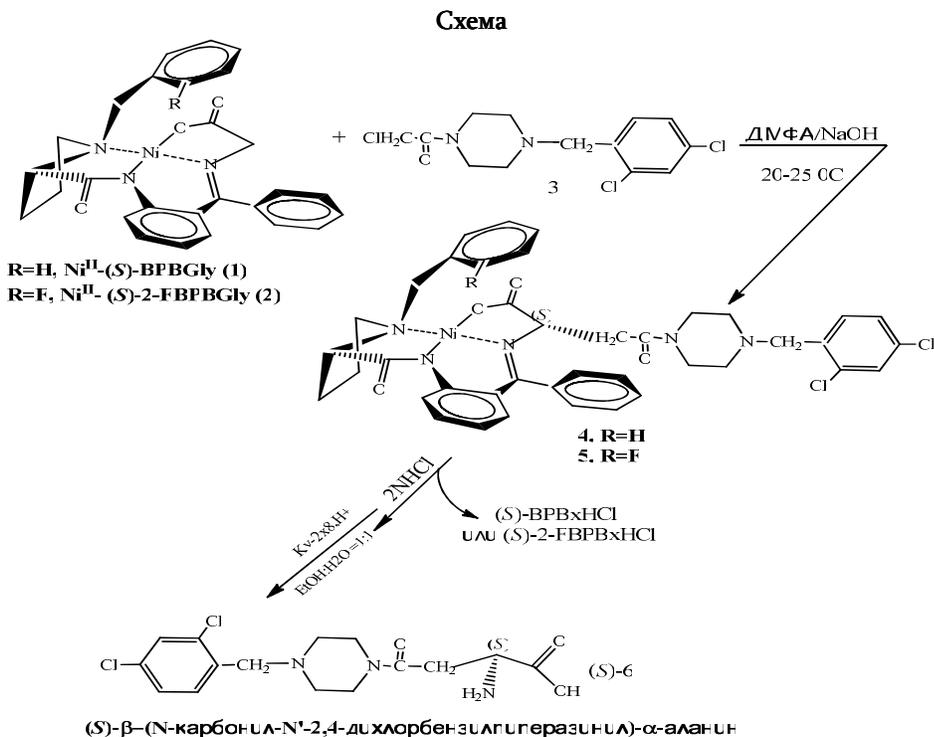
Табл. 1, библиографических ссылок 12.

Известно, что среди многих анестезирующих и болеутоляющих соединений и препаратов N,N'-дизамещенные пиперазины мало токсичны [1,2]. Многие производные пиперазина обладают и антигистаминной активностью [3]. Недавно нами был осуществлен синтез оптически активных аналогов α-аланина, содержащих в β-положении N,N'-дизамещенные пиперазиновые гетероциклы [4].

Методика синтеза основана на C-алкилировании Ni^{II}-комплексов основания Шиффа глицина или аланина с хиральными вспомогательными реагентами [5-9].

В настоящей работе нами осуществлен синтез нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога α-аланина, содержащего N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинильный гетероцикл в β-положении. Алкилирование комплекса глицина **1** проводилось в среде ДМФА в присутствии свежеизмельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре с использованием в качестве алкилирующего агента

N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметана. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов алкилирования **4** и **5** с подавляющим преимуществом (*S,S*)-диастереоизомеров (табл.).



Основные (*S,S*)-диастереоизомеры продуктов алкилирования **4** и **5** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO₂, 20×30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка основных (*S,S*)-диастереоизомеров комплексов **4** и **5** была установлена методом поляриметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия) по известным методикам [6-8, 11]. Положительные значения оптического вращения синтезированных мажорных диастереоизомерных комплексов **4** и **5** свидетельствуют об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров алкилированных комплексов **4** и **5** определялось методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, выделенных из кислотного гидролизата смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) ионообменным способом. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплексов **4** и **5** до-

полнительно определялось также методом ЯМР ^1H по соотношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы в интервале 2,55-4,40 м.д. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты С-алкилирования комплексов глицина **1 и **2** N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметаном в ДМФА в присутствии NaOH**

Алкилируемый комплекс	Время, мин	T, °C	Продукт	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), % ^a	Выход, % ^б
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPBGly (1)	25-27	20-25	4	95.75/4.25(96/4)	70.1
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-F-BPBGly (2)	13-15	20-25	5	98.75/2.25(98/2)	74.8

^a – усредненное соотношение диастереомеров по данным хирального ВЭЖХ анализа (в скобках указаны данные, полученные методом ЯМР ^1H); ^б – общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

После разложения смеси диастереомерных комплексов **4** и **5** в CH_3OH раствором $2N \text{HCl}$ целевая аминокислота **6** была выделена из гидролизата по стандартной методике с применением катионообменной смолы $\text{Cu-2}^{1/2}8$ в H^+ -форме и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов [8].

Таким образом, в настоящей работе разработан эффективный метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенного гетероциклического аналога (*S*)- α -аланина, содержащего в β -положении N,N'-дизамещенный пиперазинильный гетероцикл – (*S*)- β -(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- α -аланин (*ee*>96%), с применением комплекса **2** с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-FBPB.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300 VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Исходные комплексы Ni^{II}-(*S*)-BPB-Gly (**1**) и Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly (**2**) были синтезированы по известной методике [8,9]. Энантиомерный анализ аминокислоты проводили методом хирального ВЭЖХ анализа на приборе «Waters separations module 2695», на колонке «Diaspher-110-Chirasil-E» (6,0 мкм, 4,0(250 мм) с подвижной фазой метанол-0.1M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ в соотношении 20:80. Скорость потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. В качестве детектора использовали УФ-детектор при длине волны 200 нм. Аминокислоту анализировали в виде водного раствора

при температуре колонок 30°C [12]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Общая методика алкилирования комплексов 1 и 2. К 15.67 г (0.02 моля) комплекса **1** или 16.03 г (0.02 моля) комплекса **2** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 2.4 г (0.06 моля) NaOH и 9.64 г (0.03 моля) N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметана [11]. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали AcOH, разбавляли водой (60 мл) и алкилированные комплексы экстрагировали хлороформом (3½50 мл). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Основные (S,S)-диастереомеры комплексов **4** и **5** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии [SiO₂, 3½20 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], упаривали досуха и сушили при пониженном давлении. Химический выход и соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереоизомеров представлены в таблице.

Ni^{II}-(S)-FBPB-(S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-(S)-α-аланин (4). Выход 70.1%; т.пл. 169-171°C. [α]_D²⁰ = +1471.24° (с 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH= 2:2:1). Найдено, %: С 61.34; Н 5.20; N 8.83. C₄₀H₄₀N₅O₄Cl₂Ni. Вычислено, %: С 61.24; Н 5.10; N 8.93. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 1.97 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.08 (1H, м., δ-H_a Pro); 2.27 (2H, м., CH₂C₄H₈N₂); 2.30 (1H, д.д., J₁=16.0, J₂= 3.6, CH₂CH); 2.42 (1H, м., β-H_a, Pro); 2.45 (2H, м., CH₂C₄H₈N₂); 2.77 (1H, д.д., J₁=16.0, J₂= 3.6, CH₂CH.); 3.03 (1H, м., β-H_b Pro); 3.13 (2H, м., CH₂ C₄H₈N₂); 3.38 (1H, д.д., J₁=10.1, J₂ = 6.9, α-H Pro); 3.48 (2H, с., CH₂C₆H₅); 3.63 (1H, д., J₂= 12.6, CH₂Ph); 3.68 (1H, м., γ-H_b Pro); 3.68 (1H, м., δ-H_b Pro); 3.71 (1H, м., CH₂C₄H₈N₂); 3.77 (1H, м., CH₂C₄H₈N₂); 4,11 (1H, д.д., J₁=5.8, J₂ = 3.6, CHCH₂); 4.43 (1H, д., J₂=12.6, CH₂Ph); 6.57 (1H, д.д., J₁= 8.2, J₂ =2.0, H-3 C₆H₄); 6.60 (1H, д.д.д., J₁ = 8.2, J₂ = 6.6, J₃= 1.0, H-4 C₆H₄); 6.95 (1H, д., J=7.4, H-2 C₆H₅); 7.14 (1H, д.д.д., J₁= 8.6, J₂ = 6.6, J₃ = 2.0, H-5 C₆H₄); 7.19-7.34 (7H, м., H-аром), 7.35 (2H, м., H-3,5 Ph); 7.39-7.55 (1H, м., H-аром.); 8.05 (2H, м., H-2,6 Ph); 8.25 (1H, д., J = 8.6, H-6 C₆H₄).

Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-(S)-α-аланин (5). Выход 74.8 %; т.пл. 161-163 °С. [α]_D²⁰ = +1576.18° (с 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH=2:2:1). Найдено, %: С 56.00; Н 4.80; N 8.83. C₄₀H₃₉N₅O₄FCl₂Ni. Вычислено, %: С 59.87; Н 5.47; N 9.57. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.99 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.10 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.37 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.37 (1H, д.д., ²J=15.9, ³J=6.2, CH₂CH.); 2.49 (м., 4H, N(CH₂-CH₂); 2.77 (1H, д.д., ²J=15.9, ³J=3.7, CH₂CH); 3.01 (1H, м., β-H_b Pro); 3.14 (2H, м., CON(CH₂)₂); 3.40 (1H, д.д., ³J=10.1, ³J=6.8, α-H Pro.); 3.56 (2H, с., -NCH₂Ar); 3.63 (1H, д., ²J=12.7, CH₂Ph); 3.60-3.80 (4H, м., γ, (-H_b Pro, CON(CH₂)₂); 4.15 (1H, д.д., ³J=6.2, ³J=3.7, CHCH₂); 4.43 (1H, д., ²J=12.7, CH₂Ph); 6.58 (1H, д.д., ³J=8.2, ²J=2.1, H-3 C₆H₄); 6.62 (1H, д.д.д., ³J=8.2, ³J=6.6, ⁴J=1.1, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, м., H-2, C₆H₅); 7.13 (1H,

д.д.д, $^3J=8.7$, $^3J=6.6$, $^4J=2.1$, Н-5, C₆H₄); 7.18-7.24 (2H, м., Ar); 7.29 (1H, м., Ar); 7.33-7.40 (4H, м., Ar); 7.42-7.57(2H, м., Ar); 8.07 (2H, м., Н-2,6 Ph); 8.21 (1H, д.д., $^3J=8.7$, $^4J=1.1$, Н-6, C₆H₄).

Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты 6. Сухой остаток комплексов **4** или **5** растворяли в 50 мл СН₃ОН и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски растворы концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-ВРВхНCl или (S)-2-FBPВхНCl. Из гидролизатов оптически активную аминокислоту **(S)-6** выделяли ионообменным способом с применением катионита Ку-2½8 в Н⁺-форме и 5% водного раствора NH₄ОН в качестве элюента. Элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Получено 5.4 г (0.015 моля) (S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланина **(6)**. Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты **(S)-6** превышает 96.0 % по данным хирального ВЭЖХ анализа.

(S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланин (6). Выход 75.0 % (5.4г, 0.015 моля); т.пл. 223-225 °С. $[\alpha]_D^{20}=-3.61^\circ$ (с 0.4, 6*N* HCl). Найдено, %: С 50.15; Н 5.43; N 11.48. C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₃. Вычислено, %: С 50.00; Н 5.27; N 11.66. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 2.83-2.98 (4H, м., N(CH₂)₂); 3.04 (2H, д., $^3J=5.2$, CH₂); 3.63 (4H, м., N(CH₂)₂CO); 3.91 (2H, с., CH₂-Ar); 3.97 (1H, т., $^3J=5.1$, CH); 7.15 (2H, м.,) и 7.41 (2H, м., C₆H₄).

**(S)-β-(N-ԿԱՐԲՈՆԻԼ-N'-2,4-ԴԻՔԼՈՐԲԵՆԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆԻԼ)-α-ԱԼԱՆԻՆԻ
ԷՆԱՆԹԻՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ**

Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն և (S)-2-N-[N'-(2-Ֆտորբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների և գլիցինի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ C-ակլիման ռեակցիաները N-կարբոնիլ-N'-2,4-դիքլորբենզիլպիրազինիլըրմեթանի հետ:

Ակլիման ռեակցիաները տարվել են սենյակային ջերմաստիճանում, DMF-ի միջավայրում և թարմ մանրացված չոր NaOH-ի առկայությամբ: Ելային կոմպլեքսների ակլիման արդյունքում առաջանում են 4 և 5 արգասիք կոմպլեքսների (S,S)- և (S,R)- դիաստերեոմերների խառնուրդ, (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)-դիաստերեոմերի մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթթվային քայքայումից ստացված հիդրոլիզատից նպատակային ամինաթթվի իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և աղազրկումից հետո ԲԱՀՔ անալիզմանք որոշվել է դիաստերեոմերների (S,S)- և (S,R)-հարաբերակցությունը: Դիաստերեոմերային կոմպլեքսների մեթանոլի միջավայրում 2*N* HCl աղաթթվային լուծույթով քայքայելուց և իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և ջրային սպիրտից վերաբյուրեղացնելուց հետո անջատվել է (S)-β-(N-կարբոնիլ-N'-2,4-դիքլորբենզիլպիրազինիլ)-α-ալանին (ee > 96%) **(6)** ամինաթթուն:

Արդյունքում, (S)-2-N-[N'-(2-Ֆտորբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային Ni^{II}-(S)-2-FBPBGly կոմպլեքսի (2) կիրառմամբ մշակվել է (S)-β-(N-

կարբոնիլ-N'-2,4-դիքլորբենզիլպիպերազինիլ)- α -ալանին (6) (ee > 96%), սևողությունը՝ 15 րոպե),
ամինաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (S)- β -(N-CARBONYL-N'-2,4-DICHLOROBENZYLPIPERAZINYL)- α -ALANINE

S. A. DADAYAN

Scientific and Production Centre "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax: (37410) 654183 E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}-complexes of Schiff's bases of glycine with (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)]aminobenzophenone and (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)]aminobenzophenone by N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinylchloromethane have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

Alkylation of the initial complex resulted in formation of mixtures **4** and **5** of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomeric complexes with high excess of (S,S)-diastereoisomer containing amino acid of (S)-absolute configuration. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomers of alkylation products **4** and **5** was determined by the method of chiral GLC analysis of amino acids mixture obtained after acid decomposition of a mixture of diastereomeric complexes and ion-exchange demineralization.

After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes in CH₃OH by 2N HCl, the target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions. (S)- β -(N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinyl)- α -alanine was obtained with ee > 96.0%.

As a result a universal method for the enantioselective asymmetric synthesis of nonprotein analog – (S)- β -(N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinyl)- α -alanine (ee > 96%, time < 15 min) has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гевальд К. // ХГС, 1976, №10, с. 1299.
- [2] РЖХ, 1978, 17Н 957П.
- [3] Эльдерфилд Р. // Гетероциклические соединения, 1960, т. 6, с. 648.
- [4] Дадаян С.А., Дадаян А.С., Казарян С.Г., Погосян А.С., Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 524.
- [5] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. *Reduced-Size* // A. J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
- [6] Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T. // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 5445.
- [7] Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [8] Belokon' Y.N. // Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1917.
- [9] Belokon' Y.N. // Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [10] Soloshonok V.A., Cai C., Hrubby V. // Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 9645.
- [11] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [12] Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J. // High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)-2-АМИНО-3-(6-АМИНО-1,2-
ДИМЕТИЛ-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-ИЛ)-
ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. В. ГЕОЛЧАНЫАН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Поступило 28 XI 2012

Исследовано асимметрическое присоединение 6-амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропириимидина к С=С связи Ni^{II}-комплекса основания Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом (*de* 87%). Разработан метод асимметрического синтеза новой гетероциклически замещенной аминокислоты – (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-ил)пропионовой кислоты (*ee*>97%).

Табл. 1 и библиограф. ссылок 11.

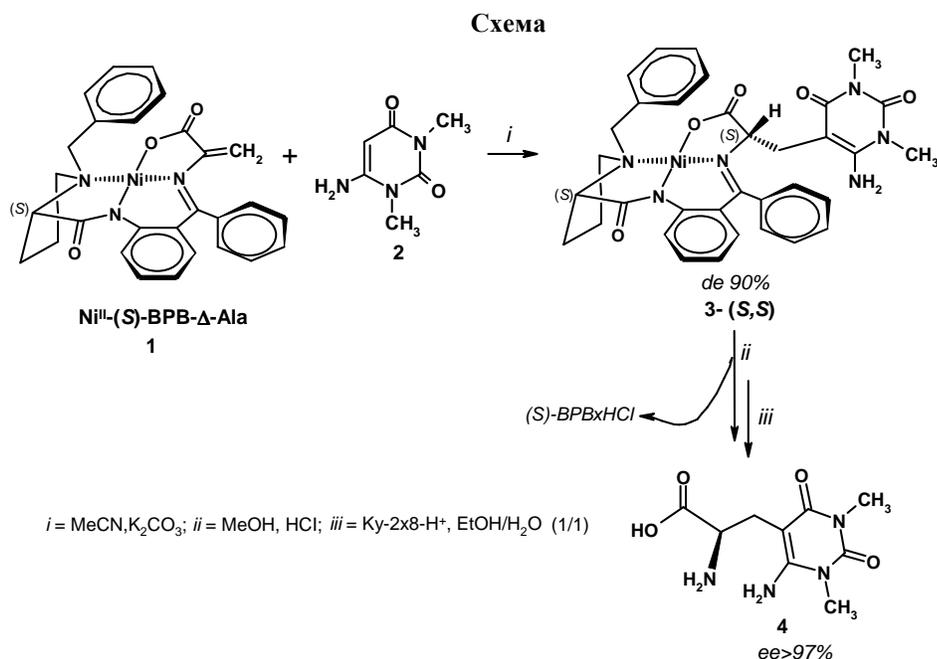
Энантиомерно обогащенные небелковые α-аминокислоты являются фармакологически активными компонентами многих лекарственных препаратов [1]. Особенно интересны небелковые α-аминокислоты с различными S-, O- и N-содержащими гетероциклическими фрагментами (имидазольными, оксазольными, триазольными, тиазольными, тиодиазольными и т.д.) в боковом радикале, обладающими многочисленными биологическими функциями [2-8].

Ранее нами были разработаны методы асимметрического синтеза β-замещенных (S)-α-аминокислот с различными гетероциклическими (замещенные 1,2,4-триазолы, 1,3,4-тиодиазолы и т.д.) остатками в боковом радикале посредством присоединения соответствующих гетероциклических нуклеофилов к С=С связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексах его оснований Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом [(S)-BPB] и его модифицированными аналогами [9,10].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новой гетероциклически замещенной аминокислоты небелкового происхождения – (*S*)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты.

В качестве исходного хирального дегидроаминокислотного синтона был выбран Ni^{II}-комплекс оснований Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB, который был синтезирован согласно ранее разработанной методике [11]. Гетероциклический нуклеофил 6-амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (**2**) был синтезирован на кафедре органической химии Ростовского университета Германии. Повышенный интерес к этому реагенту обусловлен еще тем, что он является модифицированным аналогом природного гетероциклического основания тимина, и его включение в структуру аминокислоты может привести к интересным биологическим свойствам.

Присоединение **2** к комплексу **1** осуществлялось в среде CH₃CN в присутствии K₂CO₃ при температуре 50°C (схема).



В результате нуклеофильного присоединения образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплексов продукта присоединения с большим избытком диастереомера (*S,S*)-абсолютной конфигураций (**3**) (по данным ТСХ).

Абсолютная конфигурация индуцированного нового хирального центра у α-углеродного атома аминокислотного фрагмента комплекса **3** была определена по знаку оптического вращения при длине волны

589 нм, как это было сделано для аналогично построенных комплексов других аминокислот [9, 10].

Диастереомерный избыток (*de*) основной фракции продукта присоединения (**3**) был определен методом ЯМР ^1H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы остатка ВРВ (*de* 90%).

Целевая аминокислота **4** была выделена из диастереомерной смеси продукта присоединения (комплекса **3**) по стандартной методике [7-10] и кристаллизована из смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Структура и абсолютная конфигурация синтезированной аминокислоты **4** установлены спектральными методами. Энантиомерная чистота синтезированной аминокислоты (*S*)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 97%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». В работе использовались реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислоты определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа Diaspher-110-Chirasel-E-PA 6,0 *mkm* 4,0½250 *mm*.

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-ВРВ-}\Delta\text{-Ala}$ (**1**) синтезировали согласно [11]. 6-Амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (**2**) был предоставлен сотрудниками Ростокского университета (Германия).

Асимметрическое присоединение нуклеофила 2 к комплексу 1. К раствору 6.6 г (13 ммоль) комплекса **1** в 30 мл CH_3CN добавляют 5.4 г (39 ммоль) K_2CO_3 и 3.66 г (26 ммоль) 6-амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина (**2**). Смесь перемешивают при температуре 50°C в течение 2 ч. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплекса **3**. После завершения реакции смесь нейтрализуют уксусной кислотой и продукт (комплекс **3**) экстрагируют хлороформом (3½50 мл), органический слой отделяют, промывают водой и концентрируют под вакуумом. Небольшая часть комплекса **3** была выделена из смеси методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 30½3 см, $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (7/1)], исследована и установлена его структура спектральными методами анализа.

Комплекс 3. Выход 90% (7.78 г). Т. пл. 183-185°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1634^\circ$ (с 0.05, MeOH). Найдено, %: С 61.40; Н 5.24; N 12.60. $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{Ni}$. Вычислено, %: С 61.37; Н 5.26; N 12.63. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , d, м.д., Гц): 1.86

(м, 1H, γ -CH₂); 2.91 (м, 1H, γ -CH₂); 1.92 (м, 1H, δ -CH₂); 3.16 (м, 1H, δ -CH₂); 3.33 (дд, 1H, α -CH, $J = 9.0, J = 8.1$); 4.14 (дд, 1H, CHCH₂, $J = 4.8, J = 3.1$); 3.77 (д, 1H, CH₂C₆H₅, $J = 12.6$); 4.14 (д, 1H, CH₂Ph, $J = 12.6$); 3.26 (с, 3H, CH₃); 3.45 (с, 3H, CH₃); 2.49 (дд, 1H, $J = 15.0, J = 3.1$, CHCH₂); 3.04 (дд, 1H, CHCH₂, $J = 15.0, J = 4.8$); 2.41-2.51 (м, 2H, β -CH₂); 5.42 (br. NH₂); 6.99 (м, 1H, C₆H₄); 6.68 (м, 1H, C₆H₄); 7.16 (ддд, 1H, $J = 8.6, J = 5.7, J = 3.1$, C₆H₄); 7.21 (м, 1H, C₆H₅); 7.22 (м, 1H, C₆H₅); 7.35 (м, 2H, C₆H₅); 7.46-7.53 (3H, м, C₆H₅); 7.73 (м, 1H, C₆H₅); 7.97 (м, 2H, C₆H₅); 8.34 (д, 1H, C₆H₄, $J = 8.6$).

Разложение диастереомерной смеси комплекса **3** и выделение целевой аминокислоты **4** – (*S*)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты, проводили по стандартной методике [9, 10]. Структура и абсолютная конфигурация полученной аминокислоты **4** установлены физико-химическими методами анализа. Энантиомерная чистота полученной аминокислоты, по данным хирального ВЭЖХ анализа, >97%.

(S)-2-Амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-ил)-пропионая кислота (4). Выход 40% (1.16 г). Т. пл. 224-226°C. $[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$ (с 0.2, 6N HCl). Найдено, %: С 44.52; Н 5.72; N 23.18. C₉H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 44.6; Н 5.78; N 23.13. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, d, м.д., Гц): 2.75 (дд, CH₂, $J = 15.2, J = 8.2$); 2.97 (дд, CH₂, $J = 15.2, J = 5.6$); 3.15 (с, NNCH₃); 3.32 (с, NCH₃); 3.89 (дд, CH, $J = 8.2, J = 5.6$).

(S)-2-ԱՄԻՆԱ-3-(6-ԱՄԻՆԱ-1,2-ՂԻՄԵԹԻՆ-2,4-ՂԻՕՔՍՈ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻՂԻՐՈՂԻՐԻՄԻՂԻՆ-5-ԻՆ)ՂՐՈՂԻՈՆԱԹՎԻ ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵՁԸ

Ա. Վ. ԳԵՈՂՉԱՆՅԱՆ

Հետազոտվել է 6-ամինա-2,4-դիօքսո-1,3-դիմեթիլ-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդինի ասիմետրիկ միացման ռեակցիան դեհիդրոալանինի և (*S*)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինա]-բենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսի դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կապին ացետոնիտրիլի միջավայրում K₂CO₃-ի ներկայությամբ (*de* 87%): Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթվի՝ (*S*)-2-ամինա-3-(6-ամինա-1,2-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)պրոպիոնաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ (*ee*>97%):

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-2-AMINO-3-(6-AMINO-1,2-DIMETHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)-PROPIONIC ACID

A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University

1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0049, Armenia

Fax: (374 – 10)559355 E – mail: geolchanyan@ysu.am

Asymmetric addition of 6-amino-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine to the C=C bond of Ni(II) complex of Schiff's base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamide [(S)-BPB] was studied. Nucleophilic Michael addition in CH₃CN in the presence of K₂CO₃ at 50 °C ensures asymmetric formation of (S,S)-diastereomer of the addition product with high diastereomeric purity (*de* 87%). After decomposition of the diastereomeric mixture of the addition product (without chromatography), the target (S)-2-amino-3-(6-amino-1,2-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)propionic acid was isolated from the acid hydrolysate by ion-exchange demineralization and crystallization from water ethanol (1/1); the initial chiral auxiliary (S)-BPB being regenerated with quantitative chemical yield and complete retention of the initial optical purity that allows to use it repeatedly in asymmetric reactions of amino acids synthesis.

As a result an efficient method for the synthesis of novel optically active heterocycle substituted nonprotein amino acid - (S)-2-amino-3-(6-amino-1,2-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)propionic acid with high enantiomeric purity (*ee* > 97%) has been developed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010.
- [2] Kumar J.R. // Pharmacophore, 2010, v. 1, 13, p. 167.
- [3] Wang L.Y., Zhang C.X., Liu Z.Q., Lio D.Z., Jang Z.H., Yan S.P. // Inorg. Chem. Commun., 2003, 16, p. 1255.
- [4] Wang Q., Li H., Li Y., Huang R. // J. Agric. Food Chem., 2004, v. 52, p.1918.
- [5] Yanagimoto K., Lee K.G., Ochi H., Shibamoto T. // J. Agric. Food Chem., 2002, v. 50, p. 5480.
- [6] Timtcheva I., Maximova V., Deligeorgiev T., Zaneva D., Ivanov I. // J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 2000, v. 7, p. 130.
- [7] H.Kaur, S.Kumar, I.Singh, K.K. Saxena, A. Kumar. // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 2010, v. 5, 11, p. 67.
- [8] Mohd A., Kumar A., Ali I., Khan S.A. // India J. Chem., 43B: 2009, p. 1288.
- [9] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtchyan G.M., Martirosyan N.R., Dadayan S.A., Khochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan, A.A., Tararov V.I., Maleev V.I., Belokon Y.N. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 2004, 153, p. 932.
- [10] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, p. 705.
- [11] Մարդան Ա., Գեղճանյան Ա., Բեկինյն Յու. // ՀՀ Արտոնագիր №1257 А2, 2003.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.792

3,6-ДИАРИЛ-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТИАДИАЗИНЫ

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: NANRAIFOK 54@ mail. ru

Поступило 8 VIII 2012

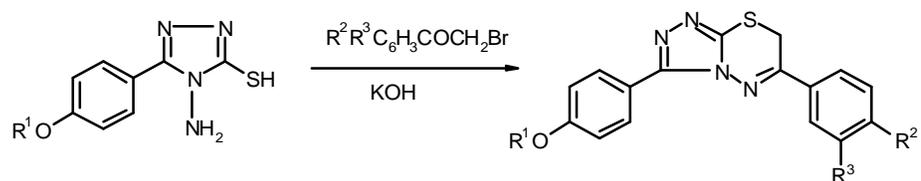
Взаимодействием 4-амино-5-(4-алкоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиолов с замещенными фенацилбромидами в присутствии эквимольного количества гидроксида калия синтезированы 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-В][1,3,4]тиадиазины. Изучены масс-спектры и антибактериальные свойства этих соединений.

Библ. ссылок 13.

Азолотиадиазины представляют интерес с точки зрения их анти-бактериальных, противовирусных, противоопухолевых свойств. С этой целью синтезированы производные имидазо- [1-3], пиразоло- [4-6], триазо-лотиадиазина [7-9].

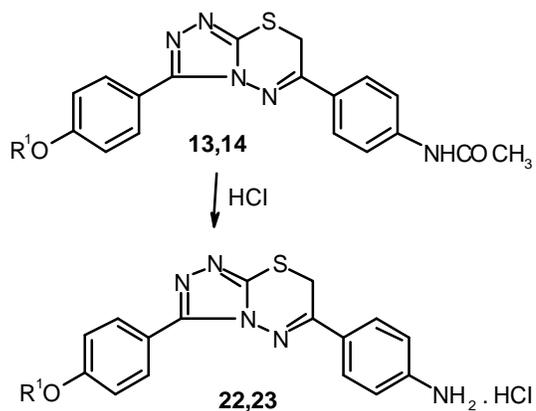
Ранее нами был получен ряд триазолотиадиазинов, содержащих в положении 6 алкильный, а в положении 3 – замещенный фенильный радикалы, и были исследованы антибактериальные и противоопухолевые свойства. Среди них были выявлены соединения, которые проявляют близкую к норсульфазолу активность, но уступают фуразолидону по антибактериальным свойствам. Установлено также тормозящее действие некоторых триазолотиадиазинов на рост саркомы 45 и 37 в пределах 35-47% [10].

В представленной работе описаны 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло-[3,4-В][1,3,4]тиадиазины (**3-23**), полученные взаимодействием 4-амино-5-(4-алкоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиолов (**1,2**) с замещенными фенацилбромидами в присутствии эквимольного количества гидроксида калия.



1-23 $R^1 = \text{CH}_3$ (**1,3,5,7,9,11,13,16,18,20,22**); C_2H_5 (**2,4,6,8,10,12,14,15, 17,19,21,23**). $R^2 = \text{H}$ (**3,4,11,12**); F (**5,6**); Cl (**7,8**); Br (**9,10**), CH_3CONH (**13,14**); CH_3O (**15**); $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (**16-19**); $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ (**20,21**); NH_2 (**22,23**). $R^3 = \text{H}$ (**3 - 10,13,14,22,23**); Cl (**16,17**); Br (**15**); NO_2 (**11,12,18 - 21**).

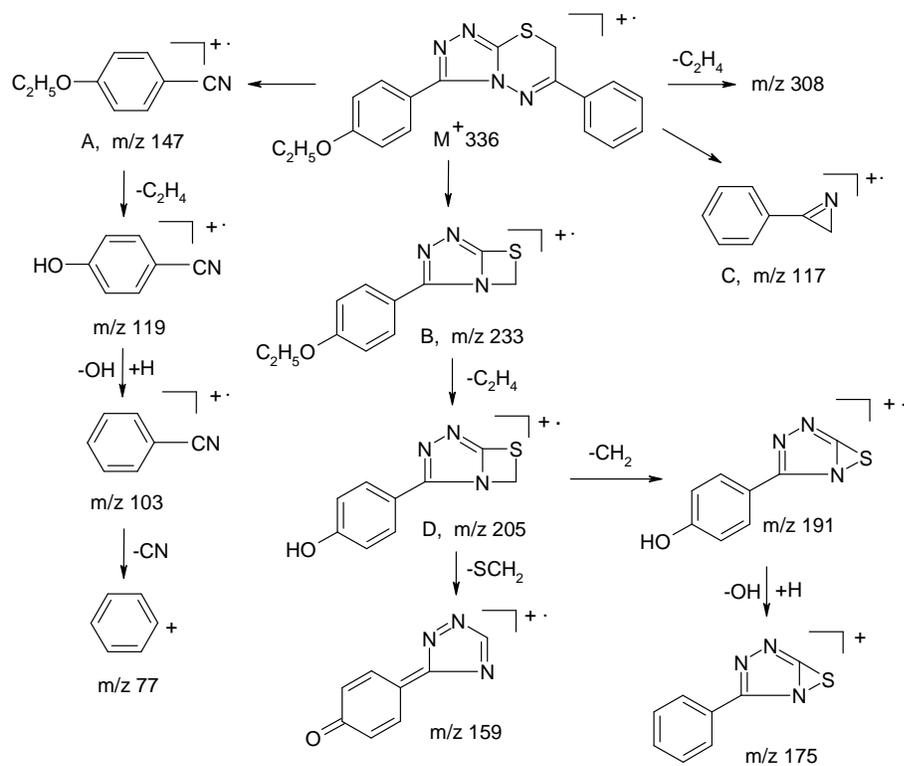
Взаимодействием ацетильных производных **13, 14** с 17% соляной кислотой получены моногидрохлориды аминопроизводных **22,23**.



$R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

В ЯМР ^1H спектрах триадиазинов присутствуют сигналы SCH_2 - группы, протонов бензольных колец и алкоксигрупп. Исследованы также масс-спектры триазолотиадиазинов **4,6**.

Схема распада соединения **4**.



Как видно из схемы, распад соединения **4** ($R^1 = C_2H_5$, $R^2=R^3=H$) в основном соответствует распаду 6-алкил-3-фенил-7H-[1,2,4]-триазоло-[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов, подробно описанному в работе [10]. В масс-спектре **4** присутствует пик молекулярного иона с m/z 336, два ключевых пика **A**, **B**, полученные элиминированием от M^+ 4-этоксифенил-циана (ион **A**, m/z 147) и фенилциана с локализацией заряда на гетероциклическом остатке (ион **B**, m/z 233), ион **C** с массовым числом 117, ион **D** (m/z 205) и пики, полученные распадом ионов **A** и **D**. На схеме своим строением обращает внимание перегруппировочный ион с m/z 159, полученный отрывом SCH_2 от иона **D**.

В масс-спектре фторпроизводного **6** присутствуют пик молекулярного иона и пики фрагментов **A**, **B**, **D** в соответствии с вышеприведенной схемой.

Антибактериальная активность соединений изучена по методике [11] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В экспериментах использованы грамположительные стафилококки (*St. aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0-55). Исследования показали, что соединение **23** ($R^1=C_2H_5$, $R^2=NH_2$, $R^3=H$) проявляет умеренную антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне с диаметром 15-16 мм. При замене этоксигруппы на метокси (**22**) соединение оказывает слабое бакте-

риостатическое действие ($d= 9-11$ мм) Примерно такую же активность ($d= 11-13$ мм) проявляют 4-этоксифенильные производные, содержащие в структуре фтор(6), хлор(8), бром(10) и 3-хлор-4-этоксифенильный(17) заместители. Остальные соединения полностью лишены антибактериальной активности. В качестве контроля использован препарат фуразолидон [12], для которого $d= 24-25$ мм.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе "Varian Mercury-300 VX" в ДМСО- d_6 , внутренний эталон – ТМС; масс-спектры сняты на спектрометре "МХ-1321 А" с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Боэтиус" в $^{\circ}\text{C}$. ТСХ соединений **3-23** проведена на пластинках "Silufol UV- 254" в системе растворителей этилацетат – метанол–вода, 10:2:1.

4-Амино-5-(4-метоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол (1) с т. пл. 231-232 $^{\circ}\text{C}$ и **4-амино-5-(4-этоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол (2)** с т. пл. 210-211 $^{\circ}\text{C}$ получены по методике, описанной в работе [13].

Общая методика синтеза замещенных 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадазинов (3-23). Растворяют 0.22 г (0.004 моля) гидроксида калия в 25 мл этанола, добавляют 0.004 моля триазола **1** или **2**, затем 0.004 моля замещенного фенацилбромида. Смесь кипятят 6-7 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают. В случае, когда нет осадка, этанол отгоняют, вещество осаждают водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают.

6-(4''-Метоксифенил)-3-фенил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадазин (3). Выход 60%, т. пл. 208-209 $^{\circ}\text{C}$ (из этанола), Rf 0.64. Найдено, %: N 17.21; S 10.03. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 17.38; S 9.96. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.87 (с, 3H, CH_3O); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.49-7.58 (м, 3H); 7.97-8.04 (м, 4H).

3-Фенил-6-(4''-этоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадазин (4). Выход 61%, т. пл. 190-191 $^{\circ}\text{C}$ (из толуола), Rf 0.69. Найдено, %: N 16.51; S 9.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено %: N 16.65; S 9.53. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\zeta$: 1.45 (т, 3H, $\text{J}=7.0$, CH_3); 4.12 (к, 2H, $\text{J}=7.0$, OCH_2); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.98 (м, 2H); 7.48 -7.58 (м, 3H); 7.99-8.04 (м, 2H). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 336(100) M^+ , 321 (7), 308(6), 307(7), 297(6), 296(8), 276(7), 275(12), 233(8), 205(5), 204(4), 191(5), 177(7), 176 (7), 175(14), 172(6), 159(7), 152(6), 149(6), 147(22), 134(6), 130(7), 119(37), 118(10), 117(5), 103(35), 77(22), 58(12).

6-(4''-Метоксифенил)-3-(4'-фторфенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-гиадазин (5). Выход 65%, т. пл. 248-249 $^{\circ}\text{C}$ (из ДМФА), Rf 0.67. Найдено, %: N 16.22; S 9.64. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 16.46; S 9.42. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.88 (с, 3H, OCH_3); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.02 (м, 2H); 7.97 (м, 2H); 7.25 (м, 2H); 8.08 (м, 2H).

3-(4'-Фторфенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (6). Выход 62 %, т. пл. 223-224°C (из ДМФА), Rf 0.68. Найдено, %: N 15.98; S 8.78. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 15.81; S 9.05. ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3); 4.12 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.25 (м, 2H); 8.08 (м, 2H). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 354(100) M^+ , 326(6), 316(10), 289(9), 277(23), 233(5), 232(5), 205(4), 178(6), 175(13), 162(4), 159(3), 148(12), 147(33), 135(7), 131(11), 121(41), 120(12), 119(43), 102(3), 100(5), 86(5), 58(13).

6-(4''-Метоксифенил)-3-(4'-хлорфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (7). Выход 63%, т. пл. 213-214°C (из толуола), Rf 0.67. Найдено, %: N 15,61; S 9.08. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 15.70; S 8.99. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.88 (с, 3H, OCH_3); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.02 (м, 2H); 7.52 (м, 2H); 7.96 (м, 2H); 8.02 (м, 2H).

3-(4'-Хлорфенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (8). Выход 59%, т. пл. 217-218°C (из толуола), Rf 0.69. Найдено, %: N 15.28; S 8.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 15.11; S 8.65. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3); 4.12 (кв, 2H, $J=7.0$, CH_2CH_3); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.51 (м, 2H); 8.02 (м, 2H).

3-(4'-Бромфенил)-6-(4''-метоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (9). Выход 70 %, т. пл. 226-227°C (из толуола), Rf 0.67. Найдено, %: N 13.87; S 7.83. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.96; S 7.98. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.88 (с, 3H, CH_3O); 4.30 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.02 (м, 2H); 7.67 (м, 2H); 7.96 (м, 4H).

3-(4'-Бромфенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (10). Выход 72 %, т. пл. 237-238°C (из толуола), Rf 0.73. Найдено, %: N 13.34; S 7.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.49; S 7.72. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, $J=6.9$, CH_3); 4.12 (кв, 2H, $J=6.9$, CH_2CH_3); 4.29 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.66 (м, 2H); 7.95 (м, 2H).

6-(4''-Метоксифенил)-3-(3'-нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (11). Выход 68%, т. пл. 245-246°C (из ДМФА), Rf 0.65. Найдено, %: N 18.82; S 8.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 19.06; S 8.72. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.88 (с, 3H, CH_3O); 4.43 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.81 (д.д., 1H, $J_1=8.2$, $J_2=7.9$); 7.97 (м, 2H); 8.39 (д.д., 1H, $J_1=8.2$, $J_2=2.2$, $J_3=0.9$); 8.43 (д.д., 1H, $J_1=7.9$, $J_2=1.6$, $J_3=0.9$); 8.84 (д.д., 1H, $J_1=2.2$, $J_2=1.6$).

3-(3'-Нитрофенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (12). Выход 70%, т. пл. > 280°C (из ДМФА), Rf 0.70. Найдено, %: N 18.48; S 8.63. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 18.36; S 8.41. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3); 4.13 (к, 2H, $J=7.0$, CH_2CH_3); 4.42 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.01 (м, 2H), 7.96 (м, 2H); 7.81 (д.д., 1H, $J_1=8.2$, $J_2=7.8$); 8.39 (д.д.д., 1H, $J_1=8.2$, $J_2=2.2$, $J_3=1.0$); 8.43 (д.д.д., 1H, $J_1=7.8$, $J_2=1.7$, $J_3=1.0$); 8.85 (д.д., 1H, $J_1=2.2$, $J_2=1.7$).

3-(4'-Ацетиламинофенил)-6-(4''-метоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (13). Выход 66%, т. пл. 259-260°C (из смеси ДМФА-вода), Rf 0.70. Найдено, %: N 18.37; S 8.39. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 18.46; S 8.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.09 (с, 3H, CH_3); 3.87 (с, 3H, OCH_3); 4.24 (с, 2H, SCH_2); 10.04 (ш, 1H, NH); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 8.00 (м, 2H); 7.75 (м, 2H); 7.93 (м, 2H).

3-(4'-Ацетиламинофенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (14). Выход 64 %, т. пл. 269-270°C (из ДМФА), Rf 0.58. Найдено, %: N 18.05; S 7.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 17.80; S 8.15. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_2CH_3); 2.09 (с, 3H, CH_3); 4.12 (кв, 2H, $J=7.0$, CH_2CH_3); 4.24 (с, 2H, SCH_2); 10.02 (ш, 1H, NH); протоны бензольных колец – 7.00 (м, 2H); 7.99 (м, 2H); 7.75 (м, 2H); 7.93 (м, 2H).

3-(3'-Бром-4'-метоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (15). Выход 61 %, т. пл. 227-228°C (из ДМФА), Rf 0,68. Найдено, %: N 12.32; S 7.45. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 12.58; S 7.20. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3); 3.98 (с, 3H, OCH_3); 4.12 (к, 2H, $J=7.0$, CH_2CH_3); 4.26 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.00 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.17 (д, 1H, $J=8.7$); 8.00 (д.д., 1H, $J_1=8.7$, $J_2=2.2$); 8.20 (д, 1H, $J=2.2$).

6-(4''-Метоксифенил)-3-(3'-хлор-4'-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (16). Выход 60%, т. пл. 223-224°C (из ДМФА), Rf 0.69. Найдено, %: N 14.12; S 8.14. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.98; S 8.00. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.50 (т, 3H, $J=6.9$, CH_3); 3.88 (с, 3H, OCH_3); 4.22 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2); 4.26 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.17 (д, 1H, $J=8.8$); 7.93 (д.д., 1H, $J_1=8.8$, $J_2=2.3$); 7.97 (м, 2H); 8.04 (д, 1H, $J=2.3$).

3-(3'-Хлор-4'-этоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (17). Выход 59 %, т. пл. 205-207°C (из толуола), Rf 0.73. Найдено, %: N 13.71; S 7.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.51; S 7.73. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3); 1.50 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3); 4.12 (к, 2H, $J=7.0$, CH_2); 4.22 (к, 2H, $J=7.0$, CH_2); 4.26 (с, 2H, SCH_2); протоны бензольных колец – 7.00 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.16 (д, 1H, $J=8.7$); 7.93 (д.д., 1H, $J_1=8.7$, $J_2=2.3$); 8.04 (д, 1H, $J=2.3$).

6-(4''-Метоксифенил)-3-(4'-этокси-3'-нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло-[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (18). Выход 67%, т. пл. 231-232°C (из ДМСО), Rf 0.68. Найдено, %: N 17.27; S 7.74. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 17.02; S 7.79. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.49 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 3.88 (с, 3H, OCH_3); 4.32 (с, 2H, SCH_2); 4.33 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); протоны бен-

зольных колец – 7.03 (м, 2Н); 7.96 (м, 2Н); 7.42 (д, 1Н, J=9.0); 8.26 (д.д., 1Н, J₁=9.0, J₂=2.4); 8.47 (д, 1Н, J=2.4).

3-(4'-Этоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]гиадиазин (19). Выход 65 %, т. пл. 219-220 °С (из ДМСО), Rf 0.66. Найдено, %: N 16.40; S 7.33. C₂₀H₁₉N₅O₄S. Вычислено, %: N 16.46; S 7.54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.45 (т, 3Н, J=7.0, OCH₂CH₃); 1.49 (т, 3Н, J=6.9, OCH₂CH₃); 4.12 (к, 2Н, J=7.0, OCH₂); 4.32 (с, 2Н, SCH₂); 4.33 (к, 2Н, OCH₂); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2Н); 7.95 (м, 2Н); 7.41 (д, 1Н, J=9.0); 8.25 (д.д., 1Н, J₁=9.0, J₂=2.4); 8.47 (д, 1Н, J=2.4).

3-(4'-Бутоксифенил)-6-(4''-метоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]гиадиазин (20). Выход 63 %, т. пл. 229-230 °С (из толуола), Rf 0.63. Найдено, %: N 15.70; S 7.52. C₂₁H₂₁N₅O₄S. Вычислено, %: N 15.94; S 7.30. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.01 (т, 3Н, J=7.4, CH₂CH₃); 1.54 (м, 2Н, CH₂CH₃); 1.83 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₃); 3.88 (с, 3Н, CH₃O); 4.25 (т, 2Н, J=6.3, OCH₂); 4.32 (с, 2Н, SCH₂); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2Н); 7.97 (м, 2Н); 7.42 (д, 1Н, J=8.9); 8.25 (д.д., 1Н, J₁=8.9, J₂=2.3); 8.48 (д, 1Н, J=2.3).

3-(4'-Бутоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]гиадиазин (21). Выход 58 %, т. пл. 200-202 °С (из толуола), Rf 0.74. Найдено, %: N 15.55; S 7.12. C₂₂H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: N 15.44; S 7.07. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.01 (т, 3Н, J=7.4, CH₂CH₂CH₃); 1.45 (т, 3Н, J=7.0, OCH₂CH₃); 1.54 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₃); 1.83 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₃); 4.12 (кв, 2Н, J=7.0, OCH₂CH₃); 4.25 (т, 2Н, J=6.3, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 4.32 (с, 2Н, SCH₂); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2Н); 7.95 (м, 2Н); 7.41 (д, 1Н, J=9.0); 8.25 (д.д., 1Н, J₁=9.0, J₂=2.3); 8.48 (д, 1Н, J=2.3).

Общая методика синтеза гидрохлоридов 3-(4'-аминофенил)-6-(4''-алкоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]гиадиазин (22,23). Смесь 0.001 моля 13, 14 и 25 мл 17% соляной кислоты кипятят 3 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают.

Гидрохлорид 3-(4'-аминофенил)-6-(4''-метоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]гиадиазина (22). Выход 83 %, т. пл. 273-274 °С (кипятят в этаноле), Rf 0.67. Найдено, %: N 18.61; S 8.43. C₁₇H₁₅N₅OS.HCl. Вычислено, %: N 18.73; S 8.58. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.88 (с, 3Н, CH₃O); 4.22 (с, 2Н, SCH₂); 4.42 (ш, 2Н, NH₂); протоны бензольных колец – 6.91 (м, 2Н); 7.92 (м, 2Н); 7.04 (м, 2Н); 8.04 (м, 2Н).

Гидрохлорид 3-(4'-аминофенил)-6-(4''-этоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]гиадиазина (23). Выход 81 %, т. пл. 253-254 °С (из воды), Rf 0.66. Найдено, %: N 17.85; S 8.12. C₁₈H₁₇N₅OS.HCl. Вычислено, %: N 18.06; S 8.27. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.45 (т, 3Н, J=7.0, CH₃); 4.14 (к, 2Н, J=7.0, OCH₂CH₃); 4.31 (с, 2Н, SCH₂); 5.91 (ш, 2Н, NH₂); протоны бензольных колец – 7.04(м, 2Н); 8.04 (м, 2Н); 7.17 (м, 2Н); 7.94 (м, 2Н).

3,6-ԴԻԱՐԻԼ-7H-[1,2,4]ՏՐԻԱԶՈԼՈ[3,4-b][1,3,4]ԹԻԱԴԻԱԶԻՆՆԵՐ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Մինթեզված են 3,6-դիարիլ-7H-[1,2,4]տրիազոլո[3,4-b][1,3,4]թիադիազիններ 4-ամին-5-(4-ալկոքսիֆենիլ)-4H-[1,2,4]տրիազոլ-3-թիոլների փոխազդեցությամբ տեղակալված ֆենացիլբրոմիդների հետ էկվիմոլյար քանակով կալիումի հիդրոքսիդի ներկայությամբ: Ուսումնասիրված են միացությունների մասս-սպեկտրները և հակաբակտերիալ հատկությունները:

3,6-DIARYL-7H-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-b][1,3,4]THIADIAZINES

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN, R. V. PARONIKYAN and G. M. STEPANYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifok 54 @ mail. ru

3,6-Diaryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines have been synthesized by the interaction of 4-amino-5-(4-alkoxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazole-3-thiols with substituted fenacylbromides in the presence of potassium hydroxide. Mass-spectra and antibacterial properties of the resulted compounds have been studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Martinez A., Esteban A.I., Herrero A., Ochoa C., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clercq E.* // Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, v. 7, 18, p. 1617.
- [2] *Колодина А.А., Гапоненко Н.И., Лесин А.В.* // ХГС, 2007, 19, с. 1415.
- [3] US Pat. 7189854 (2007).
- [4] *Vicentini C.V., Veronese A.C., Poli T., Guarneri M., Giori P., Ferretti V.* // J. of Heterocyclic Chemistry, 1989, v. 26, 13, p. 797.
- [5] *Xinyong Liu, Renzhang Yan, Niangen Chen, Wenfang Xu, Maria Molina M.T., Vega S.* // Molecules, 2006, v. 11, 111, p. 827.
- [6] *Ren-Zhang Yan, Xin-Yong Liu, Wen-Fang Xu, Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E.* // Arch. Pharm. Res., 2006, v. 29, 111, p. 957.
- [7] *Hollaa B.S., Raob B.S., Sarojinic B.K., Akberalib P.M., Kumarid N.S.* // European Journal of Medisinal Chemistry, 2006, v. 41, 15, p. 657.
- [8] *Reddy G.J., Rao K. S., Jayaveera, K. N., Sailaja S., Reddanna P., Reddy D. B.* // Indian Journal of Chemistry, Section B, 2006, v. 45, 19, p. 2143.
- [9] *Suresh Kumar G.V., Rajendra Prasad Y., Mallikarjuna B.P., Chandrashekar S.M.* // European Journal of Medisinal Chemistry, 2010, v. 45, 111, p. 5120.
- [10] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.* // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, 18, с. 11.
- [11] *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [12] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, с. 854.
- [13] *Reid J., Heindel N.D.* // J. of Heterocyclic Chemistry, 1976, v. 13, 14, p. 925.

**КАТАЛИЗИРУЕМОЕ МИКРОВОЛНОВЫМ
ОБЛУЧЕНИЕМ АЦИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНОТИАЗОЛА
НЕНАСЫЩЕННЫМИ 5(4Н)-ОКСАЗОЛОНАМИ**

В. О. ТОПУЗЯН, С. Р. ТОСУНЯН и Р. В. ПАРОНИКЯН

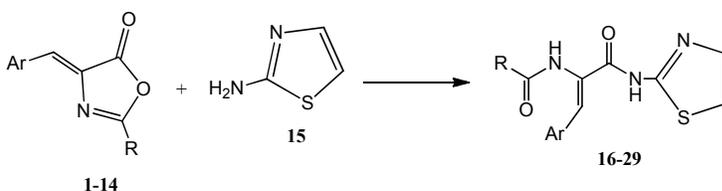
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26
E-mail: vtop@web.am

Поступило 20 XI 2012

Установлено каталитическое влияние микроволнового облучения на реакцию N-ацилирования 2-аминотиазола ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами. Разработаны оптимальные условия синтеза N-бензоиламинокоричноил-2-тиазолиламидов и изучены их антибактериальные свойства.

Табл. 1, библиограф. ссылок 8.

Известно, что некоторые физиологически активные вещества растительного происхождения содержат тиазоловый остаток [1]. Синтетические производные 2-аминотиазола проявляют антибактериальную [2], противовоспалительную [3], психотропную [4] или противоопухолевую [5] активность. По данным [6], аминотиазоловый остаток присутствует в некоторых лекарственных препаратах, применяемых сегодня в медицине при различных заболеваниях. Исходя из этого с целью получения новых физиологически активных соединений, содержащих остатки аминотиазола и α,β -дегидроаминокислот, нами изучены реакции N-ацилирования 2-аминотиазола (**15**) ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами (**1-14**).



- | | |
|--|--|
| <p>1, 16. R=Ar=C₆H₅;</p> <p>2, 17. R=C₆H₅, Ar=C₆H₄Br-4;</p> <p>3, 18. R=C₆H₅, Ar=C₆H₄Cl-4;</p> <p>4, 19. R=C₆H₅, Ar=C₆H₄NO₂-3;</p> <p>5, 20. R=C₆H₅, Ar=C₆H₃O₂CH₂-3,4;</p> <p>6, 21. R=4-BrC₆H₄, Ar=C₆H₅;</p> <p>7, 22. R=4-CH₃OC₆H₄, Ar=C₆H₄Br-4</p> | <p>8, 23. R=4-CH₃OC₆H₄, Ar=C₆H₃O₂CH₂-3,4</p> <p>9, 24. R=4-i-C₄H₉OC₆H₄, Ar=C₆H₅;</p> <p>10, 25. R=4-i-C₄H₉OC₆H₄, Ar=C₆H₄Cl-4;</p> <p>11, 26. R=4-i-C₄H₉OC₆H₄, Ar=C₆H₄NO₂-3;</p> <p>12, 27. R=C₄H₃O, Ar=C₆H₅;</p> <p>13, 28. R=C₄H₃O, Ar=C₆H₅NO₂-3;</p> <p>14, 29. 4-CH₃CONHC₆H₄, Ar=C₆H₅.</p> |
|--|--|

Синтез (Z)-N-(3-оксо-1-фенил-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил) бензамида (**16**) проводили двумя путями – нагреванием или микроволновым облучением реакционной смеси в ДМФА, при этом варьировались как время проведения реакции, так и мощность облучения. Полученные данные приведены в таблице.

Таблица

Зависимость выходов тиазолиламида **16** от условий проведения реакции

Опыты	Условия проведения реакции				Выход, %
	кипячение, время, ч	мощность облучения, время, мин			
		90Вт	120 Вт	260 Вт	
1	1	–	–	–	67.2
2	2	–	–	–	66.8
3	3	–	–	–	24.0
4	–	5.5	–	–	76.4
5	–	–	3.5	–	69.1
6	–	–	5	–	85.1
7	–	–	–	5	66.8
8	–	–	–	8	30.9

Отметим, что в литературе синтез соединения **16** был осуществлен кипячением 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон и 2-аминотиазола в ксилоле в течение 6 ч с выходом 77% [7]. Как видно из приведенных в таблице данных, кипячение смеси 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (**1**) и 2-аминотиазола (**15**) в ДМФА в течение 1 ч приводит к образованию целевого продукта с 67% выходом (оп. 1). Дальнейшее увеличение времени кипячения приводит к осмолению и снижению выхода продукта (оп. 2 и 3). В случае микроволнового облучения реакционной смеси в

ДМФА наилучший выход (85%) получен при 120 Вт в течение 5 мин (оп. 6). В случае микроволнового облучения мощностью 260 Вт в течение 5 мин выход целевого продукта составляет 66% (оп. 7). Увеличение времени облучения в тех же условиях приводит к осмолению целевого продукта, вследствие чего его выход составляет всего 31% (оп. 8). В связи с этим амиды α,β -дегидроаминокислот **17-29**, содержащие остаток аминотиазола, синтезированы в условиях микроволнового облучения при 120 Вт в течение 5 мин.

Исходя из данных ЯМР ^1H спектров соединений **16-29**, у которых синглетный сигнал β -протона аминокислотного остатка проявляется при 7.27-7.46 м.д., можно заключить, что полученные амиды имеют Z-конфигурацию.

Изучены антибактериальные свойства синтезированных амидов **16-29**. Исследования проводились методом «диффузии в агаре» при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [8]. В опытах использовались грамположительные стафилококки (*St. aureus* 1 и 209p) и грамотрицательные палочки (*Sh. Dysenteriae Flexneri* 6858 и *E. Coli* 0-55). Исследования показали, что из испытуемых соединений только амиды **16,19,21,24,26** и **27** проявляют слабую бактериостатическую активность ($d = 9-16$ мм), существенно уступая контрольному препарату – фуразолидону ($d = 24-25$ мм). Из перечисленных соединений амиды **19** и **21** оказались активными относительно всех четырех штаммов, а остальные избирательно действуют на грамположительные стафилококки.

Из вышеуказанного следует, что нами найден удобный метод синтеза N-бензоиламинокоричноил-2-тиазолиламидов ацилированием 2-аминотиазола ненасыщенными 5(4H)-оксазолонами.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H - на “Varian Mercury-300” в растворе ДМСО- d_6 . ТСХ проведено на пластинках силуфол “UV-254”, элюент- толуол-гексан-этанол (1:1:1), проявитель- пары йода и УФ-лучи. Микроволновое облучение осуществлено в бытовой микроволновой печи.

(Z)-N-(3-Оксо-1-фенил-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (**16**).

А) К раствору 0.004 моля 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон в 15 мл ДМФА добавляют 0.0048 моля 2-аминотиазола и смесь кипятят 1-3ч. К реакционной смеси добавляют 50 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Б) Смесь 0.004 моля 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон и 0.0048 моля 2-аминотиазола в 4 мл ДМФА облучают при 90, 120 или 260 Вт 3-8 мин в микроволновой печи. Обработку опыта осуществляют согласно методу А.

Аналогично методу Б облучением при 120 Вт в течение 5 мин синтезированы амиды 17-29.

(Z)-N-(3-Оксо-1-фенил-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (16). Т.пл. 229-231°C, лит. 153°C [7], R_f 0.69. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1640 (СО-амидн.); 1630 (C=C); 3258 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 7.00 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.26-7.38 (м, 3H, C₆H₅); 7.36 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.42 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.44-7.57 (м, 3H, C₆H₅); 7.64 (м, 2H, C₆H₅); 8.07 (м, 2H, C₆H₅); 9.92 (шс, 1H, NH); 12.21 (шс, 1H NH). Найдено, %: С 65.03; Н 3.94; N 11.84; S 9.32. C₁₉H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: С 65.31; Н 4.33; N 12.03; S 9.18.

(Z)-N-(1-(4-Бромфенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (17). Выход 85.9%, т.пл. 234-236°C, R_f 0.76. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1675 (СО-амидн.); 1631 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 7.00 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.32 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.42 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.44-7.59 (м, 7H, C₆H₅ и C₆H₄); 8.05 (м, 2H, C₆H₄); 9.94 (шс, 1H, NH); 12.27 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 52.94; Н 3.51; N 9.68; S 7.24. C₁₉H₁₄BrN₃O₂S. Вычислено, %: С 53.28; Н 3.29; N 9.81; S 7.49.

(Z)-N-(1-(4-Хлорфенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (18). Выход 75.2%, т.пл. 236-238°C, R_f 0.76. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1655 (СО-амидн.); 1632 (C=C); 3223 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 7.00 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.33 и 7.63 (м, 4H, C₆H₄); 7.35 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.42 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.45-8.05 (м, 5H, C₆H₄); 9.94 (шс, 1H, NH); 12.26 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 59.73; Н 3.91; N 10.63; S 8.11. C₁₉H₁₄N₃O₂SCl. Вычислено, %: С 59.45; Н 3.68; N 10.95; S 8.35.

(Z)-N-(1-(3-Нитрофенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (19). Выход 93.3%, т.пл. 224-225°C, R_f 0.70. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1655 (СО-амидн.); 1632 (C=C); 3223 (NH). Найдено, %: С 57.43; Н 3.09; N 14.43; S 8.39. C₁₉H₁₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 57.86; Н 3.58; N 14.21; S 8.13.

(Z)-N-(1-(3,4-Диоксиметиленфенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (20). Выход 67.2%, т.пл. 228-230°C, R_f 0.82. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1646 (СО-амидн.); 1639 (C=C); 3264 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 5.99 (с, 2H, ОСН₂O); 6.81 (д, 1H, J=8.1, =CH C₆H₃); 6.99 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.14 (дд, 1H, J₁=8.1, J₂=1.5 C₆H₃); 7.23 (д, 1H, J=1.5, C₆H₃); 7.36 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.40 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.45-8.08 (м, 5H, C₆H₅); 9.82 (шс, 1H, NH); 12.11 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 61.41; Н 3.97; N 10.49; S 7.89. C₂₀H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 61.06; Н 3.84; N 10.68; S 8.15.

(Z)-4-Бром-N-(3-оксо-1-фенил-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (21). Выход 84.4%, т.пл. 220-222°C, R_f 0.85. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1665 (СО-амидн.); 1642 (C=C); 3265 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 7.00 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.28-7.39 (м, 3H, C₆H₅); 7.34 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.42 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.58 - 7.66 (м, 4H,

C₆H₅); 8.01 (м, 2Н, C₆H₄); 10.01 (шс, 1Н, NH); 12.24 (шс, 1Н, NH). Найдено, %: С 53.51; Н 3.50; N 9.66; S 7.65. C₁₉H₁₄BrN₃O₂S. Вычислено, %: С 53.28; Н 3.29; N 9.81; S 7.49.

(Z)-4-Метокси-N-(1-(4-бромфенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)-бензамид (22). Выход 84.4%, т.пл. 229-231°C, R_f 0.74. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1675 (СО-амидн.); 1631 (С=C); 3262 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 3.88 (с, 2Н, ОСН₃); 6.97 и 8.01 (м, 2Н, C₆H₄); 7.00 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 7.27 (с, 1Н, =СН α,β-дегидроаминокислота); 7.41 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 7.47 и 7.55 (м, 4Н, C₆H₄); 9.77 (шс, 1Н, NH); 12.21 (шс, 1Н, NH). Найдено, %: С 52.67; Н 3.72; N 9.51; S 7.26. C₂₀H₁₆BrN₃O₃S. Вычислено, %: С 52.41; Н 3.52; N 9.17; S 6.99.

(Z)-4-Метокси-N-(1-(3,4-диоксиметилфенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (23). Выход 58.7%, т.пл. 235-237°C, R_f 0.82. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1671 (СО-амидн.); 1639 (С=C); 3192 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 3.88 (с, 3Н, ОСН₃); 5.99 (с, 2Н, ОСН₂O); 6.80 (д, 1Н, С=СН тиазол.); 6.95-7.01 (м, 2Н, C₆H₄); 6.98 (д, 1Н, J=3.6, =СН C₆H₃); 7.12 (дд., 1Н, J₁=8.1, J₂=1.4 C₆H₃); 7.21 (д, 1Н, J=1.4, C₆H₃); 7.31 (с, 1Н, =СН α,β-дегидроаминокислота); 7.40 (д, 1Н, J=3.6, тиазол.); 8.03 (м, 2Н, C₆H₄); 9.66 (шс, 1Н, NH); 12.05 (шс, 1Н, NH). Найдено, %: С 59.81; Н 4.39; N 9.64; S 7.13. C₂₁H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 59.50; Н 4.05; N 9.92; S 7.57.

(Z)-4-Изобутоксид-N-(3-оксо-1-фенил-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)-бензамид (24). Выход 46.2%, т.пл. 163-165°C, R_f 0.87. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1666 (СО-амидн.); 1650 (С=C); 3182 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.06 (д, 6Н, J=6.7, СMe₂); 2.11 (м, 1Н, СН); 3.82 (д, 1Н, J=6.5, ОСН₂); 6.96 и 8.01 (м, 2Н, C₆H₄); 7.01 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 7.31 (с, 1Н, =СН α,β-дегидроаминокислота); 7.25-7.39 и 7.63 (м, 5Н, C₆H₅); 7.42 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 9.76 (шс, 1Н, NH); 12.17 (шс, 1Н, NH). Найдено, %: С 65.80; Н 5.67; N 9.58; S 7.49. C₂₃H₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 65.54; Н 5.49; N 9.97; S 7.61.

(Z)-4-Изобутоксид-N-(1-(4-хлорфенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (25). Выход 46.9%, т.пл. 214-216°C, R_f 0.83. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1644 (СО-амидн.); 1639 (С=C); 3271 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.06 (д, 6Н, J=6.7, СMe₂); 2.12 (м, 1Н, СН); 3.82 (д, 2Н, J=6.5, ОСН₂); 6.95 и 8.00 (м, 4Н, C₆H₄); 7.01 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 7.29 (с, 1Н, =СН α,β-дегидроаминокислота); 7.32 и 7.61 (м, 4Н, C₆H₄); 7.42 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 9.77 (шс, 1Н, NH); 12.21 (шс, 1Н, NH). Найдено, %: С 60.08; Н 4.51; N 9.53; S 7.33. C₂₃H₂₂ClN₃O₃S. Вычислено, %: С 60.59; Н 4.86; N 9.22; S 7.03.

(Z)-4-Изобутоксид-N-(1-(3-нитрофенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (26). Выход 61.5%, т.пл. 130-132°C, R_f 0.89. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1652 (СО-амидн.); 1641 (С=C); 3242 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.06 (д, 6Н, J=6.7, СMe₂); 2.11 (м, 1Н, СН); 3.82 (д, 2Н, J=6.5, ОСН₂); 6.96 и 7.99 (м, 4Н, C₆H₄); 7.03 (д, 1Н, J=3.5, =СН тиазол.); 7.39 (с, 1Н,

=CH α,β -дегидроаминокислота); 7.44 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.59 (м, 1H, C₆H₄); 7.99 (м, 1H, C₆H₄); 8.12 (м, 1H, C₆H₄); 8.52 (с, 1H, C₆H₄); 9.95 (шс, 1H, NH); 12.35 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 59.61; Н 4.93; N 11.84; S 7.04. C₂₃H₂₂N₄O₅S. Вычислено, %: С 59.22; Н 4.75; N 12.01; S 6.87.

(Z)-N-(1-(3-Оксо-1-фенил-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)фуран-2-карбоксамид (27). Выход 72.4%, т.пл. 224-226°C, R_f 0.80. ИК-спектр, γ , см⁻¹: 1654 (СО-амидн.); 1642 (C=C); 3256 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 6.59 (дд, 1H, J₁=3.4, J₂=1.7, =CH фуран); 7.00 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.28 (д, 1H, J₁=3.4, =CH фуран); 7.29-7.39 (м, 3H, C₆H₅); 7.42 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.44 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.59-7.66 (м, 2H, C₆H₅); 7.73 (д, 1H, J₁=1.7, =CH фуран); 9.68 (шс, 1H, NH); 12.23 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 60.48; Н 3.54; N 12.60; S 9.14. C₁₇H₁₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 60.17; Н 3.86; N 12.38; S 9.45.

(Z)-N-(1-(3-Нитрофенил)3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)фуран-2-карбоксамид (28). Выход 98.3%, т.пл. 238-239°C, R_f 0.82. ИК-спектр, γ , см⁻¹: 1656 (СО-амидн.); 1640 (C=C); 3242 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 6.60 (дд, 1H, J₁=3.5, J₂=1.7, =CH фуран); 7.03 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.26 (дд, 1H, J₁=3.5, J₂=0.7, =CH фуран); 7.44 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.46 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.60 (т, 1H, J= 8.0, C₆H₄); 7.76 (дд, 1H, J₁=1.7, J₂=0.7, =CH фуран); 7.99 (м, 1H, C₆H₄); 8.13 (м, 1H, C₆H₄); 8.48 (т, 1H, J= 1.9, C₆H₄); 9.97 (шс, 1H, NH); 12.38 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 53.48; Н 3.34; N 14.69; S 8.69. C₁₇H₁₂N₄O₅S. Вычислено, %: С 53.12; Н 3.15; N 14.58; S 8.34.

(Z)-4-Ацетамидо-N-(3-оксо-1-фенил)-3-(тиазол-2-иламино)проп-1-ен-2-ил)бензамид (29). Выход 84.6%, т.пл. 232-234°C, R_f 0.60. ИК-спектр, γ , см⁻¹: 1696, 1664 (СО-амидн.); 1634 (C=C); 3186 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.09 (с, 3H, CH₃CO); 7.01 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.32 (с, 1H, =CH α,β -дегидроаминокислота); 7.22-7.38 и 7.63 (м, 5H, C₆H₅); 7.41 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.69 и 7.98 (м, 4H, C₆H₄); 9.81 (шс, 1H, NH); 9.96 (шс, 1H, NH); 12.18 (шс, 1H, NH). Найдено, %: С 62.48; Н 4.14; N 13.44; S 7.52. C₂₁H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 62.05; Н 4.46; N 13.78; S 7.89.

**ՄԻԿՐՈԱԼԻՔԱՅԻՆ ՀԱՌՈՎՉԱՅԹՄԱՐԲ ԿՍՏԱԼԻԶՎՈՂ 2-ԱՄԻՆԱԹԻՍԱԶՈՒԻ ԱՅԻՆՈՒՄԸ
ՉՀԱԳԵՑԱԾ 5(4H)-ՕՔՍԱԶՈՒՈՆՆԵՐՈՎ**

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Ս. Ռ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Հետազոտված է 2-ամինաթիազոլի N-ացիլման հնարավորությունը չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոններով: Փորձարկված է երկու եղանակ. ա) փոխազդեցությունն իրականացնելով ԴՄՖԱ միջավայրում եռացման պայմաններում և բ) ռեակցիոն խառնուրդը ենթարկելով միկրոալիքային ճառագայթման: Պարզարանված է երկրորդ եղանակի առավելությունը:

MICROWAVE IRRADIATION CATALYZED ACYLATION OF 2-AMINOTHIAZOLE BY UNSATURATED 5(4H)-OXAZOLONES

V. O. TOPUZYAN, S. R. TOSUNYAN and R. V. PARONIKYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyun str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

We have synthesized 2-aminothiazolylamides of N-benzoyl- α,β -dehydroamino acids by acylation of 2-aminothiazole with unsaturated 5(4)-oxazolones. On the example of 2-aminothiazolylamide of N-benzoyl- α,β -dehydrophenylalanine we established that it was produced with the best yield (67%) upon reagents boiling for an hour in DMF. It was noted that more prolonged boiling of the reaction mixture resulted in resinification of the end product. The yield of the end product was increased (up to 85%) by microwave irradiation at 120 W for 5 min. By the stated method fifteen 2-aminothiazolylamides containing a residue of α,β -dehydroamino acids were synthesized. Their antibacterial properties were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Conrath U., Pieterse C.M., Mauch-Mani B.* // Trends.Plant Sci., 2002, v. 7, p. 210.
- [2] *Jain R.* // J.Indian Chem., 1997, v. 74, 11, p. 54.
- [3] *Hanazaki Y., Ide T., Watanabe H.* // Jpn.Kokai, 1996, No 08245384: C.A., 1997, v. 126, 12, 14744c.
- [4] *Fooguet R., Anglada L., Sacristan A.* // PCT Int.WO, Appl.9637498(1996); C.A.1997, v. 126, 17, 89392v.
- [5] *Li M., Sim Y., Ham S.W.* // Bull.Korean Chem., 2010, v. 31, 16, p. 1463.
- [6] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Изд.тринадцатое, Харьков, Торсинг,1998, т. 1, с. 177, 286; т. 2 с. 296, 374.
- [7] *Kandeel Z.E., Farag A.M., Negm A.M., Khalafalla A.K., Rasslan M.A.M., Elnagdi M.H.* // J.Chem.Res.(M), 1994, 111, p. 2332.
- [8] *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 542.91 + 632.938

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ТРИЭТИЛАММОНИЕВОЙ СОЛИ
[2-(ТОЛУОЛ-4-СУЛЬФОНИЛАМИНО)-ЭТИЛ]-
ДИТИОКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Р. С. АКОПЯН

Национальный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 74
E-mail: ayengoyan@mail.ru

Поступило 24 X 2012

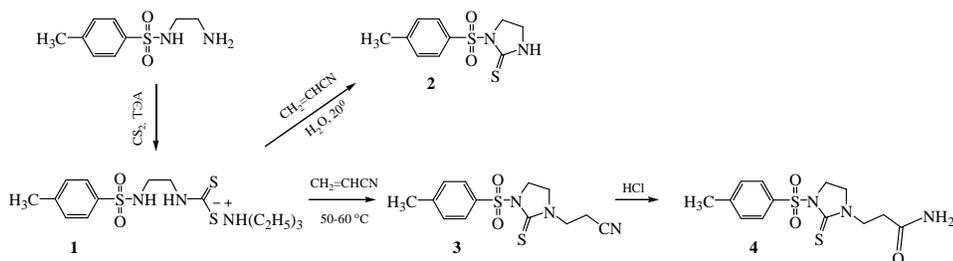
Изучено взаимодействие триэтиламмониевой соли [2-(толуол-4-сульфониламино)-этил]-дитиокарбаминовой кислоты с акрилонитрилом. Установлено, что при комнатной температуре в водной среде акрилонитрил не вступает в реакцию, а происходит гидролиз указанной соли, сопровождающийся выделением сероводорода и гетероциклизацией с образованием 1-(толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-2-тиона. В среде акрилонитрила при 50-60°C протекают реакция цианэтилирования, элиминирование сероводорода и дальнейшая гетероциклизация с образованием 3-[2-тиоксо-3-(толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-1-ил]-пропионитрила. Последний при комнатной температуре под действием 35% соляной кислоты превращается в соответствующий амид.

Библ. ссылок 2.

Среди производных дитиокарбаминовой кислоты выявлены соединения, которые нашли применение в качестве фунгицидов, гербицидов, нематоцидов и регуляторов роста растений [1]. Исследованиями, посвященными изучению зависимости биологических свойств солей производных дитиокарбаминовой кислоты от их строения, было установлено, что природа катиона не оказывает существенного влияния на их фунгицидную активность.

Нами взаимодействием 2-пара-толилсульфонилэтилендиамина с сероуглеродом и триэтиламинол получена триэтиламмониевая соль [2-(толуол-4-сульфониламино)-этил]-дитиокарбаминовой кислоты (1). Попытка N-цианэтилирования этой соли взаимодействием с акрилонитрилом в водной среде при низких температурах (0-20°C) не увенчалась успехом. В результате реакции были получены продукты ее гидролиза, сопровож-

дающегося выделением сероводорода и гетероциклизацией в 1-(толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-2-тион (**2**). Тот же продукт был получен в результате стояния водного раствора той же соли в течение 24 ч при 20°C.



Дальнейшие исследования показали, что соль **1** при 50-60°C реагирует с акрилонитрилом с образованием 3-[2-тиоксо-3-(толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-1-ил]-пропионитрила (**3**). Последний при комнатной температуре под действием 35% соляной кислоты превращается в амид **4**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе “Mercury-300” в растворе ДМСО- d_6 + CCl_4 (1:3), ИК-спектры – на спектрометре “Thermo Nicolet Avatar 330FT-IR” в вазелиновом масле. ТСХ проведено на пластинках “Silufol UV-254”, элюент – ацетон/гексан (1:1). Исходный 2-пара-толилсульфонилэтилендиамин получен по методу [2].

Триэтиламониевая соль [2-(толуол-4-сульфониламино)-этил]-дитиокарбаминной кислоты (1). К суспензии 2.15 г (0.01 моля) пара-толуолсульфонилэтилендиамина в 15 мл сухого бензола при 10-15°C и перемешивании медленно прибавляют по каплям 0.73 мл (0.012 моля) сероуглерода, затем 1.65 мл (0.012 моля) триэтиламина. Реакционную смесь оставляют на ночь, фильтруют полученную соль, фильтр промывают сухим бензолом и хранят в эксикаторе. Выход 3.8 г (97%), т.пл. 119-121°C (с разл.). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д., Гц: 1.38 (т, $J=7.0$, 9H, NCH_2CH_3); 2.50 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.15 (т, $J=6.7$, 2H, CH_2NCSS); 3.26 (к, $J=7.0$, 6H, NCH_2CH_3); 3.75 (м, 2H, SO_2NCH_2); 6.20 (ш.с, 1H, NHCSS); 7.28 и 7.75 (м, по 2H, C_6H_4); 7.88 (уш.т, $J=5.8$, 1H, SO_2NH). Найдено, %: N 10.53; S 24.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: N 10.73; S 24.56.

1-(Толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-2-тион (2).

а) К суспензии 3.9 г (0.01 моля) соли **1** в 15 мл воды при 10-15°C порциями добавляют 0.65 мл (0.01 моля) акрилонитрила. Реакционную смесь при комнатной температуре оставляют на ночь, затем однородную массу фильтруют, фильтр промывают водой и после высушивания перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.98 г (75%), т.пл. 207-209°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3331 (NH); 1593, 1524 (C_6H_4). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д.:

2.45 (с, 3H, CH₃); 3.55 (м, 2H, 4-CH₂); 4.18 (м, 2H, 5-CH₂); 7.36 и 7.92 (м, по 2H, C₆H₄); 9.35 (уш.с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР δ м.д.: 21.01 (CH₃); 41.01 (4-CH₂); 48.62 (5-CH₂); 128.37, 128.50, 134.85 и 143.52 (C₆H₄); 178.79 (C=S). Найдено, %: N 10.65; S 24.80. C₁₀H₁₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 10.93; S 25.02.

б) 1.95 г соли **1** в 15 мл воды перемешивают при комнатной температуре и смесь оставляют на ночь. Фильтруют, фильтр промывают водой и после высушивания перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.10 г (86%), т.пл. 207-209°C. ИК-спектр, спектры ¹H и ¹³C ЯМР идентичны его спектрам и соединения, полученного по методу *а*). Найдено, %: N 10.59; S 24.85. C₁₀H₁₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 10.93; S 25.02.

3-[2-Тиоксо-3-(толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-1-ил]-пропионитрил (3). Смесь 1.95 г (0.005 моля) соли **1** в 10 мл акрилонитрила при перемешивании нагревают 3 ч при 50-60°C. Отгоняют избыток акрилонитрила, остаток протирают гексаном, затем эфиром и фильтруют соединение **3**. Перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.20 г (78%), т.пл. 160-162°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2255 (C≡N); 1593, 1505 (C₆H₄). Спектр ¹H ЯМР, δ, м.д., Гц: 2.46 (с, 3H, CH₃); 2.77 (т, J=6.8, 2H, NCH₂CH₂CN); 3.77 (т, J=6.8, 2H, NCH₂CH₂CN); 3.84 (м, 2H, 4-CH₂); 4.13 (м, 2H, 5-CH₂); 7.35 и 7.91 (м, по 2H, C₆H₄). Спектр ¹³C ЯМР δ, м.д.: 14.17 (NCH₂CH₂CN); 21.01 (CH₃); 42.61 (4-CH₂); 46.25 (5-CH₂); 45.66 (NCH₂CH₂CN); 117.40 (C≡N); 128.42, 128.62, 134.59 и 143.77 (C₆H₄); 177.08 (C=S). Найдено, %: N 13.24; S 20.46. C₁₃H₁₅N₃O₂S₂. Вычислено, %: N 13.58; S 20.73.

3-[2-Тиоксо-3-(толуол-4-сульфонил)-имидазолидин-1-ил]-пропионамид (4). Суспензию 1.55 г (0.005 моля) соединения **4** в 6 мл 35% соляной кислоты перемешивают при комнатной температуре и оставляют на ночь. Реакционную массу нейтрализуют раствором гидрокарбоната натрия до pH 7, фильтруют, фильтр промывают водой и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.36 г (83%), т.пл. 170-172°C. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.д., Гц: 2.45 (с, 3H, CH₃); 2.38 (т, J=6.9, 2H, NCH₂CH₂CO); 3.68 (т, J=6.9, 2H, NCH₂CH₂CO); 3.75 (м, 2H, 4-CH₂); 4.10 (м, 2H, 5-CH₂); 6.58 и 7.22 (уш.с, по 1H, NH₂); 7.35 и 7.90 (м, по 2H, C₆H₄). Спектр ¹³C ЯМР δ м.д.: 21.03 (CH₃); 31.75 (NCH₂CH₂CO); 43.16 (4-CH₂); 45.60 (NCH₂CH₂CO); 46.56 (5-CH₂); 128.43, 128.60, 134.84 и 143.63 (C₆H₄); 171.61 (C=O); 176.42 (C=S). Найдено, %: N 12.50; S 19.39. C₁₃H₁₇N₃O₃S₂. Вычислено, %: N 12.83; S 19.59.

**[2-(SՈԼՈՒՈԼ-4-ՍՈՒԼՖՈՆԻԼԱՄԻՆԱ)-ԷԹԻԼ]-ԴԻԹԻՈՎԱՐԲԱՄԻՆԱԹՎԻ
ՏՐԻԷԹԻԼԱՍՈՆԻՌԻՍԱՅԻՆ ԱՂԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻՎԼՈՒՄԸ**

Ռ.Ս. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է [2-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)-էթիլ]-դիթիոկարբամինայթվի տրիէթիլամինային աղի փոխազդեցությունը ակրիլոնիտրիլի հետ: Հաստատվել է որ

սենյակային ջերմաստիճանում ջրային միջավայրում ակրիլոնիտրիլը չի ռեակցում, այլ ընթանում է նշված աղի հիդրոլիզ, ծծմբաջրածնի անջատում և հետերոցիկլում, որի արդյունքում գոյանում է 1-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլ)-իմիդազոլիդին-2-թիոն: Ակրիլոնիտրիլի միջավայրում 50-60°C ընթանում է ցիանէթիլացման ռեակցիա, ծծմբաջրածնի անջատում և հետագա հետերոցիկլում, ինչը հանգեցնում է 3-[2-թիոքսո-3-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլ)-իմիդազոլիդին-1-իլ]-պրոպիոնիտրիլի առաջացմանը: Վերջինը սենյակային ջերմաստիճանում 35% աղաթթվի ազդեցությամբ վերածվում է համապատասխան ամիդի:

HETEROCYCLIZATION OF [2-(TOLUENE-4-SULFONYLAMINO)-ETHYL]- DITHIOCARBAMIC ACID TRIETHYLAMMONIUM SALT

R. S. HAKOBYAN

National Agrarian University of Armenia
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia
Fax: (+ 37410) 567079 E – mail: ayengoyan@mail.ru

The interaction of [2-(toluene-4-sulfonylamino)-ethyl]-dithiocarbamic acid triethylamine salt with acrylonitrile was studied. It is established that at room temperature in the aqueous medium acrylonitrile does not react, but hydrolysis of this salt, isolation of hydrogen sulfide and further heterocyclization occur with 1-(toluene-4-sulfonyl)-imidazolidin-2-thione formation. In acrylonitrile medium at 50-60°C cyanoethylation reaction, elimination of hydrogen sulfide and further heterocyclization occur, which leads to 3-[2-thioxo-3-(toluene-4-sulfonyl)-imidazolidin-1-yl]-propionitrile formation. The latter under the action of 35% hydrochloric acid at room temperature is converted into the corresponding amide.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html
[2] *Кирсанов А.В., Кирсанова Н.А. // ЖОХ, 1962, т. 32, с. 887.*

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК: 47.0+547.1+547.77

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
3-МЕТИЛПИРАЗОЛА

А. А. ГЕВОРКЯН, А. С. АРАКЕЛЯН и А. П. СИМОНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: agevork@sci.am

Поступило 15 V 2012

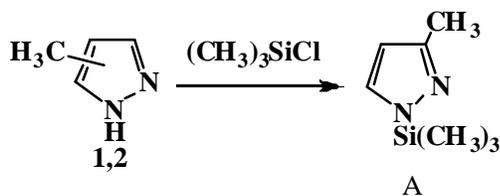
Изучено взаимодействие 3(5)-метилпиразола с рядом хлорангидридов карбоновых кислот, арилсульфохлоридов и уксусным ангидридом. Установлено, что во всех случаях реакция протекает селективно с образованием индивидуальных N-замещенных производных 3-метилпиразола.

Библ. ссылок 13.

Известно, что производные пиразольного ряда находят большое применение в медицине и технике. В особенности много работ посвящено в литературе реакциям 3(5)-метилпиразола, являющегося продуктом взаимодействия диацетилена с гидразином. Установлено, что в силу особенностей строения 3- и 5-метилпиразолы находятся в таутомерном равновесии, вследствие чего в основном все их реакции с участием атома азота приводят к образованию смесей 1,3- и 1,5-изомерных пиразольных производных [1-4]. Исходя из сказанного очевидно, что синтез индивидуальных соединений, обладающих потенциально полезными свойствами, может представить большой практический интерес.

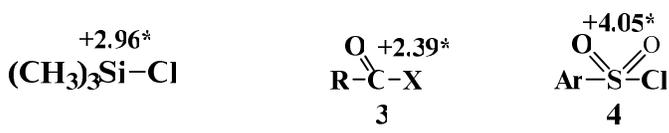
Ранее нами было установлено, что 3(5)-метилпиразол реагирует с триметилхлорсиланом с образованием исключительно одного изомера – 1-триметилсилил-3-метилпиразола (А), строение которого четко установлено методом NOEZY [5].

Схема 1



Такая селективность реакции, на наш взгляд, обусловлена высокой величиной положительного заряда на атоме кремния в триметилхлорсилане, а следовательно, и в продукте реакции.

Для проверки достоверности этой версии 3(5)-метилпиразол нами вовлечен в реакции с рядом электрофилов **3a-d**, **4a,b**, в которых положительный заряд на реакционном центре сопоставим с зарядом на атоме кремния в триметилхлорсилане.



* Без учета влияния зарядов углерода связей C-H.

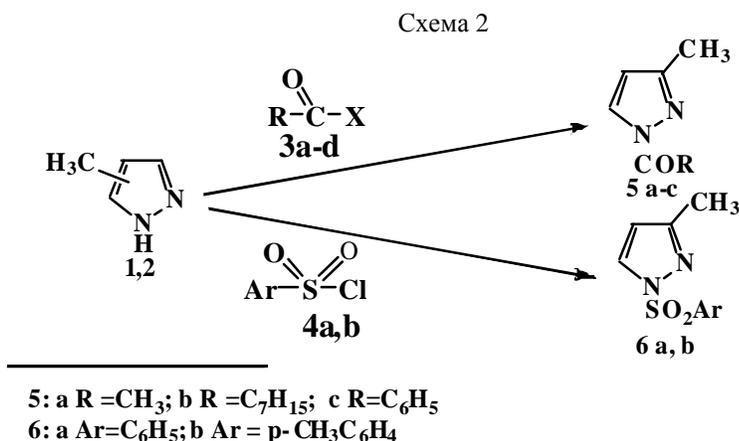
3: a R=CH₃, X=Cl; b R=CH₃, X=OCOCH₃; c R=C₇H₁₅, X=Cl; d R=C₆H₅, X=Cl

4: a Ar = C₆H₅; b Ar = p-CH₃C₆H₄

И действительно, исследования показали, что 3(5)-метилпиразол гладко реагирует с вышеприведенными реагентами по аналогии с триметилхлорсиланом с исключительным образованием в каждом случае одного изомера согласно спектрам ЯМР ¹H.

Казалось бы, сопоставлением хим. сдвигов метильных протонов при пиразольной группе в соединениях **5** и **6** (схема 2) с хим. сдвигом метильной группы пиразола A удастся уточнить строение молекул **5** и **6**. Однако нельзя упускать из виду тот факт, что присутствие в молекулах мощной акцепторной группировки может исказить хим.сдвиги этих протонов. Ввиду этого для определения положения метильной группы мы вновь обратились к методу NOEZY. Но, к сожалению, из-за наличия в положении 1 C=O группы вокруг связи NCO возможны образования ротамеров, и поскольку у стабильного ротамера группа 1-CH₃ может быть удалена от протона H-5, то исходя из полученного спектра однозначно нельзя приписать молекуле строение 3-метилпиразола. Присутствие метильной группы в положении 3 отчетливо видно по хим. сдвигу H-5 протона и величине константы расщепления J(H-4, H-5). Из-за наличия CO группы сигнал H-5 протона сдвинут в более слабое поле (~8,11 мм), чем обычно наблюдается в пиразолах (7.3-7.5 мм), а константа расщепления значительно больше (2.8 Гц) обычного (2.2-2.4 Гц) для пиразолов.

Исходя из вышеизложенного можно уверенно приписать полученным соединениям **5** и **6** строение 1-замещенных-3-метилпиразолов.



Следует отметить, что синтезированное нами соединение **5a** было впервые получено Далингером и др. [6] в качестве побочного продукта с выходом всего 13% при нитровании 3-метилпиразола смесью азотной кислоты, уксусного ангидрида и уксусной кислоты.

В литературе имеются также сообщения, посвященные синтезу 1-(*n*-толуолсульфонил)-3-метилпиразола (**6b**) реакцией производного циклобутанона [7] и алленилкетона [8] с тозилгидразином. В той же работе [8] описан альтернативный метод синтеза **6b**, заключающийся во взаимодействии 3-метилпиразола со специально приготовленным комплексом пиридина с тозилхлоридом в безводной среде.

Указанные методы синтеза производных 3-метилпиразола значительно уступают предлагаемому нами методу как с точки зрения доступности исходного соединения – 3(5)-метилпиразола, являющегося промышленным продуктом, так и по простоте проводимой методики.

Полученные результаты согласуются с концепцией оценки химического поведения молекул в зависимости от заложенных природных свойств составляющих их атомов, названных Л. Полингом электроотрицательностью [9-13].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре “Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО-d₄-CCl₄, 1:3, внутренний стандарт – ТМС.

1-Ацетил-3-метилпиразол (5a. а). Смесь 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола и 3.925 г (0.05 моля) хлористого ацетила в 15 мл бензола кипятили с обратным холодильником 3 ч. Затем реакционную смесь после охлаждения обработали водой, бензольный слой отделили, водный слой экс-

трагировали бензолом. Объединенные бензольные вытяжки высушили над сернокислым натрием. После удаления бензола остаток перегнали в вакууме, получили 3.3 г (52%) **5а** с т. кип. 54-55°/8 мм рт ст, n_D^{20} 1.4942. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.1 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 6.26 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.6 (3H, с, COCH₃); 2.24 (3H, с, =CCH₃).

в. К 4.1 г (0.05 моля) 3(5)-метилпиразола по каплям добавили 5.1 г (0.05 моля) уксусного ангидрида. Реакция экзотермична. Дополнительно нагрели еще 1 ч, удалили уксусную кислоту и непрореагировавший уксусный ангидрид. Вакуумной перегонкой получили 4.6 г (74.2%) **5а**. Т.кип. 54-55°/8 мм рт ст [7].

1-Каприлоил-3-метилпиразол (5b). По вышеописанной методике из 4.1 г (0.05 моля) 3(5)-метилпиразола и 4.0 г (0.025 моля) хлористого каприлоила и 10 мл бензола получили 4.5 г (86.5%) **5b**. Т. кип. 115-116°/3 мм рт ст, n_D^{20} 1.4816. Найдено, %: С 69.16; Н 9.75; N 13.20. C₁₂H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 69.23; Н 9.61; N 13.46. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.1 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 6.2 (1H, д, J=2.8, C=CH); 3.05 (2H, т, J= 9.7, CH₂CO); 2.2 (3H, с, CH₃); 1.7 (2H, т, J=9.7, CH₂); 1.35 (8H, м, CH₂); 0.9 (3H, т, J=9.7, CH₃).

1-Бензил-3-метилпиразол (5с). Аналогично вышеописанному из 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола, 7.025 г (0.05 моля) хлористого бензоила и 15 мл бензола получили 5,7 г (61%) **5с**. Т. кип. 139-140°/6 мм рт ст, n_D^{20} 1.5772. Найдено, %: С 70.78; Н 5.21; N 14.86. C₁₁H₁₀N₂O. Вычислено, %: С 70.95; Н 5.41; N 15.04. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.35 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 8.15 (2H, д, J=3.2, C₆H₅); 7.55 (3H, м, C₆H₅); 6.35 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.35 (3H, с, CH₃).

1-(Бензолсульфонил)-3-метилпиразол (6а). Аналогично из 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола, 8.8 г (0.05 моля) бензолсульфохлаорида и 15 мл бензола получили 9.8 г (87.8%) **6а**. Т.пл. 96-97°С (гексан-бензол, 5:1). Найдено, %: С 54.22; Н 4.63; N 12.91. C₁₀H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 54.05; Н 4.50; N 12.61. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.1 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 7.9 (2H, д, J=3.1, C₆H₅); 7.65 (3H, м, C₆H₅); 6.22 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.25 (3H, с, CH₃).

1-(*n*-Толуолсульфонил)-3-метилпиразол (6б). Аналогично из 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола, 9.2 г (0.05 моля) *n*-толуолсульфохлаорида и 15 мл бензола получили 8.3 г (70%) **6б**. Т. пл. 110-111°С (гексан-бензол, 5:1). Найдено, %: С 55.66; Н 5.48; N 12.13. C₁₁H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 55.93; Н 5.08; N 11.96. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.05 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 7.85 (2H, д, J=9.7, C₆H₄); 7.35 (2H, д, J=9.7, C₆H₄); 6.22 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.45 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃).

**N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՑ 3-ՄԵԹԻԼՊԻՐԱԶՈՒԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ**

Ա. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՌԱԲԵԼՅԱՆ և Ա. Պ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ

Ուսումնիրված է 3(5)-մեթիլպիրազոլի փոխազդեցությունը մի շարք թթուների քլորանհիդրիդների, արիլսուլֆոքլորիդների և քացախաթթվի անհիդրիդի հետ: Ցույց է տրված, որ բոլոր նշված դեպքերում ռեակցիան ընթանում է բարձր սելեկտիվությամբ՝ առաջացնելով 3-մեթիլպիրազոլի ածանցյալներ բավականին բարձր ելքերով:

**SELECTIVE SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 3-METHYLPYRAZOLE**

A. A. GEVORKYAN, A. S. ARAKELYAN and A. P. SIMONYAN

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

The interaction of 3(5)-methylpyrazole with a number of acid chlorides, aryl sulphochlorides and acetic anhydride has been studied. It has been established, that in all cases the reactions proceed selectively with the formation of individual N-substituted derivatives of 3-methylpyrazole.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Joule J.A., Miles K., Smith G.F.* Heterocyclic Chemistry. Champan and Hall, L. 1995, с. 396.
- [2] *Դարբինյան Ջ.Գ., Мацоյան С.Г.* // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, 12, с. 153.
- [3] *Դարբինյան Ջ.Գ., Погосյան А.С., Элизиян Г.А., Асратян Г.В.* // Арм. хим. ж., 1983, т. 36, 13, с. 230.
- [4] *Аттарян О.С., Григорян А.Дж., Паносян Г.А., Мацоյан С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, 11-2, с.102.
- [5] *Геворкян А.А., Аракелян А.С., Асратян Г.В., Петросян А.Г., Петросян К.А., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, 12, с. 83.
- [6] *Dalinger J.L., Litosh V.A., Shevelev S.A.* // Rus. Chem. Bull., 1997, v 46, 16, p. 1149.
- [7] *Shan G., Liu P, Rao Y.* // Org.Lett., 2011, v.13, 17, p. 1746.
- [8] *Bertrand M., Elguero J., Jacquier R., LeGress J.* // C.R.Acad. Sci. Paris, 1966, t.262, p. 782.
- [9] *Геворкян А.А., Аракелян А.С., Джанджулян Ж.Л., Микаелян А.Р., Петросян К.А., Паносян Г.А.* // ЖОРХ, 2005, т. 41, вып. 1, с. 134.
- [10] *Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоյан С.Г.* // ЖОРХ, 2005, т. 41, вып. 3, с. 476.
- [11] *Геворкян А.А.* Обобщенная теория кислот и оснований. Новое воззрение на реакционную способность атомов и молекул. Ереван, Изд. "Гитутюн", 2006, с. 158.
- [12] *Геворкян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2007, т. 60, 14, с. 713.
- [13] *Геворкян А.А., Аракелян А.С.* // Тезисы докладов Международной конференции "Наука и инновации", Польша, 2011, v. 14, с. 52.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.533 + 547.574 + 547.811

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
2-(4-ИЗОПРОПИЛ-2,2-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ИЛ)
ЭТИЛАМИНА

Р. Л. НАЗАРЯН

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

Поступило 20 VIII 2012

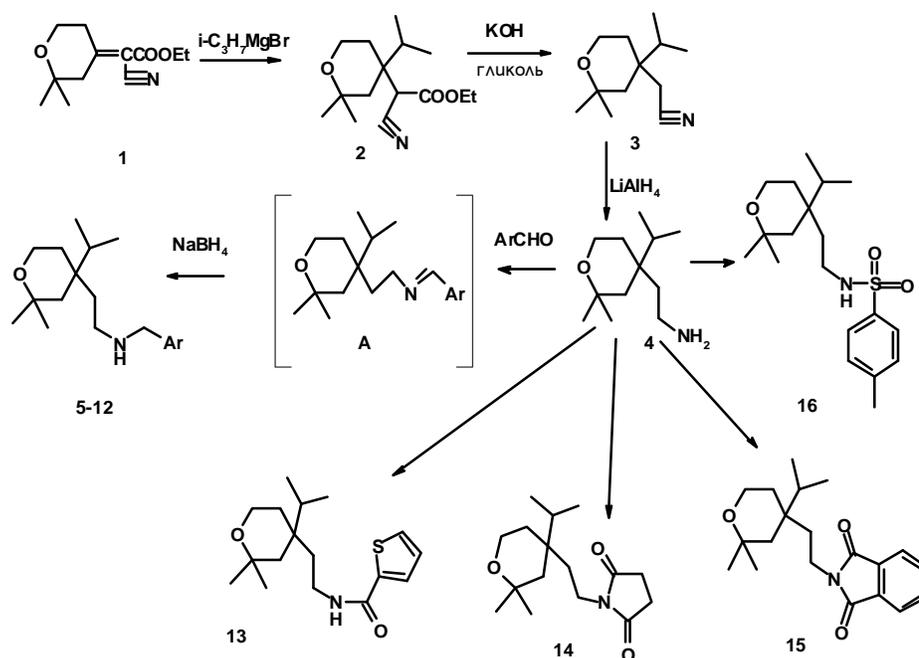
Взаимодействием этилового эфира циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты с изопропилмагнийбромидом получен этиловый эфир циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил-4-изопропил)уксусной кислоты, декарбэтоксилирование которого приводит к соответствующему (4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрилу. Восстановлением последнего LiAlH_4 получен 2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламин, взаимодействием которого с ароматическими альдегидами синтезированы азометины, переведенные действием NaNH_2 во вторичные амины.

Библ. ссылок 3.

В литературе описаны новые ароматические амины, предложенные в качестве средств для лечения ряда неврологических болезней – эпилепсии, болезней Альцгеймера, Паркинсона и других [1-3]. В поисках новых биологически активных соединений в продолжение наших исследований синтезированы новые производные 2-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина, содержащие в 4-ом положении пиранильного кольца изопропильный радикал.

По методике [4] получен этиловый эфир циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты (1), который, реагируя с изопропилмагнийбромидом, образует этиловый эфир циано[2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил-(4-изопропил)]уксусной кислоты (2), а декарбэтоксилирование последнего приводит к (4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил) ацетонитрилу (3). Восстановлением нитрила 3 алюмогидридом

лития получен 2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламин (4), а конденсацией амина 4 с ароматическими альдегидами – азометины А, которые без выделения восстановлены NaBH₄ до вторичных аминов 5-12. Реакцией соединения 4 с хлорангидридом тиофен-2-карбоновой кислоты получен амид 13, с янтарным и фталевым ангидридами синтезированы 1-[2-(4-изопропилтетрагидропиран-4-ил)этил]пирролиден-2,5-дион (14) и 2-[2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил]изоиндол-1,3-дион (15), соответственно, а с 4-толуолсульфохлоридом – N-[2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил]-4-метилбензосульфамид (16).



Ar=C₆H₅ (5); n-C₆H₄OCH₃ (6); 4-i-ProC₆H₄ (7); 3,4-C₆H₃(OCH₃)₂ (8); 3,4-диоксометилбензол (9); n-Me₂NC₆H₄ (10); -CH=CHC₆H₅ (11); α-фурил (12).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "NICOLET AVATAR 330 FT-IR", спектры ЯМР ¹H – на приборе "Varian Mercury-300" в ДМСО-d₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС.

Этиловый эфир циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты (1) получен по методу (4).

Этиловый эфир циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил-4-изопропил)уксусной кислоты (2). К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученного из 29,2 г (1,2 моля) магниевых стружек и 151,3 г (1,23 моля) изопропилбромид, при кипении и перемешивании добавляют раствор 105 г

(0,47 моля) соединения **1** в 100-110 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 44°C, на следующий день охлаждают, подкисляют 20% HCl, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат и после отгонки растворителей получают 100,5 г сырого 80% соединения **2**.

(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрил (3). При нагревании растворяют 33,6 г (0,6 моля) гидроксида калия в 180 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 80,2 г (~0,3 моля) цианоэфира **2** и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 3,5 ч. Охлаждают, добавляют 180 мл воды, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат и после отгонки эфира перегоняют при пониженном давлении. Получают 100,5 г (80%) соединения **3** с т. кип. 108-112°C/ 3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2243 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.96 и 0.96 (оба д., по 3H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.19 и 1.25 (оба с, по 3H, 2 CH_3); 1.34 (м, 1H, H^{5a}); 1.39 и 1.61 (по оба д, 1H, $^2J = 14.2$, H^{3a} и H^{3b}); 1.49 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.9$, $^3J = 9.0$, $^3J = 6.1$); 1.70 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 2.49 и 2.59 (оба д, по 1H, CH_2CN , $^2J = 17.5$); 3.57-3.66 (м, 2H, OCH_2). Найдено, %: C 73.95; H 11.00; N 7.25; $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено, %: C 73.80; H 10.84; N 7.17.

2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламин (4). К охлажденному раствору 7,6 г (0,2 моля) LiAlH_4 в 100 мл сухого эфира по каплям прибавляют эфирный раствор 19,5 г (0,1 моля) нитрила **3**, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах $0 \pm 2^\circ\text{C}$. Перемешивание реакционной смеси продолжают еще 1 ч при той же температуре, затем охлаждают до -10°C (льдом и солью) и добавляют последовательно по каплям 7,5 мл воды, 7,5 мл 15% раствора NaOH и 22 мл воды. Реакционную массу фильтруют, неорганический осадок промывают эфиром, полученный эфирный раствор затем объединяют с органическим слоем фильтрата, сушат и остаток после выпаривания растворителя перегоняют в вакууме. Получают 18,3 г (92%) **4** с т.кип. 106(С/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3293, 3366 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.85 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.13 и 1.22 (оба с, по 3H, 2 CH_3); 1.21 (м, 1H, H^{5a}); 1.27 и 1.32 (оба д, по 1H и 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.42 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.4$, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.5$); 1.56 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.59 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$.); 2.58 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.53 (д. т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.0$, $^3J = 4.4$); 3.65 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.0$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.7$). Найдено, %: C 72.40; H 12.53; N 7.12; $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: C 72.31; H 12.64; N 7.03.

Синтез вторичных аминов 5-12. Смесь эквимольных количеств одного из ароматических альдегидов и амина **4** в бензоле кипятят 4 ч с ловушкой Дина-Старка до полного водоотделения. Удаляют бензол, остаток растворяют в метаноле (0,01 моля азометина (**A**) – 40 мл метанола) и при перемешивании и охлаждении водой добавляют порциями эквимольное количество NaBH_4 так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°C . Затем реакционную смесь перемешивают еще 1 ч при комнатной температуре, после отгонки метанола остаток подщела-

чивают 20% раствором NaOH, экстрагируют эфиром, сушат, отгоняют растворитель, оставшуюся массу перегоняют.

Бензил-(2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(амин (5)). Выход 70%, т.кип. 150(С/1,5 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.84 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.13 и 1.20 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.20 (м, 1H, H^{5a}); 1.26 и 1.32 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.1$); 1.43 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.6$); 1.60 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.66 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.15 (ш, 1H, NH); 2.53 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.53 (д.т, 1H, H^6 , $^2J = 12.1$, $^3J = 4.4$); 3.64 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.1$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.8$); 3.72 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 7.14-7.30 (м, 5H, Ar.). Найдено, %: C 79.00; H 10.91; N 4.9. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$. Вычислено, %: C 78.84; H 10.79; N 4.84.

(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(-4-метоксибензил) амин (6)). Выход 74%, т.кип. 180-183(С/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3440 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.84 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.12 и 1.20 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.20 (м, 1H, H^{5a}); 1.25 и 1.32 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.42 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 9.9$, $^3J = 4.4$); 1.59 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.64 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.15 (ш, 1H, NH); 2.50 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.52 (д. т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.1$, $^3J = 4.4$); 3.63 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.1$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.8$); 3.64 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 3.76 (с, 3H, OCH_3); 6.78 и 7.17 (м, 2H и 2H, Ar.). Найдено, % C 75.25; H 10.50; N 4.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2$. Вычислено, % C 75.19; H 10.41; N 4.38.

(4-Изопропоксибензил)-(2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(амин (7)). Выход 72%, т.кип. 170-172(С/1 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3325 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.84 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.12 и 1.19 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.25 (ш, 1H, NH); 1.30 (д, 6H, CH_3 O-i-Pr, $^3J = 6.0$); 1.22-1.35 (м, 3H, 3CH_2 и H^{5a}); 1.41 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.6$); 1.59 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.64 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.50 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.52 (д. т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.0$, $^3J = 4.4$); 3.63 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.0$, $^3J = 10.0$, $^3J = 3.0$); 3.62 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 4.51 (сп., 1H, CH O-i-Pr, $^3J = 6.0$); 6.74 и 7.14 (м, по 2H, Ar.). Найдено, %: C 76.14; H 10.60; N 4.12. $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 76.03; H 10.73; N 4.03.

(3,4-Диметоксибензил)-(2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(амин (8)). Выход 70%, т.кип. 187-190(С/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3440 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.85 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.13 и 1.21 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.21 (м, 1H, H^{5a}); 1.26 и 1.33 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.42 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.1$, $^3J = 4.6$); 1.60 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.66 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.35 (ш, 1H, NH); 2.50 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.53 (д. т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.1$, $^3J = 4.4$); 3.63 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 3.65 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.1$, $^3J = 10.0$, $^3J = 3.0$); 3.77 и 3.79 (оба с, по 3H, OCH_3); 6.75 и 6.88 (оба ш, 2H и 1H, C_6H_3). Найдено, %: C 72.10; H 9.88; N 3.90. $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 72.17; H 10.09; N 4.01.

Бензо(1,3)-диоксол-5-ил-метил-(2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метил(амин (9)). Выход 69%, т.кип. 185-187(С/1,5 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.85 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.13 и 1.21 (с, по 3H, 2 CH_3); 1.21 (м, 1H, H^{5a}); 1.26 и 1.33 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.1$); 1.41 (д, д, д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.5$, $^3J = 9.9$, $^3J = 4.5$); 1.45 (ш, 1H, NH); 1.60 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.65 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.50 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.53 и 3.65 (оба м, по 1H, H^{6a} и H^{6b}); 3.62 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 5.93 (с, 2H, OCH_2O); 6.68 и 6.72 (м, по 1H, $\text{H}^{5,6}$, Ar.); 6.82 (д, 1H, H^2 , Ar, $^4J = 1.5$). Найдено, %: С 72.16; Н 9.28; N 4.13. $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 72.04; Н 9.37; N 4.20.

4-((2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламино)метил(фенил(диметиламин (10)). Выход 73%, т.кип. 175-176(С/1 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3305 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.87 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.15 и 1.23 (оба с, по 3H, 2 CH_3); 1.23 (м, 1H, H^{5a}); 1.28 (ш, 1H, NH); 1.28 и 1.35 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.45 (д, д, д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.5$); 1.63 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.66 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.53 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.94 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.55 (д, т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.1$, $^3J = 4.3$); 3.61 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar.}$); 3.66 (д, д, д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.1$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.9$); 6.62 и 7.10 (м, по 2H, Ar.). Найдено, %: С 75.77; Н 10.81; N 8.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 75.85; Н 10.91; N 8.42.

(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(-(3-фенилаллил)амин (11). Выход 65%, т.кип. 195-197(С/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3325 (NH), 1601 (С = С). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.86 и 0.87 (д, по 3H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.14 и 1.24 (с, по 3H, 2 CH_3); 1.23 (м, 1H, H^{5a}); 1.28 и 1.28 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.44 (д, д, д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 9.9$, $^3J = 4.5$); 1.58-1.69 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.62 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.8$); 2.21 (ш, 1H, NH); 2.46-2.62 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.33 (д, д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $^3J = 6.0$, $^4J = 1.5$); 3.54 (д, т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.1$, $^3J = 4.5$); 3.66 (д, д, д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.1$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.8$); 6.23 (д, т, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $^3J = 15.9$, $^3J = 6.0$); 6.47 (д, т, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $^3J = 15.9$, $^4J = 1.5$); 7.15 и 7.23-7.33 (оба м, 1H и 4H, Ar). Найдено, %: С 80.10; Н 10.82; N 4.37. $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}$. Вычислено, %: С 79.00; Н 10.54; N 4.44.

(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(фуран-2-ил-метиламин (12). Выход 76%, т. кип. 135-137(С/1,5 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3317 (NH), 1600 (С = С). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.84 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.13 и 1.20 (с, по 3H, 2 CH_3); 1.19 (м, 1H, H^{5a}); 1.25 и 1.33 (д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.42 (д, д, д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.5$, $^3J = 10.1$, $^3J = 4.8$); 1.58-1.65 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.59 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.60 (ш, 1H, NH); 2.46-2.54 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.52 (д, т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.0$, $^3J = 4.4$); 3.64 (м, д, д, д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.0$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.7$); 3.67 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Fur.}$); 6.11 (д, д., 1H, H^3 , Fur, $^3J = 3.2$, $^4J = 0.8$); 6.27 (д, д., 1H, H^4 , Fur., $^3J = 3.2$, $^3J = 1.9$); 7.33 (д, д., 1H, H^5 , Fur., $^3J = 1.9$, $^4J = 0.8$). Найдено, %: С 73.18; Н 10.60; N 5.10. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 73.07; Н 10.46; N 5.01.

(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламин тиофен-2-карбоновой кислоты (13). К раствору 6,0 г (0,03 моля) амина **4** и 3,2 г (0,032 моля) триэтиламина в 90 мл абсолютного бензола прибавляют 4,4 г (0,03 моля) хлорангидрида тиофен-2-карбоновой кислоты. Смесь кипятят с обратными холодильником 4 ч, затем охлаждают, промывают водой, экстрагируют бензолом. Экстракт сушат и после отгонки бензола остаток перегоняют в вакууме. Выход 5,9 г (64%), т. кип. 235-240(С/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1670 (C = O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.87 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.15 и 1.23 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.23 (м, 1H, H^{5a}); 1.28 (ш, 1H, NH); 1.28 и 1.35 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.0$); 1.45 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.0$, $^3J = 4.5$); 1.63 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.66 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.53 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.55 (д. т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.1$, $^3J = 4.3$); 3.66 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.1$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.9$); 6.62 и 7.10 (м, по 2H, Ar.). Найдено, %: C 65.90; H 8.75; N 3.85. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 65.98; H 8.79; N 4.53.

1-(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(пирролидин-2,5-дион (14). Смесь 6,4 г (0,033 моля) амина **4** и 3,2 г (0,02 моля) янтарного ангидрида в 50 мл бензола кипятят 10 ч с ловушкой Дина-Старка до полного отделения воды. Далее бензол упаривают, из остатка перегонкой в вакууме выделяют 5,8 г (выход 65%) **14**, т. кип. 168-172(С/1 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1714 (C = O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.93 и 0.94 (оба д, по 3H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.14 и 1.25 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.25 (м, 1H, H^{5a}); 1.31 и 1.38 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.1$); 1.47 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.5$, $^3J = 10.6$, $^3J = 4.9$); 1.63 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.66 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J = 8.4$); 2.62 (с, 4H, CH_2CO); 3.29-3.46 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.50-3.69 (м, 2H, OCH_2). Найдено, %: C 68.18; H 9.56; N 5.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68.29; H 9.67; N 4.98.

2-(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(изоиндол-1,3-дион (15). Из 6,4 г (0,033 моля) амина **4** и 4,8 г (0,032 моля) фталевого ангидрида по описанной выше для продукта **14** методике получают 7,2 г (68%) **15**, т. кип. 200-205(С/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1610 (C = C аром.), 1718 (C = O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.96 и 0.98 (оба д, по 3H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.16 и 1.28 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.28 (м, 1H, H^{5a}); 1.37 и 1.41 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.2$); 1.50 (д.д.д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.4$, $^3J = 4.7$); 1.68 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.8$); 1.80 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J = 8.5$); 3.47-3.71 (м, 4H, NCH_2 и OCH_2); 3.52 (д. т, 1H, H^{6a} , $^2J = 12.0$, $^3J = 4.4$); 3.64 (д.д.д, 1H, H^{6b} , $^2J = 12.0$, $^3J = 10.0$, $^3J = 2.7$); 7.74-7.84 (м, 4H, Ar.). Найдено, %: C 73.03; H 8.37; N 4.17. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 72.92; H 8.26; N 4.25.

N-(2-(4-Изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этил(-4-метилбензолсульфонамид (16). Из 6,0 г (0,03 моля) амина **4**, 5,7 г (0,03 моля) *p*-толуолсульфохлорида и 3,0 г (0,03 моля) триэтиламина по описанной выше для соединения **13** методике получают 7,4 г (67%) **16**, т. кип. 213-215°C/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3210 (NH), 1593, (C=C аром.). Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д., Гц: 0.77 (д, 6H, CH_3 i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.08 и 1.11 (оба с, по 3H, 2CH_3); 1.10 (м, 1H, H^{5a}); 1.14 и 1.25 (оба д, по 1H, H^{3a} и H^{3b} , $^2J = 14.2$); 1.36 (д,д,д, 1H, H^{5b} , $^2J = 13.6$, $^3J = 10.2$, $^3J = 5.0$); 1.46 (сп., 1H, CH i-Pr, $^3J = 6.9$); 1.62 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.43 (с, 3H, CH_3); 2.70 (м, 2H, NCH_2); 3.41-3.59 (м, 2H, OCH_2); 7.24 (т, 1H, NH , $^3J = 5.7$); 7.29 и 7.66 (м, по 2H, Ar.). Найдено, %: С 64.64; Н 8.97; N 4.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$. Выхислено %: С 64.55; Н 8.84; N 3.96.

2-(4-ԻՍՈՊՐՈՊԻԼ-2,2-ԴԻՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱԿԻՊՐՈՊԻՐԱՆ-4-ԻԼ)ԷԹԻԼԱՄԻՆԻ ՄԻՆԹԵՐԱԿ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Հ. Լ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ

Ցիան(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլիդեն)քացախաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությունը իզոպրոպիլ մագնեզիումի բրոմիդի հետ բերել է ցիան(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ-4-իզոպրոպիլ)քացախաթթվի էթիլ էսթերի ստացմանը, որի դեկարբոքսիլացումից առաջացել է համապատասխան նիտրիլը: Վերջինիս LiAlH_4 -ով վերականգնման արդյունքում ստացվել է 2-(4-իզոպրոպիլ-2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)էթիլամինը: Ստացված ամինի փոխազդեցությամբ արոմատիկ ալդեհիդների հետ սինթեզվել են ազոմեթիններ, որոնց փոխազդեցությունը NaBH_4 -ի հետ բերել է երկրորդային ամինների առաջացմանը:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 2-(4-ISOPROPYL-2,2-DIMETHYLTETRAHYDROPYRAN-4-YL)ETHYLAMINE

H. L. NAZARYAN

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

Interaction between ethyl ester of cyano(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yliden)acetic acid and isopropylmagnesium bromide gave the ethyl ester of cyano(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl-4-isopropyl)acetic acid, which then was decarboxylated to the corresponding nitrile. After LAH reduction of the latter, 2-(4-isopropyl-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)ethylamine was obtained. By interaction of the amine with aromatic aldehydes some azomethynes were synthesized, which then were reduced to secondary amines.

ЛИТЕРАТУРА

- (1) US Pat. 6.071.970, 2000.
- (2) US Pat. 6.017.965, 2000.
- (3) EP 0831799 B1, 1996.
- (4) Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. // ЖОрХ, 2011, т. 47, №1, с.116.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

ХИМИЯ ПОЛИМЕРОВ

УДК 541(127+64):547.39

**ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНЫЕ СВЕРХПРОВОДНИКИ
С ПОЛИМЕРНЫМИ СВЯЗУЮЩИМИ И ИХ СВОЙСТВА**

А. О. ТОНОЯН, Е. Г. КАЗАНЧЯН, А. С. АВЕТИСЯН и С. П. ДАВТЯН

Государственный инженерный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул. Теряна, 105
E-mail: atonoyan@mail.ru, davtyans@seua.am

Поступило 8 XI 2012

Проведен анализ работ по синтезу и свойствам сверхпроводящих полимер-керамических интеркалированных нанокompозитов, полученных различными способами (прессование, изотермическая и фронтальная полимеризации и др.), со связующими из полиметилметакрилата, полиолефинов, натурального каучука и др., содержащими различные количества добавок $YBa_2Cu_3O_{7-x}$. Независимо от размера зерен керамики увеличение их количества приводит к увеличению модуля, прочности на разрыв и уменьшению деформируемости образцов. Сверхпроводящие термохимические, физико-механические и динамические механические свойства образцов исследованы.

На основе анализа литературных и собственных данных показано, что интеркаляция полимерных макромолекул или их фрагментов в межслоевое пространство зерен керамик на 1-3 градуса увеличивает критическую температуру перехода в сверхпроводящее состояние. То есть интеркаляция фрагментов макромолекул полиэтилена или полипропилена в межслоевое пространство зерен керамики $YBa_2Cu_3O_{7-x}$ приводит к формированию (не характерных для полиолефиновых связующих) ламинарных структур.

Рис. 16, табл. 10, библиографических ссылок 79.

Интерес к сверхпроводящим полимер-керамическим нанокompозитам связан с тем, что после открытия Беднорцем и Мюллером [1,2] явления высокотемпературной сверхпроводимости широко развернулись работы по исследованию технологических аспектов получения и формирования сверхпроводящих изделий различной геометрии с металлическими [3-12] и полимерными [13-34] связующими. При этом малая длина

когерентности, анизотропность сверхтока, резкая зависимость сверхпроводящего состояния от содержания кислорода, деградация поверхности зерен СП керамики под воздействием окружающей среды создают ряд существенных трудностей в этом направлении. Поэтому исследование и создание сверхпроводящих, токонесущих длинномерных изделий из оксидных керамики требуют знания фазового равновесия, структуры фаз, валентного состояния элементов керамики и глубокого понимания тех химических и физических явлений, которые могут иметь место при взаимодействии керамики со связующими неорганической или органической природы. Подобное положение дел, в первую очередь, связано с нетривиальным взаимодействием отдельных элементов и фрагментов (особенно в случае полимерного связующего) с поверхностью зерен керамики и возможной интеркаляцией этих элементов в слоистую структуру керамики.

В работах [3-12] для получения токонесущих высокотемпературных сверхпроводящих изделий в качестве металлического связующего использовано серебро [3, 9,11,12]. Показано [9,11], что имеет место достаточно быстрая миграция молекул серебра, находящегося на поверхности пор зерен керамики. Сегрегация по границе зерен СП-керамики наблюдалась также и для связующих, содержащих Mo, Zr, Sr [7]

В литературе, как уже было отмечено, описаны также полимер-керамические композиты с использованием в качестве связующих как термопластов [14, 17-49], так и реактопластов [16]. В работе [14] формование конечных изделий проводится выжиганием полимерного связующего. При этом выжигание органической части композита, как правило, приводит к необратимому расходованию кислорода керамики и аморфизации последней вследствие искажения орторомбической СП фазы. Этим фактором можно объяснить потерю СП свойств в формованных выжиганием изделиях и возникшую необходимость проведения полного цикла их восстановления.

Методы определения физико-механических, теплофизических, термохимических, динамических-механических, сверхпроводящих и других свойств полимерных нанокомпозитов подробно описаны в работах [21-43].

Изучение влияния типа полимерного связующего и добавок антиоксиданта на сверхпроводящие свойства полимер-керамических нанокомпозитов при температуре 200°С и времени формования 30 мин (охлаждение пресс-формы произвольное) показало [30-34,37], что полученные образцы, независимо от химического состава полимерной матрицы, не обладают сверхпроводящими свойствами [30-34,37] (эффект Мейснера в них не обнаружен). Отсутствие сверхпроводящих свойств, возможно, связано с удалением кислорода из сверхпроводящей орторомбической фазы керамики в процессе формования при температуре 200°С. Осво-

бодившийся кислород может участвовать в необратимых реакциях термоокислительной деструкции полимерной матрицы. Однако представляется маловероятным, что это та часть кислорода, которая десорбируется и диффундирует в полимерную фазу из ядер зерен керамики. По-видимому, с полимерной фазой реагирует свободный кислород, дислоцированный на поверхности зерен оксидной керамики. Косвенным подтверждением подобного предположения являются результаты по восстановлению сверхпроводящих свойств нанокompозитов лишь после обработки их в токе сухого кислорода при температурах α -перехода полимерных связующих (табл. 1).

Более весомым доказательством сделанного предположения являются результаты экспериментов [31,33,37-43] с введением в исходную смесь нанокompозита антиоксиданта.

Известно [44,45], что добавки антиоксидантов в полимерную матрицу существенно снижают скорость окислительной деструкции в полимерах.

Таблица 1

СП свойства полимер-керамических нанокompозитов на основе керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ ($t_{\text{прессов}}=200^\circ\text{C}$, $\tau_{\text{прессов.}}=30$ мин)

Состав нанокompозитов	Весовое соотношение керамики и связующего	T_c , К	T_k , К	Примечания
СВПЭ+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	80 : 20	96	84	получен после стадии восстановления
	85 : 15	96	84	
	85 : 15	96	84	
РПЭ+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	80 : 20	94	80	—"
Ф-40+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	75 : 25	96	77	—"
ПБ+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	80 : 20	96	83	—"
ПВИФ+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	85 : 15	90	75	—"
ПФ+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	80 : 20	88	76	—"
СВПЭ+ирганакс+ $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	80 : 20	96	89	получен без стадии восстановления
РПЭ+ ирганакс + $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	80 : 20	94	85	— " —
ПВС+ ирганакс + $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	85 : 15	90	80	— " —

В связи с этим можно предположить, что введение малых количеств (0,5 масс.% от связующего) антиоксиданта в полимер-керамический нанокompозит снижает скорость окислительной реакции и тем самым затормаживает расходование кислорода с поверхности зерен керамики.

Действительно, как видно из данных табл. 1, нанокompозиты с малым содержанием антиоксиданта сразу же после формования без стадии восстановления приобретают сверхпроводящие свойства.

Как следует из данных табл. 1, восстановление сверхпроводящих свойств полимер-керамических нанокомпозитов обработкой их током сухого кислорода приводит к тому, что T_c остается практически такой же, как и у исходной керамики, тогда как конец перехода изменяется. Более широкий температурный интервал перехода, по всей вероятности, связан с неоднородным распределением кислорода, дислоцированного на поверхности зерен керамики после стадии восстановления.

Типичная кривая сверхпроводящего перехода полимер-керамического нанокомпозита после стадии восстановления представлена на рис. 1.

Сравнение сверхпроводящих свойств полимер-керамических нанокомпозитов с различными связующими показывает что, как начало, так и конец перехода существенно зависят от природы и химического состава полимерного связующего.

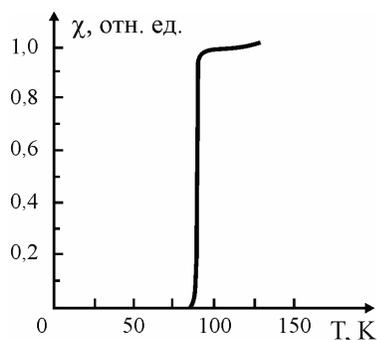


Рис. 1. СП переход для полимер-керамического нанокомпозита СВПЭ + $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$. Массовое соотношение керамики и связующего 80:20, температура прессования 200°C .

Из данных табл. 1 видно, что для сверхпроводящих полимер-керамических нанокомпозитов наблюдается увеличение критической температуры сверхпроводящего перехода на 1-3 К, за исключением материалов, полученных на основе ПВС и полиформальдегида. Подобное увеличение значения T_c предположительно можно объяснить физическим взаимодействием отдельных фрагментов макромолекул связующего с поверхностью керамики вплоть до интеркалирования [38-43] этих элементов в межслоевое пространство зерен керамики или «заякоривания» их на свободных от кислорода позициях. В пользу возможного взаимодействия отдельных химических элементов (или же групп) полимерных цепей с поверхностью керамики может свидетельствовать наблюдаемое на 5 К снижение T_c для нанокомпозита с ПВС связующим. В данном случае группы ОН, подобно воде [46], спиртам [47] или слабым кислотам [48], вступают в химические реакции, искажают орторомбическую фазу в приповерхностных слоях зерен керамики, тем самым уменьшая критическую температуру сверхпроводящего перехода.

Сильное уменьшение значения величины T_c для нанокомпозита с полиформальдегидным связующим может быть объяснено повышенной склонностью полиформальдегида к окислительной термодеструкции,

приводящей к увеличению расхода кислорода керамики. Более того, уже при относительно невысоких температурах [49] термодеструкция полиформальдегида сопровождается реакцией деполимеризации с выделением газообразного формальдегида, который в свою очередь может негативно сказаться на сверхпроводящих характеристиках нанокompозита. Однако более строгое обоснование сделанных предположений потребовало дополнительных, более детальных исследований [38-42], связанных с изучением влияния не только природы полимерного связующего, но и условий формирования изделий на сверхпроводящие характеристики материалов.

О влиянии процессов термоокислительной деструкции на сверхпроводящие свойства полимер-керамических нанокompозитов. Исследование оксидной керамики $YBa_2Cu_3O_{6,97}$ методом дериватографического анализа (табл. 2 и рис. 2, 3) показывает, что использованная СП керамика до температур $300^\circ C$ стабильна, т.е. на кривых термогравиметрии (ТГ) и дифференциального термического анализа (ДТА) не наблюдается отклонений и экстремумов.

Таблица 2

Термостабильность полимерных связующих и сверхпроводящих полимер-керамических нанокompозитов на их основе
($t_{\text{прессов}} = 130^\circ C$, $\tau_{\text{прессов}} = 4 \text{ мин}$)

Тип связующего	Содержание связующего, масс%	Тип антиоксиданта, 5 масс. % от связующего	Темп. начала термоокисл. деструкции, $^\circ C$	Потеря массы при $300^\circ C$, % от пол. связующего	Примечания
СВПЭ	100		195	2,3	Использована керамика с пониженным кислородным индексом
	10		185	~33,0	
	15		190	~21,0	
	20		195	~20,0	
ПММА	100		170	21,0	Использована стандартная керамика $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$
	15	НГ-2246	155	33,0	
	15		235	21,0	
СПЛ Ст-ММА (60:40 мол.%)	100		165	20	— ” —
	15	НГ-2246	125		— ” —
	15		220	~5	— ” —

Анализ дериватограмм ненаполненного СВПЭ (рис. 2) и нанокompозита на его основе (рис. 3) позволяет сделать вывод [30-33,36,41], что экзотермические пики на кривых ДТА в интервале $150-195^\circ C$ обусловлены, вероятно, окислением матрицы при этих температурах.

Дополнительным свидетельством сказанного является заметный прирост массы образцов на кривых ТГ (рис. 2 и 3, кр. 1). При этом температура начала окисления СВПЭ в нанокompозитах на 10-15°С ниже (рис. 3), чем с ненаполненным полимером. Как видно из рис. 2 и 3 при температурах 185-195°С начинается процесс термоокислительной деструкции нанокompозита, сопровождающийся потерей массы образцов.

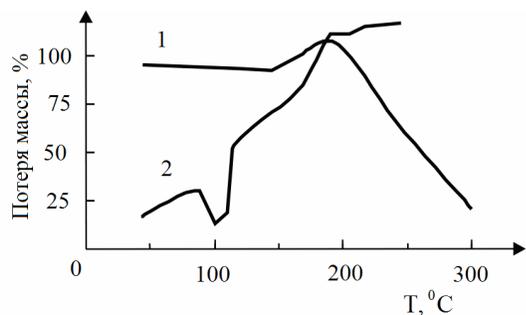


Рис. 2. Потеря массы (% от начальной массы полимера) (1) и кривая ДТА (2), полученная при термоокислительной деструкции СВПЭ. Скорость повышения температуры 3,2 град·мин⁻¹.

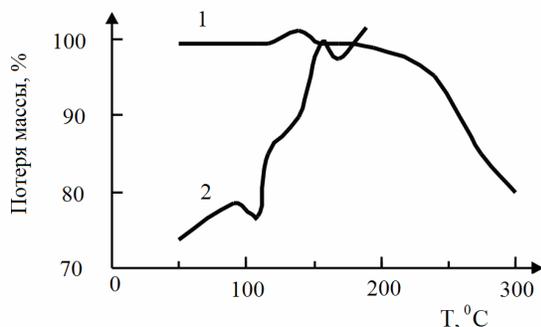


Рис. 3. Потеря массы (% от начальной массы связующего) (1) и кривая ДТА (2) для нанокompозита со связующим из СВПЭ. СВПЭ:Y₁Va₂Cu₃O_{6,97} = 20:80 (масс. %). Скорость повышения температуры 3,2 град·мин⁻¹.

Это означает, что формирование нанокompозита с применением в качестве полимерного связующего СВПЭ при 200°С сопровождается термоокислительной деструкцией связующего. Менее термостабильны полимер-керамические нанокompозиты на основе ПММА и ПС с керамикой Y₁Va₂Cu₃O_{6,97}. Введение СП керамики в полимерную матрицу (степень наполнения 85 масс.%) снижает температуру начала термоокислительной деструкции ПММА с 170 до 155°С. Добавка же НГ-2246 в качестве антиоксиданта в подобный нанокompозит значительно снижает скорость термоокислительных процессов, протекающих в матрице, тем самым повышая температуру начала разложения связующего до 235°С. Приведенные данные, по мнению авторов [32-34], полностью подтверждают сделанные предположения и коррелируются с закономерностями, полученными при исследовании СП характеристик полимер-керамических нанокompозитов со связующими из ПММ и ПС.

Антиоксидант НГ-2246 для нанокompозита, полученного на основе связующего сополимеров стирола с метилметакрилатом (табл. 2), столь

же эффективен, как и для нанокompозита с полиметилметакрилатовым связующим (табл. 2).

Таким образом, все наблюдаемые факты (табл. 2) можно объяснить конкурирующим действием двух параллельно протекающих процессов:

- взаимодействие отдельных элементов или фрагментов макромолекул полимерного связующего с поверхностью зерен керамики вплоть до их интеркалирования в межслоевое пространство керамики;
- термоокислительная деструкция полимерной матрицы. При этом факторы, влияющие как на интенсификацию взаимодействия элементов макромолекул связующего с поверхностью керамики (гибкость и состав макроцепей, повышение температуры и др.), так и на понижение скорости термоокислительной деструкции (уменьшение температуры прессования, введение в композицию антиоксидантов), способствуют улучшению или же, в крайнем случае, сохранению в нанокompозитах критических параметров перехода керамики в СП состояние.

Подытоживая представленный материал, можно сделать некоторые выводы. Формование изделий СП полимер-керамических нанокompозитов при температурах, соответствующих термостабильному состоянию полимерного связующего, как правило, приводит к получению материалов с критическими параметрами перехода в СП состояние, характерными для исходной керамики. Некоторое повышение T_c (на 1-3°C) СП нанокompозитов в случае использования в качестве связующих акриловых и виниловых гомо- и сополимеров обусловлено взаимодействием фрагментов макромолекул связующего с поверхностью зерен керамики и, как уже было отмечено, с их интеркалированием в межслоевое пространство керамики.

Уширение интервала СП перехода, т.е. увеличение величины ΔT для СП полимер-керамических нанокompозитов, сформированных при повышенных температурах (160°C и выше), обусловлено термоокислительной деструкцией полимерного связующего. Поскольку температура начала разложения связующего зависит от ее химического строения, то, по всей вероятности, для различных СП нанокompозитов изменения величин ΔT должны быть различными. Можно полагать, что сама СП керамика способствует термоокислительной деструкции полимерного связующего, возможно, за счет участия в этих процессах кислорода керамики. При этом, как уже было отмечено, более вероятным представляется то, что в необратимую реакцию термоокислительной деструкции полимерного связующего вступает свободный кислород, дислоцированный на поверхности зерен оксидной керамики. Косвенным подтверждением этого предположения может служить то, что разность параметров элементарной ячейки керамики либо не изменяется, либо изменяется

незначительно от температуры прессования смесей (в пределах от 130 до 200°C).

Эффект добавок антиоксидантов, по-видимому, связан с существенным снижением скорости окислительных процессов, протекающих в полимерном связующем, и соответственно с замедлением расхода кислорода, дислоцированного в приповерхностных слоях зерен керамики.

Полимеризация метилметакрилата в присутствии керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$. Для нанокompозитов, полученных полимеризацией метилметакрилата (ММА), в спрессованных образцах керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ измерение СП характеристик показало [30-33,36,37], что на всех образцах наблюдается эффект Мейснера без последующей восстановительной стадии. Характер перехода в СП состояние для нанокompозитов с полиметилметакрилатным связующим, полученным полимеризационным наполнением, приведен на рис. 4.

Неожиданные результаты были получены авторами [30-33, 36,39] при исследовании влияния оксидной керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ на кинетику полимеризации ММА в присутствии и в отсутствие инициатора азоизобутиронитрила (АИБН). Оказалось, что при больших степенях наполнения ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$: ММА = 90:10, 85:15 масс. %) в присутствии АИБН в течение длительного времени (порядка 4-5 ч) полимеризация не идет, тогда как в отсутствие инициатора полимеризация завершается достаточно быстро.

Для выяснения причин подобных аномалий было специально исследовано влияние различных количеств керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ на кинетику полимеризации ММА в присутствии и в отсутствие АИБН. Серия кинетических кривых по влиянию керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$ на скорость полимеризации ММА в присутствии и в отсутствие АИБН представлена на рис. 5 и 6 а, соответственно.

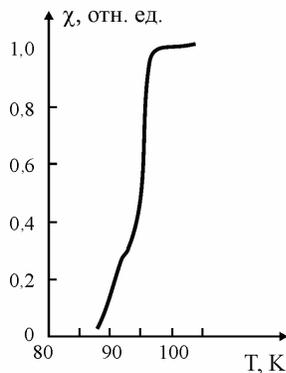


Рис. 4. Кривая перехода в СП состояние для нанокompозита, полученного полимеризацией спрессованных образцов керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$, пропитанной ММА. Соотношение керамика: связующее = 88:12 масс %.

Из кинетической кр. 1 рис. 5 видно, что в отсутствие керамики кинетика иницированной полимеризации ММА имеет общепринятый характер. Предельное тепловыделение равно примерно 130 кал/г, что соот-

ветствует тепловому эффекту полимеризации ММА. Добавки оксидной керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ уменьшают не только скорость полимеризации, но и предельную глубину превращения (рис. 5, кр. 2-4).

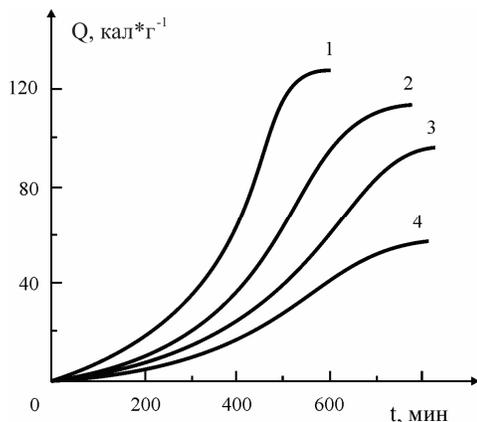


Рис. 5. Влияние количества керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ на кинетику полимеризации ММА при температуре $60^{\circ}C$ под действием $3 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot л $^{-1}$ АИБН. Количество керамики (γ): 0 (1); 0,1(2); 0,2(3); 0,4(4).

Противоположная картина наблюдается при полимеризации ММА без добавок инициатора. Здесь, как видно из рис. 6 а, имеет место увеличение скорости полимеризации с достаточно необычной кинетикой превращения.

Добавки керамики в данном случае приводят к сильному увеличению скорости полимеризации на начальных участках процесса и уменьшению интенсивности проявления гель-эффекта на поздних стадиях превращения.

Указанные аномалии усиливаются с увеличением количества керамики, добавленной в исходную реакционную смесь.

Наблюдаемый характер кинетики полимеризации метилметакрилата можно объяснить, предполагая специфическое взаимодействие керамики как с мономером, так и с инициатором. Известно [50-53], что для многих химических реакций перовскиты типа $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$ обладают каталитическими свойствами, поэтому можно представить, что отдельные локальные участки поверхности зерен керамики могут взаимодействовать с ММА и АИБН.

При этом, если скорость взаимодействия керамики с инициатором намного выше, чем с мономером, то часть инициатора, взаимодействуя с активными участками поверхности зерен керамики ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$), полностью заполняет их, исключая возможность взаимодействия с ММА. Таким образом, часть инициатора "блокируется" поверхностью керамики и не принимает участия в реакции иницирования. Поэтому увеличение количества добавленной керамики приводит к возрастанию доли "блокированного" инициатора и, следовательно, к уменьшению скорости полимеризации (рис. 5, кр. 2-4).

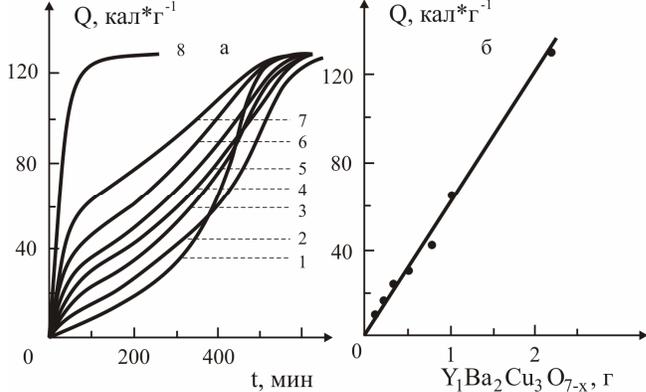


Рис. 6. Кинетика полимеризации ММА в присутствии различных количеств керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ при температуре $60^{\circ}C$ без инициатора (а) и зависимость Q от количества керамики (б). Количество керамики (г): 0(1); 0,1(2); 0,2(3); 0,3(4); 0,5(5); 0,7(6); 1(7); 3,8(8).

Что касается кинетики полимеризации, полученной в отсутствие АИБН, то здесь, по всей видимости, мономер, взаимодействуя с активными локальными участками поверхности зерен керамики, приводит к образованию первичных активных центров полимеризации, которые остаются закрепленными [54] на твердой поверхности $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$. В этом случае, очевидно, трудно оперировать классическими представлениями механизмов роста и обрыва цепей при радикальной полимеризации виниловых мономеров, т. к. неподвижность реакционноспособных концов макромолекул исключает возможность бимолекулярной гибели цепей. Именно этим и может быть объяснено сильное увеличение скорости полимеризации на начальных быстрых участках реакции. Что касается механизма роста цепей, то здесь мономер, подступая к закрепленному активному центру, вступает в реакцию. Очевидно, что увеличение длины макромолекул в конечном итоге приводит к постепенному замуравыванию этих центров, следовательно, к уменьшению доступности мономера к активным центрам. Реакция роста цепей на поверхности керамики в конечном итоге переходит в диффузионную область, поэтому скорость полимеризации падает. Интересно отметить, что глубина превращения, достигаемая на первом участке кинетических кривых, линейно зависит от количества добавляемой керамики (рис.6 б). Исходя из данных рис. 6 б, было оценено количество керамики, которое обеспечивало бы полное превращение мономера в полимер на участке с высокой скоростью полимеризации. Как и следовало ожидать (рис. 6 а, кр.8), добавка 90масс.% керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$ обеспечивает полное завершение полимеризации на закрепленных к поверхности керамики активных центрах [24-28,39,42].

Второй участок кинетических кривых 2-7 (рис.6 а), где наблюдается резкое падение скорости полимеризации и ее постепенное повышение, связан с полимеризацией не на поверхности керамики, а в объеме мономера, т.е. по достижении определенных размеров свернутая вокруг

активного растущего центра полимерная шубка частично десорбируется от поверхности керамики, «обнажая» свой активный конец цепи. По мере накопления (в объеме мономера) подобных «обнаженных» концов наблюдается ускорение гомогенной полимеризации, вплоть до полного израсходования мономера. Отметим также, что скорость бимолекулярной гибели цепей в объеме низкая из-за малой подвижности «обнаженных» и свернутых макромолекул. Очевидно, что при подобном механизме инициирования и роста цепей увеличение количества добавляемой керамики должно привести к возрастанию глубины превращения на первом участке, где наблюдаются высокие скорости полимеризации, и уменьшению последней на втором, что и имеет место (рис. 6 а, кр. 2-8).

Если образующиеся и закрепленные на поверхности зерен СП керамики активные центры полимеризации радикального типа, то механизм и топохимия процесса представляются несколько иными.

Инициирование полимеризации (в отсутствие АИБН) начинается с поверхности керамики и при очень высоких содержаниях наполнителя в реакционной смеси (90 масс. %). Процесс полимеризации характеризуется высокой скоростью и, по-видимому, практически локализован на межфазной границе керамика-мономер.

Известно, что фиксация концов макромолекул на поверхности наполнителя приводит к резкому снижению их подвижности и соответственно изменению кинетических параметров полимеризации, в частности, к значительному уменьшению константы скорости бимолекулярного обрыва цепи, что и является основной причиной высокой скорости процесса.

С уменьшением количества керамики в реакционной смеси на кинетических кривых полимеризации появляется второй участок, свидетельствующий об уменьшении скорости процесса. Вероятно, это обусловлено тем, что по мере накопления привитого к поверхности керамики полимера затрудняется доступ молекул мономера к активным центрам полимеризации, т.е. происходит их окклюдирование (замуровывание) образующимися макромолекулами, и скорость роста цепи также начинает контролироваться диффузией.

Кроме того, при определенных содержаниях ММА (выше 20-25 масс. %), по-видимому, все более заметными становятся вклад в кинетику процесса перехода радикалов с поверхности наполнителя в объем мономера (за счет реакции передачи цепи на мономер) и инициированной ими гомогенной полимеризации мономера (аналогично обычной блочной полимеризации). При этом можно предположить, что скорость блочной полимеризации должна быть ниже, чем на начальной стадии привитой полимеризации, т. к. диффузионные ограничения, накладываемые поверхностью наполнителя, менее ярко выражены.

Хотя представленные качественные модели механизма и топохимии ММА на поверхности СП-керамики удовлетворительно объясняют наблюдаемые закономерности, однако, как отмечают авторы [37,39,42], этот вопрос остается открытым.

Получение сверхпроводящих полимер-керамических нанокомпозитов в условиях фронтальной полимеризации Mn-, Co-, Zn-, Ni – содержащих металлокомплексных мономеров в присутствии $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$. Одной из тенденций поиска новых СП керамических составов с целью повышения критической температуры СП перехода является замещение (допирование) тех или иных атомов в кристаллической решетке керамики. Поэтому можно предположить, что возможным направлением регулирования как критической температуры перехода в СП состояние, так и ее ширины является использование в качестве связующих металлокомплексных полимеров. С этой целью Mn-, Co-, Zn-, Ni-содержащие металломономеры полимеризовывались во фронтальном режиме в присутствии разных количеств керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$. Оказалось, что добавки малых количеств керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6.97}$ приводят к тому, что фронтальные режимы, распространяющиеся вертикально сверху вниз до температур 100°C , не наблюдаются при массовых соотношениях керамика:металлономер $\leq 80:20$. В то же время формирование фронтальных режимов распространения тепловых волн наблюдается при комнатных температурах, когда волна инициируется снизу и фронт распространяется вертикально снизу вверх при различных соотношениях керамики к металлономеру.

Подобная ситуация объяснена газовыделением в ходе фронтальной полимеризации и ингибирующим действием некоторых компонентов выделившихся газов на процесс полимеризации [38]. Именно в условиях распространения тепловых волн снизу вверх был получен ряд полимер-керамических нанокомпозитов.

Результаты исследования СП и физико-механических свойств Mn-, Co-, Zn-, Ni-содержащих полимер-керамических нанокомпозитов представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Сверхпроводящие и физико-механические характеристики
Mn-, Co-, Zn- и Ni-содержащих полимер-керамических нанокомпозитов**

Состав нанокомпозитов				Природа металла	Время прессования, мин	T_c , К	ΔT , К	σ , МПа	E , $\times 10^{-3}$ МПа	ε , %
$Y_1Ba_2Cu_3O_{6,98}$		Металло-комплексный мономер								
z	масс. %	z	масс. %							
0,293	43	0,388	57	Mn	10	95	8	–	–	–
0,396	50	0,396	50	Mn	5	94	9	–	–	–
0,90	70	0,29	30	Mn	5	94	10	15	4,55	3
0,518	73	0,196	27	Mn	5	93	8	–	–	–
0,416	67	0,209	33	Mn	10	94	11	–	–	–
0,552	78	0,156	22	Mn	5	95	10	–	–	–
0,325	51	0,318	49	Co	5	93	10	–	–	–
0,432	60	0,283	40	Co	5	92	8	–	2,40	–
0,503	70	0,228	30	Co	2	92	8	17	4,2	5
0,90	70	0,390	30	Zn	5	95	10	15	–	4
0,416	67	0,209	33	Zn	10	94	11	–	3,10	–
0,552	78	0,156	22	Zn	5	95	10	–	–	–
0,486	70	0,208	30	Ni	5	95	8	14	–	2

Из данных табл. 3 видно, что начало СП перехода, по сравнению с исходной керамикой $T_c = 92$ К, $T_k=78$ К, сдвигается в сторону высоких температур, величина T_c – на 1-3°, а T_k – более, чем на 5° К.

Из литературы известно [55], что до перехода в СП состояние высокотемпературная сверхпроводящая керамика $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$ претерпевает антиферромагнитный переход, т. е. переход в состояние спинового стекла. Более того, предполагается, что антиферромагнитная и ВТСП фазы сосуществуют.

Поскольку Mn, Co, Zn, Ni являются антиферромагнитными металлами, можно было ожидать, что интеркалирование фрагментов металлополимера в межслоевое пространство зерен керамики может еще больше увеличить величину T_c по сравнению со связующими, в которых не содержатся металлы переходного ряда. Однако полученные результаты показывают, что наличие в полимерном связующем указанных металлов практически не влияют на СП свойства полимер-керамических нанокомпозитов.

Увеличение величины T_c на 1-3°, как это было показано в предыдущих параграфах, наблюдается и в нанокомпозитах с различными связующими, в которых не содержатся металлы переходного ряда.

Физико-механические свойства сверхпроводящих полимер-керамических нанокомпозитов. Известно [56], что наполнение полимеров жесткими дисперсными частицами, как правило, приводит к улучшению ряда эксплуатационных свойств нанокомпозитов (жесткость, работа разрушения, ударная прочность, теплостойкость и др.), что, в основном, связывается с формированием особого межфазного слоя между наполнителем и полимерным связующим.

Наличие у перовскитных высокотемпературных сверхпроводящих керамик ряда специфических свойств (слоистая структура, развитая поверхность зерен керамики, каталитические свойства, свободный кислород, дислоцированный на поверхности зерен керамики и т.д.), по сравнению с обычными дисперсными наполнителями, должно иметь своеобразное воздействие не только на формирование поверхности раздела фаз и, следовательно, на физико-механические свойства, но и на СП свойства полимер-керамических нанокомпозитов.

Определение физико-механических свойств СП полимер-керамических нанокомпозитов представляет интерес не только при комнатных, но и при низких и, особенно, при температурах ниже критической температуры перехода в СП состояние. Поэтому значения предельной прочности на разрыв (σ), модуля упругости (E) и удлинения (ϵ) для СП полимер-керамических нанокомпозитов были определены [31-43] при комнатных температурах, а со связующим из сверхвысокомолекулярного полиэтилена – при температурах, близких к α -переходу (193 К) полимерной матрицы, и при криогенных температурах. Величины σ , E и ϵ при комнатной температуре и температуре 76 К определялись при растяжении [38,40-43] образцов, а при 193 К – в условиях сжатия. В последнем случае варьировалось соотношение керамики и связующего в нанокомпозитах.

Значения σ , E и ϵ представлены в табл. 4.

Сравнение прочностных показателей для разных связующих показывает, что наибольшие разрывная прочность и модуль упругости при практически одинаковых степенях наполнения обеспечиваются для связующих на основе поливинилового спирта и сополимера этилена с тетрафторэтиленом.

Необходимо отметить, что при низких температурах эксплуатации полимерных материалов и наполненных систем прочность и модуль упругости растут, а деформируемость резко уменьшается. При этом критерием работоспособности полимерных материалов, особенно при низких температурах, является их способность к деформации. Поэтому измерения физико-механических свойств при низких температурах проводились на нанокомпозитах на основе связующего из СВПЭ. Измерения прочности на сжатие нанокомпозитов на основе СВПЭ, проведенные при 193 К, показали, что у материалов, содержащих 90, 85 и 80

масс.% керамики, данный показатель составляет 34, 61 и 60 МПа, соответственно.

Таблица 4

Физико-механические свойства сверхпроводящих полимер-керамических нанокompозитов

Состав нанокompозитов	Весовое соотношение керамики и связующего	Способ деформации	Температура, К	σ , кг/мм ²	E, кг/мм ²	ϵ , %
СВПЭ+ Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6,92}	80:20 85:15	растяжение	300 77	3,0 10	10,0 —	10,0 0,1
ПЭВД+ Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6,92}	80:20	—	300	1,5	7,5...8,0	9,0...10
Ф-40+ Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6,92}	75:25	—	300	3,2	15,0	7,2
ПБ+ Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6,92}	80:20	—	300	2,8	10...11	8,3
ПВС+ирганокс+ Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6,92}	85:20	—	300	3,4	13	7,5

Представляет также интерес сравнение разрывных свойств при комнатной и криогенной температурах. Типичные диаграммы растяжения для композиции Y₁Ba₂Cu₃O_{6,97} с СВПЭ приведены на рис. 7 а и б.

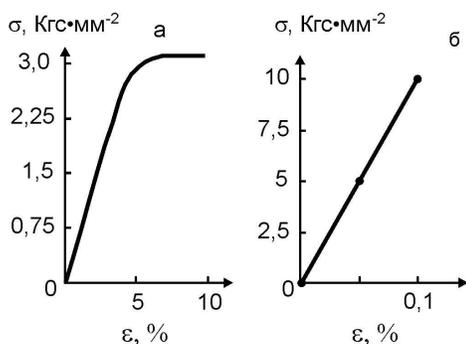


Рис. 7. Зависимость предельной прочности от удлинения для нанокompозитов со связующим из СВПЭ. Состав нанокompозита: Y₁Ba₂Cu₃O_{6,97} : СВПЭ=90:10. Температура испытания : 300 К (а) и 77 К (б).

Из рисунка следует, что при одинаковом наполнении при комнатных температурах образцы имеют область высокой эластичности (рис. 7 а), тогда как растяжение образцов при 77 К приводит к хрупкому разрушению в области гуковской деформации, где удлинение СП полимер-керамических нанокompозитов составляет 0,1 %.

Влияние гранулометрического состава и степени наполнения на физико-механические и сверхпроводящие свойства полимер-керамических нанокompозитов. Для понимания процесса формирования свойств наполненных полимерных материалов важно исследование их прочностных характеристик в зависимости от среднего размера частиц, природы наполните-

ля и связующего. Необходимо отметить, что вопрос о неизменности свойств полимерного связующего является спорным, если оно имеет трехмерную сетчатую структуру. Тем не менее, в работах [57,58] качественно показано влияние размера частиц наполнителя, а также природы связующего на формирование физико-механических свойств получаемого нанокompозита.

Рассмотрим результаты исследований [31,36,37,40] по влиянию размера и концентрации частиц наполнителя на физико-механические свойства полимер-керамических нанокompозитов, полученных на основе керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ и ДК. В таблице 5. представлено влияние размера частиц и степени наполнения на предельную прочность при разрыве (σ), модуль упругости (E) и удлинение (ϵ) указанных нанокompозитов.

Таблица 5

Влияние фракционного состава и степени наполнения на σ , E, ϵ , T_c , T_k

Средний размер, мкм	Уд. поверх., $см^2/g$	Наполнение, масс.%,	σ , МПа	E, МПа	ϵ , %	T_c , °C	T_k , °C
5	1132	10	18,5	65	280		
		20	26,0	85	260		
		30	55,0	115	210		
		40	100,0	151	160		
		50	175,0	190	100	87	73
15	755	10	11,0	55	277		
		20	20,0	74	263		
		30	45,0	100	230		
		40	90,0	132	183		
		50	170,0	165	130	91	83
25	453	10	8,0	50	275		
		20	18,0	68	264		
		30	40,0	90	225		
		40	72,0	120	200		
		50	155,0	150	157	95	88
35	323	10	8,0	48	272		
		20	16,0	60	270		
		30	35,0	80	252		
		40	62,0	100	120		
		50	155,0	130	180	95	89

Из данных табл. 5 видно, что независимо от размера зерен керамики увеличение его количества приводит к росту разрывной прочности, модуля упругости и снижению предельной деформации. Достаточно заметное возрастание σ и E от степени наполнения свидетельствует о наличии полного контакта на границе раздела фаз полимер - наполнитель и

об отсутствии отслаивания связующего от наполнителя в процессе деформирования испытываемых образцов.

На отсутствие отслаивания указывают и кривые напряжение-деформация, где предел текучести не наблюдается. Указанные факты подтверждают ранее сделанный вывод о существовании достаточно сильного взаимодействия связующего с поверхностью зерен керамики, а также данные по влиянию размера зерен керамики на σ и E при одинаковых степенях наполнения.

Действительно, как видно из данных табл. 5, с увеличением средних размеров наполнителя наблюдается снижение значений величин σ и E . Этот факт может быть объяснен уменьшением общей площади контакта связующего с наполнителем, приводящим к снижению общей энергии их взаимодействия, следовательно, к уменьшению предельной прочности и модуля упругости.

Интересно, что с увеличением средних размеров зерен керамики наблюдается определенная тенденция повышения деформируемости нанокompозитов. Здесь, по всей вероятности, увеличение размера частиц положительно действует на эффективность торможения процесса распространения трещин при высоких степенях деформирования. В литературе [59] известны случаи, когда частицы жесткого наполнителя, по аналогии с рассмотренным механизмом, приводят даже к увеличению относительного удлинения по сравнению с ненаполненным полимером.

В табл. 5 представлены также данные по влиянию средних размеров зерен керамики на критическую температуру начала СП перехода (T_c) и на его конец (T_k).

Исходная нефракционированная керамика $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ имеет следующие СП характеристики: $T_c=93$ К, $T_k=87$ К. Как видно из сравнения с исходной керамикой, нанокompозиты на основе ДК и разных фракций зерен керамики проявляют неодинаковые СП характеристики. Величина T_c для нанокompозитов на основе керамики со средними размерами частиц 5 и 10 μm , соответственно, на $5-10^\circ$ меньше, чем для исходной керамики. При этом наблюдается также уширение интервала температур перехода (T_c-T_k). Лишь начиная с гранулометрического состава со средними размерами частичек 20-25 μm и выше в нанокompозитах обеспечиваются и даже превышаются критические параметры СП перехода по сравнению с исходной керамикой. Это объяснено интеркалированием элементов макромолекул связующего в слоистую структуру зерен керамики [28-36].

Таким образом, на основе представленных в данном параграфе результатов можно заключить, что особенности формирования границы раздела фаз оксидная сверхпроводящая керамика – связующее, строение и адгезия связующего с поверхностью керамики играют важную

роль в сверхпроводящих и физико-механических свойствах получаемых полимер-керамических нанокомпозитов.

Межфазные явления в высокотемпературных сверхпроводящих полимер-керамических нанокомпозитах. В предыдущих параграфах на примере СП полимер-керамических нанокомпозитов на основе оксидной керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$ с различными полимерными связующими было показано увеличение критической температуры СП перехода на $2-3^\circ$, что связывалось со специфичным взаимодействием отдельных элементов макромолекул связующего с поверхностью зерен керамики. Можно ожидать, что подобное взаимодействие должно привести к некоторым изменениям упаковки и строения полимерных цепей, их конформации на границе раздела фаз керамика-полимер. Поэтому рассмотрим динамические-механические, теплофизические свойства на примере нанокомпозитов со связующим на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена с керамикой $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ и результаты по исследованию межфазных явлений в полимер-керамических нанокомпозитах [70,97,98,104, 106,108-112]

Динамические-механические свойства. Анализ данных [27,34,36,38, 39,42] по зависимостям динамического модуля упругости (E') и тангенса угла механических потерь ($\text{tg}\delta$) от температуры показывает, что увеличение количества керамики приводит к повышению динамического модуля, и уменьшению наклона кривых. Для примера на рис. 8 приведено изменение динамического модуля от температуры для чистого СВПЭ и наполненного (15 масс. % керамикой).

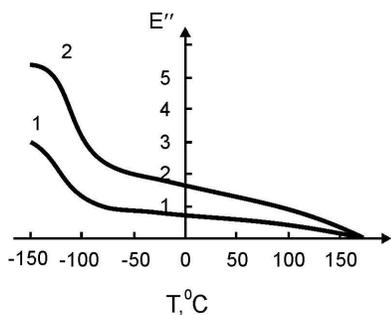


Рис. 8. Изменение динамического модуля упругости от температуры. Степень наполнения керамикой: 0-(1); 15-(2).

Описанная картина характерна для любых жестких дисперсных наполнителей.

Иная картина наблюдается в поведении тангенса угла механических потерь от температуры (рис. 9 и табл. б). Из данных рис. 9 и табл. б можно заключить, что существуют два интервала температур основных механических потерь – низкотемпературный ($\sim -125^\circ\text{C}$) и высокотемпературный ($\sim 135^\circ\text{C}$). Низкотемпературные переходы связаны с температурами стеклования, а высокотемпературные – с плавлением связующего нанокомпозита.

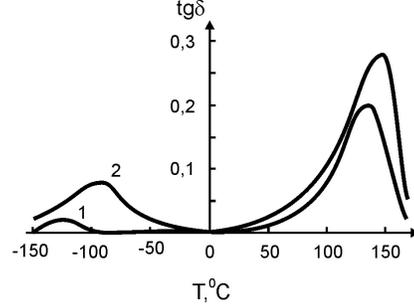


Рис.9. Изменение тангенса угла механических потерь от температуры. Степень наполнения (масс.%): 0-(1), 15-(2).

Анализ данных рис. 9 и табл. 6 показывает, что увеличение количества керамики в нанокompозитах приводит к расширению пиков механических потерь, их смещению в область высоких температур и увеличению максимальных значений. Необходимо отметить, что подобное одновременное изменение указанных характеристик механических потерь – достаточно редкое явление для обычно используемых на практике жестких дисперсных наполнителей [60,61].

Расширение пиков механических потерь в литературе обычно связывается с чешуйчатой структурой наполнителя [62]. В данном случае, скорее всего, имеет место обратное явление – отдельные элементы макромолекул связующего входят (интеркаляция) в слоистую структуру наполнителя, схватываются, создавая тем самым эффекты, аналогичные чешуйчатым структурам. Повышение показателей механических потерь не может быть объяснено агломерацией частиц наполнителя, поскольку образование подобных агрегатов происходит при высоких степенях наполнения [63].

Наблюдаемое повышение механических потерь, скорее всего, является результатом адсорбции связующего на поверхности наполнителя и интеркаляции фрагментов макромолекул связующего в межслоевое пространство зерен керамики. Подобное взаимодействие может привести к изменению структуры полимерной матрицы вблизи границы раздела фаз и, как следствие, повышению механических потерь. Известно [64], что в ряде случаев наполнитель смещает максимум механических потерь и температуры стеклования (T_{cm}) в сторону более высоких температур. При этом считается, что величина смещения должна быть пропорциональна площади поверхности наполнителя, что объясняется адсорбционным взаимодействием полимер-наполнитель.

**Динамические механические характеристики нанокомпозитов на основе
Y₁Ba₂Cu₃O_{6,97} и СВПЭ**

Массовое (%) соотношение СВПЭ: Y ₁ Ba ₂ Cu ₃ O _{6,97}	E', T= 150°C	E', T= 100°C	E', T= 25°C	T _{ст} , °C	T _g , (ст)	T, °C	tgδ втор. пер.	Tα, °C	tgδ (α)
100 : 0	3,0	1,5	1,1	-120	0,01	–	–	144	0,2
85 : 15	5,1	3,4	1,6	-99	0,06	30	0,015	151	0,25
50 : 50	10,1	6,5	3,1	-94	0,065	30	0,025	155	–
15 : 85	–	–	4,5	–	–	–	–	157	0,2

Неаддитивный вклад количества добавленной керамики в величину смещения T_{ст} (табл. 6) в нашем случае указывает не только на адсорбционное взаимодействие, но и, как уже указывалось выше, интеркалирование отдельных фрагментов макромолекул СВПЭ в межслоевое пространство зерен наполнителя. Очевидно, что указанные взаимодействия ограничивают подвижность макромолекул, приводя к изменению плотности упаковки полимерных цепей, их конформации и, в конечном счете, морфологии вблизи поверхности раздела фаз.

Термофизические свойства и морфологические особенности сверхпроводящих полимер-керамических нанокомпозитов. С целью подтверждения выводов, полученных в предыдущем параграфе, методом дифференциальной сканирующей калориметрии путем прямых измерений определены температура (T_m) и энтальпия (ΔH_m) плавления нанокомпозитов со связующим из СВПЭ с оксидной керамикой Y₁Ba₂Cu₃O_{6,97} при широком варьировании состава нанокомпозитов. Полученные в работах [38, 42] данные приведены в табл. 7, из которой видно, что с увеличением степени наполнения энтальпия плавления возрастает.

Наблюдаемое увеличение значений энтальпии связано либо со степенью кристаллизации (табл. 7 и 8), либо с изменением морфологии самого связующего в приповерхностных слоях раздела фаз. Однако на основании полученных результатов невозможно однозначно установить определяющую роль какого-либо из указанных факторов. Для этого в работах [27,34,38,112] методами ДСК исследовано влияние количества оксидной керамики Y₁Ba₂Cu₃O_{6,97} на теплоту плавления в условиях сканирования температуры и проведены прецизионные электронно-микроскопические исследования образцов полимер-керамических нанокомпозитов.

**Влияние степени наполнения на температуру и энтальпию плавления
связующего в нанокompозитах СВПЭ + $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$**

Массовое соотношение СВПЭ: $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	$T_{пл}$, нач.	$\Delta H_{пл}$ на грамм СВПЭ, <i>Дж</i>	Степень кристал- личности, %
100 : 0	140	115,0	39,1
85 : 15	149	116,5	39,7
50 : 50	137	122,5	41,7
15 : 85	136	123,5	42

Зависимость теплот плавления образцов от температуры для СП полимер-керамических нанокompозитов, полученных варьированием начальной температуры формования образцов и его состава со связующим из РПЭ, представлена на рис. 10.

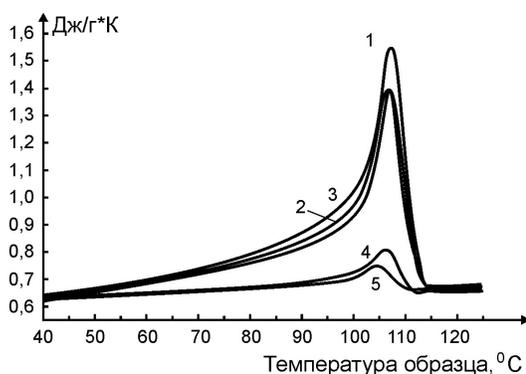


Рис. 10. Влияние температуры на характер изменения теплот плавления для СП полимер-керамических нанокompозитов, полученных при различных начальных температурах (T_0) и исходных соотношениях РПЭ с керамикой: T_0 , °С 130(1), 140(2), 160(3); $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$:РПЭ=90:10(1-3), 97:3(4), 99:1(5).

Из кривых рис. 10 видно, что максимальные значения теплот плавления (кр. 1-4 рис. 10) СП полимер-керамических изделий практически не зависят от начальной температуры формования (кр. 1-3 рис. 10), тогда как достаточно сильно зависят от количества керамики в композите (кр. 4,5, рис. 10). Температуры и энтальпии плавления, определенные из данных рис. 10, представлены в табл. 8.

Таблица 8

**Влияние степени наполнения на температуру и энтальпию плавления
связующего в нанокompозитах РПЭ + $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$**

Массовое соотношение РПЭ : $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	$T_{пл}$, нач.	$\Delta H_{пл}$ на грамм РПЭ, <i>Дж</i>	Степень кристал- личности, %
90 : 10	107	84	29
97 : 3	107	97	33
99 : 1	105	133	45

Таким образом, и в данном случае с увеличением количества наполнителя возрастают как энтальпия, так и степень кристалличности. Поэ-

тому, по аналогии с предыдущим случаем, можно предположить, что достаточно сильное увеличение величины $\Delta H_{пл}$ (рассчитанное на гр. РПЭ) могло быть вызвано двумя причинами:

- увеличение количества СП керамики приводит к возрастанию степени кристалличности;
- интеркалирование фрагментов или отдельных элементов макромолекул связующего в межслоевое пространство зерен керамики приводит к изменению морфологии разветвленного полиэтилена на границе раздела фаз керамика-связующее, что более вероятно [38,39,41,42].

Действительно, исследование структурных особенностей СП полимер-керамических нанокомпозитов методом сканирующей электронной микроскопии показало, что при использовании как аморфных, так и кристаллических полимеров происходит полное и равномерное обволакивание зерен керамики полимерными связующими (рис. 11 а, б), что свидетельствует о наличии достаточно сильного взаимодействия на границе раздела фаз керамика-полимер.

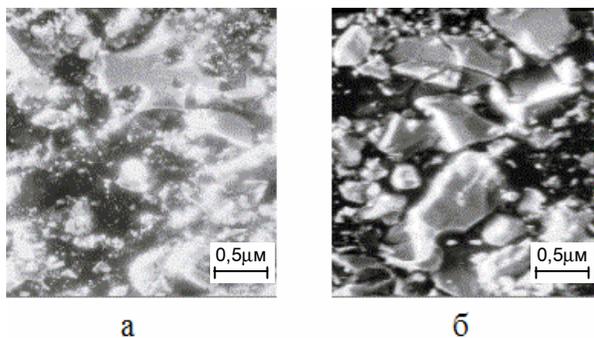
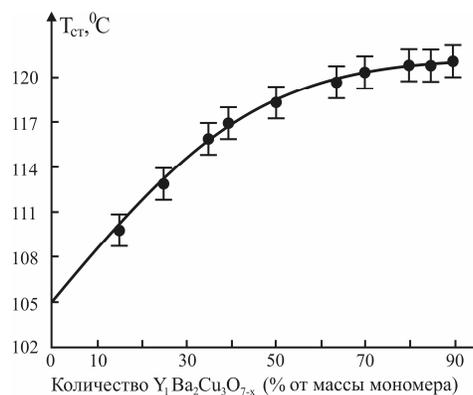


Рис. 11. Микрофотография образцов СП нанокомпозитов со связующими из ПМ (а) и ПС (б). Соотношение связующее : керамика=15:85.

Рис. 12. Зависимость температуры стеклования от количества керамики.



Взаимодействие макромолекул связующих из ПМ и ПС с поверхностью зерен керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ может способствовать формированию твердой аморфной фракции (ТАФ) полимерного связующего. Наличие ТАФ на поверхности зерен керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ по аналогии с

результатами работ [62-69], может привести к увеличению температуры стеклования ($T_{ст}$) связующего. Действительно, как видно из рис. 12, с увеличением количества керамики температура стеклования СП композита с ПММА связующим возрастает более чем на 15°C .

В нанокompозитах со связующими СВПЭ, ПП, независимо от количества СП-керамики, наблюдаются четко выраженные фибриллярные образования. Для примера на рисунках (рис. 13, а,б) приведены электронные микрофотографии образцов с ПЭ связующим. Как видно из рисунка, образованы не типичные для полиэтилена фибриллярные структуры.

Как уже было отмечено, возможно, фибриллярные образования являются результатом интеркалирования фрагментов макромолекул СВПЭ в слоистую структуру зерен керамики. Подобное закрепление, возможно, влияет на подвижность макроцепей полиэтилена, что уменьшает их гибкость и, следовательно, кристаллизация связанных подобным способом макромолекул происходит к кооперативному взаимодействию между ними.

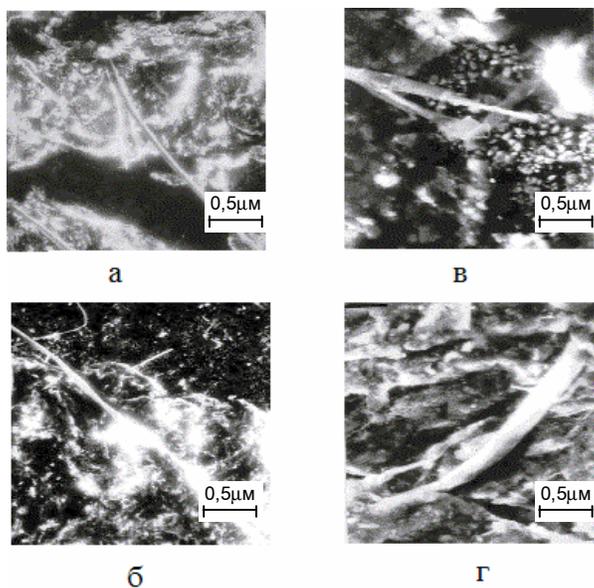


Рис. 13. Микрофотографии полимер-керамических нанокompозитов с СВПЭ связующим. Соотношение связующее:керамика=10:90.

Необходимо специально отметить, что в случае полимер-керамических нанокompозитов с ПП связующим описанные выше явления более подчеркнуты. Действительно, как видно из изменения специфической теплоты плавления от температуры (рис. 14), наблюдается расщепление пиков на две составляющие.

По всей вероятности, подобное расщепление является результатом присутствия двух различных структур в полимер-керамических нанокompозитах с ПП связующим. Доказательством подобного утверждения могут быть результаты электронно-микроскопических исследований.

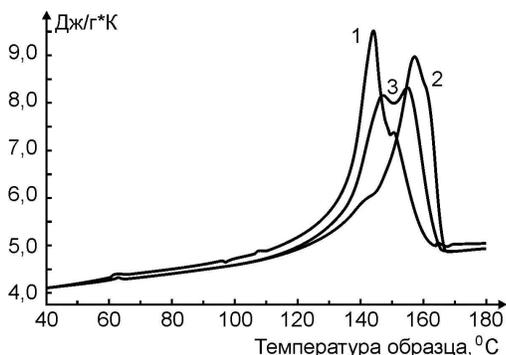


Рис. 14. Влияние температуры на характер изменения теплот плавления для СП полимер-керамических нанокompозитов, полученных при различных исходных соотношениях ПП с керамикой: $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$:ПП=85:15 (1), 70:30 (2), 50:50 (3).

Действительно, как видно из микрофотографий образцов с ПП связующим (рис. 15), здесь фибриллярных образований по количеству заметно больше, чем с ПЭ связующим.

Из рис. 15 следует, что при соотношении $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$: ПП = 85:15 и более, появляются двойные и тройные фибриллярные образования.

Большое количество образованных фибриллярных структур, вероятно, является причиной расщепления (рис. 14) пиков температур плавления в СП полимер-керамических нанокompозитах со связующим из изотактического пропилена.

Такие волокнистые, кристаллические образования своими концами замыкают на частицах керамики, указывая тем самым на возможность их внедрения в межслоевое пространство зерен керамики (рис. 13, 15). Необходимо отметить, что подобного рода волокнистые образования отсутствуют в исходных ненаполненных кристаллических полимерных связующих (рис. 16 а, б).

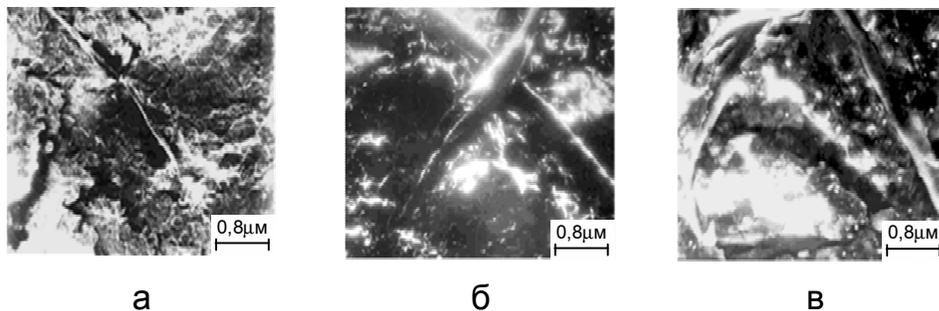


Рис. 15. Микроскопические микрофотографии полимер-керамических нанокompозитов при различном соотношении керамика – ПП: $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$:ПП= 85:15 (а), 70:30 (б) 50:50 (в).

Известно, что оксидные сверхпроводящие высокотемпературные керамики имеют собственные локализованные магнитные моменты, дающие сигнал ЭПР, который принадлежит Cu^{2+} .

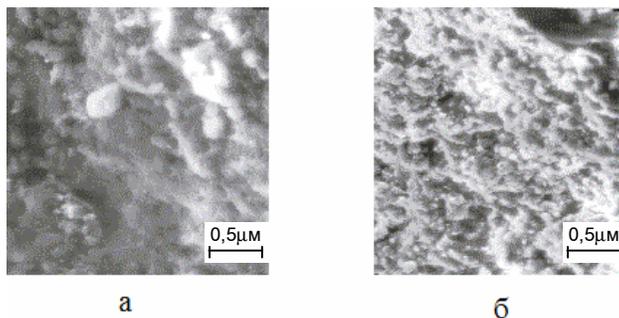


Рис. 16. Электронные микрофотографии СВПЭ и ПП.

Однако необходимо отметить, что в керамике $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ имеются два типа атомов меди – $\text{Cu}^{2+}(1)$ и $\text{Cu}^{2+}(2)$. При этом первый находится в цепях CuO вдоль направления оси c , второй – в плоскостях CuO_2 вдоль плоскости ab . Вопрос о природе наблюдаемого для керамики $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ сигнала ЭПР оставался долгое время неясным [70].

Исследование [71,72] зависимости интенсивности сигнала ЭПР Cu^{2+} с одновременной регистрацией XANES (X-ray Absorption Near Edges structure) сигналов на К-крае Cu от этих же образцов [73], а также зависимости интенсивности сигнала ЭПР Cu^{2+} от степени замещения атомов $\text{Cu}^{2+}(1)$ в $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ атомами Fe показали [74], что сигналы ЭПР должны давать атомы $\text{Cu}^{2+}(1)$ в цепочках, а не $\text{Cu}^{2+}(2)$ в CuO_2 плоскостях.

Исследование процессов старения керамики $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6,97}$ нанокompозитов с различными связующими. Известно [75-78], что свойства оксидных высокотемпературных сверхпроводников системы Y-Ba-Cu-O определяются как валовым содержанием кислорода, так и степенью упорядоченности в заполнении ионами кислорода кристаллографических позиций. Для нынешнего поколения СП керамик характерно наличие нестабильной фазы. Нестабильность решетки, сопровождающаяся появлением упорядоченных вакансий в цепочках атомов Cu-O , связана с недостатком кислородных атомов в элементарной ячейке. Поэтому не исключено увеличение нестабильности решетки СП керамики $\text{Y}_1\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ во времени, что может привести к изменениям ее сверхпроводящих характеристик: T_c и ΔT_c , а также орторомбическому искажению решетки керамики.

Для выяснения этого вопроса в работах [24,28,30,31,37,39,41,42] различными способами были синтезированы полимер-керамические нанокompозиты и изучены временные изменения (1 год) сверхпроводящих

характеристик керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ и полученных полимер-керамических нанокомпозитов. Образцы СП-керамики и полимер-керамических композитов были выдержаны на воздухе при комнатной температуре. Структурные исследования СП керамики и композитов на его основе определялись методом рентгенографического анализа на дифрактометре “ДРОН-2.0 ($\lambda_{CuK\alpha}$)” в интервале углов $15^\circ \leq 2\theta \leq 130^\circ$ при комнатной температуре. В образце (табл. 9) $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ преимущественная ориентация кристаллов по направлению (110) – это практически не изменяющаяся во времени самая сильная по абсолютной величине интенсивности линия. Образец ориентирован по (006), и абсолютная величина интенсивности данного рефлекса со временем не меняется. Кроме того, в нем обнаружено содержание 2% полупроводниковой фазы (211) Y_1BaCuO_5 .

Таблица 9

Сверхпроводящие характеристики керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ и полимер-керамических нанокомпозитов

Время измерения, месяц	Сверхпроводящие характеристики образцов	$Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$	Тип полимерного связующего в нанокомпозите (соотношение компонентов $Y_1Ba_2Cu_3O_{7-x}$: полимер = 85:15 масс.%)			
			СВПЭ	ПС+НГ-2246	СПЛ(СТ:ММА) 40:60 мол.%	СПЛ(СТ:ММА) (80:20 мол.%)+ НГ-2246
0	η	0,0189	0,018	0,0197	0,0194	0,0202
	T_c	92,0	92,8	93,0	92,6	93,4
	ΔT_c	6,5	6,5	7,0	6,5	9,0
6	η	0,0185	0,020	0,0185	0,0185	0,0185
	T_c	91,7	93,8	91,7	92,1	92,2
	ΔT_c	6,0	6,0	7	7	7
12	η	0,0185	0,019	0,0181	0,0180	0,0180
	T_c	91,8	94,8	91,7	91,0	92,0
	ΔT_c	8	8	9	8	9

Оказалось, что образцы $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ обладают значительной стабильностью сверхпроводящих характеристик во времени. Некоторые несущественные изменения СП-свойств обратимы и, по-видимому, связаны с автоколебательными процессами, свойственными структурно-неустойчивым электронным системам в твердых телах и не являются следствием старения структуры. По-видимому, полупроводниковая фаза Y_1BaCuO_5 в $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$ является транспортной фазой кислорода [79]

и при определенных содержаниях в керамике способствует стабилизации ее СП характеристик за счет уменьшения вакантных позиций кислорода.

Некоторое увеличение величины T_c непосредственно после формования полимер-керамических композитов (табл. 9), как уже было показано в предыдущих параграфах, связано с интеркалированием фрагментов макромолекул связующих в межслоевое пространство зерен керамики в процессе горячего прессования. Однако, анализ результатов работ [24,28,30,31,37,39,41,42] по исследованию кинетики старения СП полимер-керамических нанокомпозитов показал, что изменение СП свойств зависит также и от химического состава полимерного связующего. Для сополимеров СТ с ММА наблюдается ухудшение, тогда как для СВПЭ – улучшение СП свойств композитов. Для нанокомпозитов с полиэтиленовым связующим наблюдаемое увеличение критической температуры перехода в СП состояние, по всей вероятности, связано с процессами, протекающими после стадии получения полимер-керамических нанокомпозитов, и определяется наличием сил взаимодействия элементов полимерного связующего с поверхностью зерен керамики, вплоть до интеркалирования этих элементов в межслоевое пространство зерен керамики.

Исходя из данных табл. 9, можно предположить, что взаимодействие макромолекул полимерного связующего с поверхностью зерен керамики по механизму интеркалирования, хотя и медленно, но продолжается и при комнатных температурах. Поэтому для композитов со связующим из СВПЭ наблюдается увеличение величины T_c на $1-1,5^\circ$.

Как было уже отмечено, у СП композитов со связующим из сополимеров СТ с ММА процесс старения приводит к уменьшению T_c на $1-1,5^\circ$, увеличению ΔT_c и снижению η . При этом наличие добавок антиоксиданта НГ–2246 не влияет на указанные характеристики. Подобное изменение может быть объяснено большей подверженностью связующих из сополимеров СТ с ММА к деструкции под воздействием ультрафиолетового облучения.

Более весомые данные по возрастанию T_c в процессе старения полимер-керамических нанокомпозитов получены со связующим из полиэтилена. Для этого аналогичные исследования проводили на образцах, полученных газофазной полимеризацией этилена в присутствии керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$.

Старение сверхпроводящих полимер-керамических нанокомпозитов, полученных фронтальной полимеризацией металлокомплексных мономеров в присутствии керамики $Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$. Образцы металл Mn-, Co-, Zn-, Ni-содержащих СП полимер-керамических композитов с 30% содержанием металлополимеров исследовались на старение. Результаты измерения СП характеристик этих образцов приведены в табл. 10. Данные,

представленные в таблице, показывают, что и для Mn-, Co-, Zn-, Ni-содержащих полимер-керамических композитов в ходе старения наблюдается увеличение величины критической температуры сверхпроводящего перехода (T_{c1}) на $1-3^\circ$ и сужение ширины ($T_{c1}-T_{k1}$) СП перехода на $4-6^\circ$. Констатируя факт достаточно сильного уменьшения величины ΔT_c , авторы [39,41,42] не приводят разумных объяснений этому интересному факту.

Таблица 10

**Сверхпроводящие характеристики Mn-, Co-, Zn-, Ni-содержащих СП
нанокомпозитов в ходе старения**

Состав композиции				Металл	Время прессования, мин	T_c/T_{c1} , К	T_k/T_{k1} , К
$Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$		Металлономерный комплекс					
z	масс. %	z	масс. %				
0,293	43	0,388	57	Mn	10	95/96	87/89
0,396	50	0,396	50	Mn	5	94/96	85/87
0,90	70	0,29	30	Mn	5	94/95	84/88
0,518	73	0,196	27	Mn	5	93/96	85/90
0,90	70	0,39	30	Mn	5	95/96	85/91
0,416	67	0,209	33	Mn	10	94/96	83/86
0,552	78	0,156	22	Mn	5	95/96	85/88
0,325	51	0,318	49	Co	5	93/95	83/85
0,432	60	0,283	40	Co	5	92/96	84/89
0,503	70	0,228	30	Co	2	92/95	84/87
0,486	70	0,208	30	Ni	5	95/96	83/85

Таким образом, на основе анализа результатов работ [21-43] можно заключить, что активация поверхности зерен оксидных керамик ($Y_1Ba_2Cu_3O_{6,97}$) позволяет их использовать в качестве катализаторов для процессов газофазной полимеризации олефинов. При этом исследование [39,41,42] кинетики старения СП полимер-керамических композитов показывает, что и при комнатных температурах продолжается интеркалирование фрагментов макромолекул связующего в межслоевое пространство керамики, приводя к образованию своеобразных наноструктур в зернах керамики.

**ՊՈԼԻՄԵՐԱՑԻՆ ԿԱՊԱԿՑՈՂՆԵՐՈՎ ԲԱՐՁՐՁԵՐՄԱՍՏԻՃԱՆԱՅԻՆ ԳԵՐՀԱՂՈՂԴՅՆԵՐ ԵՎ
ԴՐԱՆՑ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Ա. Հ. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ե. Գ. ՂԱԶԱՆՉՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Ս. Պ. ԴԱՎԹՅԱՆ

Կատարվել է պոլիմեթիլմետակրիլատ, պոլիօլեֆիններ, բնական կաուչուկ և այլ կապակցողներով $YBa_2Cu_3O_{7-x}$ լցնի տարբեր քանակների պարունակությամբ տարբեր եղանակներով ստացված (մամլում, իզոթերմ, ֆրոնտալ պոլիմերացում և այլն) գերհաղորդիչ պոլիմեր-կերամիկական ինտերկալացված նանոկոմպոզիտների սինթեզ և հատկությունների ուսումնասիրության վերաբերյալ աշխատանքների վերլուծություն: Անկախ կերամիկայի հատիկների չափերից, դրա քանակի ավելացումը բերում է խզման ամրության, մոդուլի մեծացմանը և դեֆորմացիայի փոքրացմանը: Ուսումնասիրվել են նմուշների թերմաքիմիական, ֆիզիկա-մեխանիկական դինամիկական-մեխանիկական հատկությունները:

Գրականության և սեփական տվյալների վերլուծության հիման վրա ցույց է տրվել, որ պոլիմերի մակրոմոլեկուլի կամ դրա ֆրագմենտի ինտերկալացումը կերամիկայի հատիկների միջջերտային տարածության մեջ 1-3 աստիճանով մեծացնում է գերհաղորդիչ վիճակի անցման կրիտիկական ջերմաստիճանը, այսինքն պոլիէթիլենի կամ պոլիպրոպիլենի մակրոմոլեկուլների ֆրագմենտների ինտերկալացումը $YBa_2Cu_3O_{7-x}$ կերամիկայի հատիկների միջջերտային տարածություն բերում է պոլիօլեֆինային կապակցողներին ոչ բնորոշ լամինար կառույցների առաջացմանը:

**HIGH-TEMPERATURE SUPERCONDUCTING POLYMER-CERAMIC
NANOCOMPOSITES AND THEIR PROPERTIES**

A. O. TONOYAN, E. G. GHAZANCHYAN, A. S. AVETISYAN and S. P. DAVTYAN

State Engineering University of Armenia
105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia
E-mail: atonoyan@mail.ru, davtyans@seua.am

The analysis of works on intercalated superconducting polymer-ceramic nanocomposites synthesis and their properties was performed. These composites produced by the various modes of polymerizations (pressing, isothermal, adiabatic, frontal, etc.), with various bindings (polymethylmethacrylate, polyolefin, natural rubber, etc.) containing various quantities of additives $YBa_2Cu_3O_{7-x}$ were investigated. Regardless of the sizes of the ceramics grains, the increase of their amount leads to an increase of modulus and rupture resistance and a decrease in deformation, whereas an increase in the average ceramic grain size worsens resistance properties. The SC, thermochemical, mechanical and dynamic-mechanical properties of the samples were investigated. On the basis of the literature and personal data analysis it is shown that intercalation of polymeric macromolecules or their fragments in interfacial space of ceramic grains leads to increase of critical temperature of superconducting transition by 1-3 degrees.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Bednorz J.G., Muller K.A. // Z. Physik, 1986, Bd 64, 12, p. 189.*
- [2] *Bednorz J.G., Muller K.A. // Rev. Mod. Phys., 1988, v.60, p.585.*
- [3] *Sharma R.F., Reddy Y.S. // Pzamana S., Phys., 1988, v. 30, p. 181.*

- [4] *Hill O.M., Gao Y.* // IBIDB, 1988, v. 37, p. 511.
- [5] *Meyer H.M., Hill D.M.* // Phys. Rev. B, 1988, v. 38, p. 6500.
- [6] *Gao Y., Vitomirov J.M.* // IBIDB, 1988, v. 37, p. 3741.
- [7] *Romana L.T., Wilshaw P.R.* // Supercond. Sci. Technol., 1989, v. 6, p. 285.
- [8] *Lindbery P.A., Shen Z.* // Phys. Rev. B, 1989, v.39, p. 2890.
- [9] *Hikata T., Sato K.* // Jap. J. Appl. Phys., 1989, v. 28, ¹, p. 182.
- [10] *Гагафаров С.Ф., Джафаров Т.Д.* // ЖТФ, 1990, т.16, ¹⁹, с. 59.
- [11] *Asoka P.S., Mahumini K.* // J. Appl. Phys., 1990, v. 67, ¹ 6, p. 3184.
- [12] *Доценко В.И., Брауде В.И., Иваеченко Л.Г., Кисляк И.Ф.* // Физ. низких темп., 1996, т. 22, №10, с. 222.
- [13] *Frase K.G., Liniger E.G., Clarke D.R.* // Adv. Ceram. Mater., 1987, v. 2, ^{13B}, p. 698.
- [14] *Goto T., Kada M.* // J. Appl. Phys., 1987, v. 26, ¹⁹, p. 1524.
- [15] *Голямина Е.М., Лыков А.Н.* // Сверхпроводимость; физика, химия, техника, 1989, т. 2, №6, с. 51.
- [16] *Gummins T.R., Egdell R.G., Georgiadis G.C.* // J. Less Common Met, 1990, v. 164-165, p. 1149.
- [17] *Пуляева И.В., Пузанова А.А., Эксперидова Л.П., Некрасова Л.Н.* // Сверхпроводимость; физика, химия, техника, 1993, т. 6, с. 1430.
- [18] *Пуляева И.В., Эксперидова Л.П., Ковтун Е.Д., Матейченко В.П.* // Неорганические материалы, 1996, т. 32, с. 889.
- [19] *Haupt S.G., Riley D.R., Jones C.T., Zhao J., McDevitt J.T.* // J. Am. Chem. Soc., 1993, v. 115, p. 1196.
- [20] *Haupt S.G., Riley D.R., Zhao J., McDevitt J.T.* // J. Phus. Chem., 1993, v. 97, p. 7796.
- [21] А.с.СССР, №4737132, 1989г. Способ получения композиционного сверхпроводящего изделия. А.А. Торосян, С.П. Давтян, И.П. Боровинская, А.Г. Мержанов, 1989.
- [22] А. с. СССР, №4749647. Способ получения гибкого композиционного сверхпроводящего изделия. А.А. Торосян, М.Д. Нерсисян, А.Г. Пересада, С.П. Давтян, И.П. Боровинская, А.Г. Мержанов. 16.06.1989.
- [23] А. с. СССР, №1831197, Способ получения сверхпроводящей полимер-керамической композиции. Х.Н. Гюлумян, С.П. Давтян, 30.10.90.
- [24] *Аракелова Э.Р., Багдасарян А.Э., Мирзоян Г.Н., Тоноян А.О., Давтян С.П.* Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, №1-2, с. 24.
- [25] *Давтян С.П., Айрапетян С.М., Тоноян А.О.* Получение и свойства высокотемпературных сверхпроводящих полимер-керамических наноконкомпозитов. Конверсионный потенциал Армении и программы МНТЦ; Сб. Ереван, 2000. с. 253.
- [26] *Тоноян А.О., Давтян С.П.* Сверхпроводящие высокотемпературные полимер-керамические наноконкомпозиты. Фронтальная полимеризация кристаллических мономеров с целью получения блочных и дисперсно-наполненных полимерных материалов. Конверсионный потенциал Армении и программы МНТЦ. Сб. Ереван, 2000, с. 162.
- [27] *Davtyan S.P., Hayrapetyan S.M., Tonoyan A.O.* High Temperature SC Polymer-Ceramic Composites and their Morphological Peculiarities. Chemistry in Armenia on the Threshold of the XXI Century. Yerevan, 18. 05. 2000, p. 41.
- [28] *Hayrapetyan S., M., Tonoyan A.O., Arakelova E.A., Davtyan S.P.* Producing High Temperature SC Polymer-Ceramic Composites and their Properties. Chemistry in Armenia on the Threshold of the XXI Century, Yerevan, 18.05.2000, p. 56.
- [29] *Davtyan S.P., Hayrapetyan S.M., Tonoyan A.O., Hasratyan A.K., Israelyan V.R., Hovnanyan K.O.* High Temperature SC Polymer-Ceramic Composites and their Morphological Peculiarities, Brno, Czech Republic, July, 9-14, 2000, p. 125.

- [30] *Топоян А.О., Давтян С.П., Мартиросян С.А., Мамалис А.Г.* // J. Of Materials Processing Technology, 2001, v. 108, p. 201.
- [31] *Айрапетян С.А., Тоноян А.О., Аракелова Э.Р., Давтян С.П.* // ВМС, 2001, т. А43, №10, с. 1814.
- [32] *Тоноян А.О., Аракелова Э.Р., Айрапетян С.М., Мамалис А.Г., Давтян С.П.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №1,2, с. 65.
- [33] *Айрапетян С.М., Тоноян А.О., Аракелова Э.Р., Саакян А.А., Давтян С.П.* // Хим. ж. Армении, 2001, т.52, №3,4, с. 45.
- [34] *Тоноян А.О., Айрапетян С.М., Давтян С.П.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 52, №3,4, с. 76.
- [35] *Тоноян А.О., Давтян С.П., Айрапетян С.М., Аракелова Э.Р., Саакян А.А.* Способ получения высокотемпературных сверхпроводящих полимер-керамических наноконкомпозитов с транспортным током. Патент Республики Армения NP20000017 от 15.03.2001г.
- [36] *Ауграпетян С.М., Топоян А.О., Киракосян Н.Н., Чачатрян А.Р., Давтян С.П.* About Possibility of Intercalation During Formation of Superconducting Polymer-Ceramic Compositios. Enicolopov's Readings: Within the Framework of International Scientific Conference of SEUA. Yerevan, 2003, p. 19.
- [37] *Davtyan S.P., Topoyan A.O., Augrapetyan S.M., Manukyan L.S.* // J. of Materials Processing Technology, 2005, v. 160, №3, p. 306.
- [38] *Davtyan S.P., Topoyan A.O., Tataryan A.A., Christoph Schick* // Composite Interfaces, 2006, v. 13, №4-6, p. 535.
- [39] *Davtyan S.P., Topoyan A.O.* High-temperature Super-conducting Polymer Ceramic Nanocomposites: Synthesis and Properties. Nova Science Publishers, New-York, 2007, IS. 62, p. 37.
- [40] *Davtyan S.P., Topoyan A.O., Tataryan A.A., Christoph Schick, Sargsyan A.G.* // J. of Materials Processing Technology. 2007, v. 163, №5, p. 734.
- [41] *Давтян С.П., Тоноян А.О.* Высокотемпературные сверхпроводники. Сверхпроводящие полимер-керамические наноконкомпозиты: Монография. Ереван, Лимуш, 2008, 242 с.
- [42] *Davtyan S.P., Topoyan A.O.* // Materials, 2009, 2, doi:10.3390/ma20x000x, 2009, v. 2, p. 2154.
- [43] *Давтян С.П., Тоноян А.О.* // Обзорный журнал по химии, 2011, т. 1, №1, с. 58.
- [44] *Rudin A., Schreiber H.P., Waldman M.H.* // Ind. Eng. Chem. 1961, v. 53, p. 137.
- [45] *Торсуева Е.С., Шляпников Ю.А.* // ВМС, 1973, т. 175, с. 637.
- [46] *Afanasiadi L.I., Blank A.B., Rvichko L.A., Rotok L.A., Litvinenko Yu.G., Moghilko E.T., Nastova Z.M., Pavlyik v.A., Pirogov A.S., Pulyayeva I.V., Sheshina S.G.* // Bull. Mater. Sci., 1991, v. 14, №2, p. 335.
- [47] *Рыбкина Г.Г., Рябин В.А., Морунин М.С., Набережная Е.Л., Вострцова А.Б.* // Сверхпроводимость, физ.-химия, технология, 1993, т. 6, №11-12, с. 2126.
- [48] *Красильников В.Н., Апцигина В.В., Безуев Г.В.* // Сверхпроводимость, физ., химия, технология, 1993, т. 7, №1, с. 135.
- [49] *Ениколопян Н.С., Вольфсон С.А.* Химия и технология полиформальдегида. М., Химия, 1968.
- [50] *Ganduly P., Rao C.N.R.* // Mater. Res. Bull., 1973, v. 8, №4, p. 405.
- [51] *Rao C.N.R., Parkash O., Ganguly P.* // J. Solid State Chem., 1975, v. 15, 12, p. 186.
- [52] *Мирзоян А.А., Гарибян Т.А., Газарян К.Г., Арутюнян М.Г.* // СФХТ, 1991, т. 4, №9, с. 986.
- [53] *Иванов С.С., Дмитриенко А.Б.* // Успехи химии, 1982, т. 51, вып. 7, с. 1178.
- [54] *Bruk M.A., Pavlov S.A., Arkin A.D.* // Radiat, Phys. Chem., 1981, v. 17, №2, p. 113.

- [55] *Farris R.J.* // J. Appl. Polymer Sci, 1964, v. 8, p. 25.
- [56] *Тополкараев В.А., Товмасын Ю.М., Дубникова И.Л.* // ДАН СССР, 1986, т. 290, №6, с. 1418.
- [57] *Баргенов Г.М., Зуев Ю.С.* Прочность и разрушение высокоэластичных материалов. М.-Л., 1964, с. 195.
- [58] *Эйрих Ф.Р., Сит Т.Л.* Разрушение. М., 1985, т. 7, ч. 2, с. 220.
- [59] *Yim A., Pierre E.St.* // J. Polymer Sci., 1969, v. B7, p. 237.
- [60] *Braus G., Gruver J.T.* // J. Polymer Sci., 1970, v. A2, 18, p. 571.
- [61] *Ball G.L., Salyer I.O.* // J. Acoust. Soc. Amer., 1966, v. 39, p. 663.
- [62] *Давтян С.П., Берлин А.А., Шик К., Тоноян А.О., Раговина С.З.* // Российские нанотехнологии, 2009, т. 4, 17-8, с. 489.
- [63] *Sargsyan A.G., Tonoyan A.O., S.P. Davtyan, Schick C.* // European Polymer J., 2007, 18, p. 3113.
- [64] *Sargsyan A.G., Tonoyan A.O., S.P. Davtyan, Schic C.* Calorimetric Investigation of PMMA SiO₂ Nano-Composites Prepared by Different Methods, The 9th European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry, August 27-31, 2006, Krakow, Poland.
- [65] *Sargsyan A.G., Tonoyan A.O., S.P. Davtyan, Schick C.* // NATAS Notes, 2007, v. 39, 14, p. 6.
- [66] *Давтян С.П., Тоноян А.О.* Основы нанотехнологии. Наночастицы и полимерные нанокомпозиты, Изд. "Гитутюн", Ереван, 2011.
- [67] *Fragiadakis D., Pissis P., Bokobza L.* // Polymer, 2005, v. 46, p. 6001.
- [68] *Klonos P., Panagopoulou A., Bokobza L., Kyritsis A., Peoglos V., Pissis P.* // Polymer, 2010, v. 51, p. 5490.
- [69] *Klonos P., Panagopoulou A., Kyritsis A., Bokobza L., Pissis P.* // Journal of Non-Crystalline Solids, 2011, v.357, p. 610.
- [70] *Asaturyan R.A.* // Modern Phys. Letters, 1993, v. B7, p. 2043.
- [71] *Asaturyan R.A., Sarkisyan D.A., Ignatyan E.H., Begoian K.G.* // Solid state Communications, 1995, v. 95, p. 389.
- [72] *Nicolais L., Narkis M.* // Polymer Eng. Sci., 1971, v. 11, p. 194.
- [73] *Clarne R., Uher C.* // Adv. Phys., 1984, v. 33, p. 469.
- [74] *Beille J., Cabanel R., Chaillaut C., Chevalier B.* // Acad. Sci., Ser.2, 1987, v. 304, p. 1094.
- [75] *Bukovski Z., Horin R., Rogacki K.* // J. Less-Comon Met., 1988, v. 144, p. 153.
- [76] *Enz C.P.* // Helv. Phys Acta, 1988, v. 61, p. 741.
- [77] *Rao C.N.R.* // Physica C, 1988, v. 153-155, p. 1762.
- [78] *Balzarotti A., DeCrescenzi M., Motta N., Patella F., Scarlata A.* // Phys. Rev.B, Condens. Matter., 1988, v. 38, p. 6461.
- [79] *Jorgesen J.D., Veal B.W., Paulikas A.P., Nowicki L.J.* // Phys. Rev. B, Condens. Matter., 1990, v. 41, p. 1863.

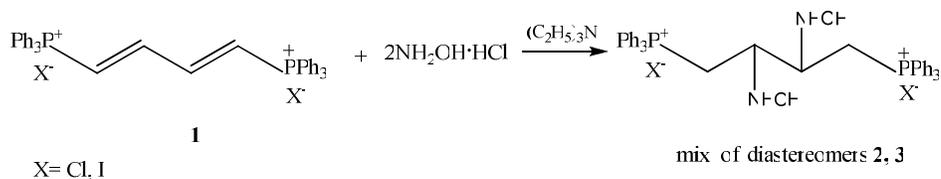
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 548.737 + 541.124 + 547.314

SYNTHESIS OF BISPHOSPHONIUM DERIVATIVES OF GLYOXIME FROM ((2,3-BIS(HYDROXYAMINO)BUTANE-1,4- DIYL)BIS(TRIPHENYLPHOSPHONIUM)) DIIODIDE UNDER THE ACTION OF Cu(II) IONS

Earlier we have worked out a single-stage synthesis of 1,4-bis(triphenylphosphonium)-buta-1,3-dienedichloride (**1**) by interaction of 2,3,4-trichlorobut-1-ene with triphenylphosphine [1]. There are a number of publications on reactions of salt (**1**) with A-H nucleophiles as well as HA-(CH₂)_n-AH binucleophiles, where A=N,O,S. As a result of these reactions with mononucleophiles practically in all cases the prototropic isomerization products of monoadducts were obtained [2-4]. In the case of the above mentioned binucleophiles, 1,4-butanebisphosphonium salts were obtained in which C₂-C₃ bond of the butylene chain is a part of the generated heterocyclic ring.

In this report we have shown that bisphosphonium salt **1** as well as its diiodic analog interact with twofold molar quantity of hydroxylamine hydrochloride in the presence of triethylamine leading to appropriate ((2,3-bis(hydroxyamino)butane-1,4-diyl)bis(triphenylphosphonium)) dihalides as two diastereoisomeric salts in equimolar ratio in 70 and 82% yields, accordingly.

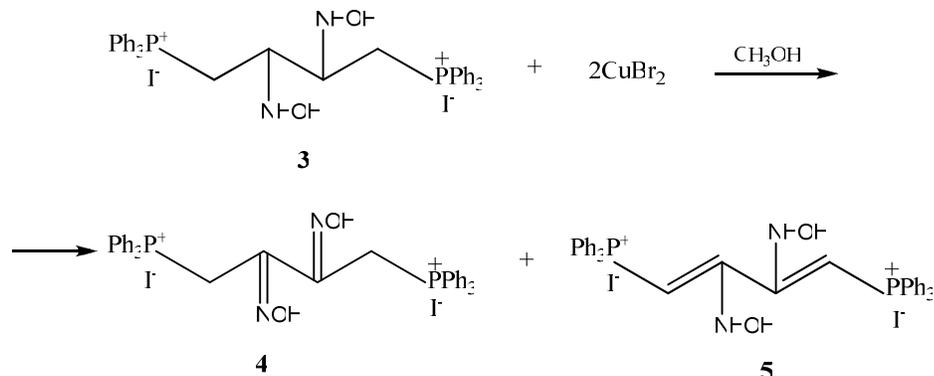


By variation of solvents we could divide the resulted diiodic diastereomers with signals in ³¹P NMR spectrum at δ 30.67 (**2**) and δ 31.78 (**3**).

In the previous article we have reported [5], that 1,4-bis(tributylphosphonium)buta-1,3-dienedichloride with CuCl₂ in methanol gives the initial bisphosphonium salt with complex anions (**2CuCl₃⁻**).

In the course of our investigations we have established that isomer **3** with CuBr₂ runs smoothly leading to a mixture of ((2,3-bis(hydroxyimino)butane-1,4-

diyl)bis(triphenylphosphonium)) diiodide (**3**) and its double prototropic isomerization product (**5**) in 65% yield with 1:4 ratio of isomers.



It should be noted that glyoxime itself is used as chelating agent in gravimetric analysis of Ni, and its coordinate complexes are the models of enzymes or catalysts [6]. From this point of view the resulted bisphosphonium salts **4** and **5** could be of definite practical interest.

Experimental part

^1H , ^{13}C and ^{31}P spectra were recorded on a "Varian Mercury" in DMSO- d_6 at 300 and 121 MHz, using TMS and 85% H_3PO_4 as an internal standard, respectively. The tests for the purity of products and the progress of reactions were accomplished by TLC on Merck silica gel plates.

Mixture of diastereomeric ((2,3-bis(hydroxyamino)butane-1,4-diyl)bis(triphenylphosphonium))diiodide (2, 3). From 4g (5 mmol) of 1,4-bis(triphenylphosphonium)-buta-1,3-dienediiodide, 0.7 g (10 mmol) of hydroxylamine hydrochloride and 1g (10 mmol) of triethylamine in 40 ml chloroform at 10-12 °C 3.7 g (82%) mixture of **2, 3** in equimolar ratio was obtained. Found (%): J 28.48; P 6.53. $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{J}_2$. Calc. (%): J 28.35; P 6.92.

Diastereomer 2. ^1H NMR (δ , p.p.m, Hz): 3.45 (m, 2H, CHN); 4.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{P}^+\text{CH}_2$); 6.18 (d, 2H, NHOH , J = 7.8); 7.44 (s, 2H, NHOH); 7.4-8.0 (m, 30H, P^+Ph_3). ^{13}C NMR (δ_c , p.p.m, J/Hz): 21.75 (d, 2 CH_2 , J = 52.8); 57.27 (d.d., 2CH, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 4.3$); 119.2 (3 x 1 C_{Ph} , J = 86.1); 129.61 (3x3.5- C_{Ph} , J = 12.0.); 133.45 (3x2.6- C_{Ph} , J = 9.8); 134.14 (3 x 4- C_{Ph} , J=2.2). ^{31}P NMR: δ 30.67 (s).

Diastereomer 3. ^1H NMR (δ , p.p.m, Hz): 3.6 (m, 2H, CHN); 3.32 (d.d.d., 2H, $\text{P}^+\text{C}(\text{H}_a)\text{H}_b$, $J_1 = 15.7$, $J_2 = 12.4$, $J_3 = 5.3$); 4.1 (d.d.d., 2H, $\text{P}^+\text{CHa}(\text{H}_b)$, $J_1 = 15.7$, $J_2 = 11.7$, $J_3 = 6.5$); 6.08 (d, 2H, NHOH , J = 7.2); 7.32 (s, 2H, NHOH); 7.6-8.0 (m, 30H, P^+Ph_3). ^{31}P NMR: δ 31.78 (s).

Interaction of diastereomer 3 with CuBr_2 . From 0.2 g (0.22 mmol) of diastereomer **3** and 0.1 g (0.44 mmol) of CuBr_2 in 15 ml methanol at room temperature 0.03 g (15%) of **4** and 0.12 g (47%) of **5** were obtained.

^1H NMR 4 (δ , p.p.m, H_z): 4.45 (d, 4H, PCH_2 , $J = 15.1$); 7.6 – 8.2 (m, 30H, P^+Ph_3); 12.8 (s, 2H, NOH). ^{31}P NMR: δ 25.55 (s). ^1H NMR 5 (δ , p.p.m, J/H_z): 4.8 (m, 2H, $\text{P}^+\text{CH}=\text{C}$); 7.2 (s, 2H, NHON); 7.6 – 8.0 (m, 30H, P^+Ph_3). ^{31}P , NMR: δ 26.89 (s).

**ԳԼԻՓՕՔՍԻՄԻ ԲԻՍՖՈՍՖՈՆԻՈՒՍԱՅԻՆ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ
(2,3-ԲԻՍ(ԶԻՐԿՐՔՍԻԱՄԻՆՈ)ԲՈՒՏԱՆ-1,4- ԴԻԻԼ)ԲԻՍ(ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՍ)**
ԴԻՑՈԴԻԴԻՑ Cu(II) ԻՈՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ

Մ. Ժ. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Ծ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ և Ա. Ս. ԲԻԶԱԽՉՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ 1,4-բիս(տրիֆենիլֆոսֆոնիլ)բուտան-1,3-դիենդիքլորիդը, ինչպես նաև դիդիդիդը փոխազդում են կրկնակի մոլային քանակով հիդրօքսիլամինի հետ առաջացնելով \square 75% ելքով համապատասխան բիսֆոսֆոնիլումային ադեր 2,3-բիս(հիդրօքսիամինո)-1,4-բուտիլենային ընդհանուր ռադիկալով: Վերջիններս հանդես են գալիս երկու դիաստերեոմերների տեսքով էկվիմոլ հարաբերությամբ: Հաստատվել է, որ դիաստերեոմերներից մեկը CuBr_2 -ի մեթանոլային լուծույթի ազդեցությամբ հեշտորեն ենթարկվում է կրկնակի դեհիդրման՝ առաջացնելով համապատասխան բիսօքսիմ և նրա կրկնակի պրոտոտրոպ իզոմերման արգասիք:

**СИНТЕЗ БИСФОСФОНИОПРОИЗВОДНЫХ ГЛИОКСИМА
ИЗ ((2,3-БИС(ГИДРОКСИАМИНО)БУТАН-1,4-
ДИИЛ)БИС(ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙ) ДИЙОДИДА
ПОД ДЕЙСТВИЕМ Cu(II) ИОНОВ**

М. Ж. ОВАКИМЯН, Г. Ц. ГАСПАРЯН и А. С. БИЧАХЧЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: meri-grigoryan19@rambler.ru

Найдено, что 1,4-бис(трифенилфосфоний)бута-1,3-диендихлорид (**1**), а также дийодид легко взаимодействуют с двумольным количеством гидроксиламина с образованием соответствующих бисфосфониевых солей с 2,3-бисгидроксиамино-1,4-бутиленовым общим радикалом в виде смеси двух диастереомеров с сигналами в ЯМР спектре ^{31}P при 30.67 (**2**) и 31.78 м.д. (**3**) в эквимольном соотношении с общим выходом \square 75%. Установлено, что диастереомер (**3**) под действием метанольного раствора CuBr_2 легко образует смесь ((2,3-бис(гидроксиимино)-1,4-диил)бис(трифенилфосфоний) дийодида и продукта его двойной прототропной изомеризации.

REFERENCES

- [1] *Ovakimyan M.Zh., Barsegyan S.K., Movsisyan M.L., Panosyan G.A., Indzhikyan M.G. // Rus.J.Gen.Chem., 2008, v. 78, p. 1818.*

- [2] *Plenat F., Benmamara A., Chiche L., Christol H.* // Phosphorus and sulfur, 1986, v. 26, p. 39.
- [3] *Cristau H.J., Chiche L., Plenat F.* // Synthesis, 1986,N1, p. 56.
- [4] *Ovakimyan M.Zh., Movsisyan M.L., Gasparyan G.Ts., Indzhikyan M.G.* // Rus.J.Gen.Chem., 2011, v. 81, p. 346.
- [5] *Ovakimyan M.Zh., Pogosyan A.S., Movsisyan M.L., Indzhikyan M.G., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G.* // Rus.J.Gen.Chem., 2010, v. 80, p. 1779.
- [6] *Semon W.L., Damerell V.R.* // Org. Synth., coll., 1943, v. 2, p. 204.

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
e-mail: meri-grigoryan19@rambler.ru

M.Zh. OVAKIMYAN
G.Ts. GASPARYAN
A.S. BICHAKHCHYAN

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

НЕКРОЛОГ

ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ САРКИСОВ

Глубоко опечалила химическую общественность Армении весть об уходе из жизни выдающегося ученого, заместителя директора по науке Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, профессора, иностранного члена Национальной академии наук Армении Олега Михайловича Саркисова.

О.М. Саркисов получил широкую известность и научное признание благодаря исследованиям в области химической физики, кинетики и динамики элементарных химических реакций. Он является одним из основоположников нового, современного направления химии и биологии – фемтохимии и фемтобиологии.

О.М. Саркисовым созданы новые возможности исследования элементарных химических реакций, биохимических процессов и управления ими с помощью ультракоротких когерентных световых импульсов.

О.М. Саркисов на протяжении долгих лет уделял особое внимание научному сотрудничеству с учеными Армении, с Институтом химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА.

Светлая память об Олеге Михайловиче Саркисове навсегда сохранится в сердцах и душах химиков Армении.

Отделение химии и наук о Земле НАН РА

ГОДОВОЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ И СТАТЕЙ

- Абраамян Л.Г., см. Гомкцян Т.А. №3, с. 342.
Авакимян Дж.А., см. Погосян С.А. №3, с. 355.
Авакян А.С., см. Вартамян С.О. №1, с. 111.
Аветисян А.С., см. Тоноян А.О. №4, с. 542
Агекян А.А., Норавян О.С., Ширинян Э.А., Маркарян Э.А. Синтез *N*-(1-фенилциклопентилметил)- и 4-(1-фенилциклопентанкарбоксо)-замещенных диамидов *n*-аминобензойной кислоты. №2, с. 230.
Адамян Ц.А., Чатилян А.А., Харатян С.Л. Кинетика тепловыделения при высокотемпературном азотировании тантала. №1, с. 9.
Айвазян А.Г., см. Ирадян М.А. №1, с. 83.
Айцоян С.С., см. Саргсян М.С. №1, с. 137.
Айриян Э.Х., см. Мирзоян Ф.В. №1, с. 41.
Акопян А.Э., см. Бадалян К.С. №3, с. 394.
Акопян Е.И., см. Сагиян А.С. №1, с. 60.
Акопян Л.А., см. Арутюнян Н.С. №1, с. 105; №3, с. 374.
Акопян Р.С. Гетероциклизация триэтиламмониевой соли [2-(толуол-4-сульфониламино)-этил]-дитиокарбаминовой кислоты. №4, с. 526.
Акопян Ш.Ф., см. Норавян А.С. №4, с. 447.
Апоян С.А., см. Григорян Дж.Д. №3, с. 291.
Аракелян А.С., см. Геворкян А.А. №4, с. 530.
Аракелян Р.А., см. Дургарян А.А. №1, с. 118.
Арзуманян Г., Бахчаджян Р.А. Реакции переноса оксо-атома комплексов переходных металлов в окислительных каталитических процессах с O₂ в свете последних результатов в химии оксо-молибденовых соединений. №2, с. 168.
Арсентьев С.Д., см. Григорян Р.Р. №2, с. 196; №3, с. 284.
Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э.А. Синтез ряда *N*-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-*N*¹-функционально замещенных диамидов янтарной и малеиновой кислот. №2, с. 215.
Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минасян Н.С., Маркарян Э.А. Синтез ряда новых амидов на основе 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина. №3, с. 332.
Арутюнов В.С., Стрекова Л.Н., Тавадян Л.А. Новые направления в окислительной конверсии природных и попутных газов. №4, с. 428.
Арутюнян А.А. Синтез производных новой гетероциклической системы 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. №2, с. 257.
Арутюнян А.А. Синтез новых 2,4,5- и 2,4,6-замещенных пиримидинов. №3, с. 317.
Арутюнян А.А. Природный антибиотик спарсомидин и его синтетические аналоги. №4, с. 474.
Арутюнян А.Б., см. Шахрох Б. №1, с. 19; №3, с. 298.
Арутюнян А.С. Синтез новых производных конденсированных пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов. №2, с. 224.
Арутюнян Л.А., см. Саакян А.Д. №2, с. 189.

- Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Акопян Л.А., Пароникян Р.В., Паносян Г.А., Геворгян Г.А.* Синтез и изучение антибактериальной активности (2-изопропил-4-*n*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамидов. №1, с. 105.
- Арутюнян Н.С., Папоян О.А., Акопян Л.А., Шахатуни А.А., Геворгян Г.А.* Синтез и некоторые превращения 3-(4-изопропоксифенил)-3-(2-метоксифенил)пропиламина. №3, с. 374.
- Арутюнян С.А., см. Вартамян С.О.* №1, с. 111.
- Асатрян Т.О., см. Арустамян Ж.С.* №2, с. 215; №3, с. 332.
Вартамян С.О. №1, с. 111.
- Асратян Г.В., см. Бадалян К.С.* №3, с. 394.
- Атабемян Л.В.* Количественное определение содержания флавоноидов в листьях глухой крапивы (*Laminum album L*) и барбариса (*Berberus L*). №1, с. 34.
- Аттарян О.С., см. Бадалян К.С.* №3, с. 394.
- Бадалян К.С., Акопян А.Э., Саакян Л.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В.* Окисление *N*-алкил-3(5)метил-4-формилпиразолов в условиях межфазного катализа. №3, с. 394.
- Бадасян А.Э., см. Саргсян М.С.* №1, с. 137.
- Барсегян А.Г.* Синтез нового соединения $SrBiVO_4$. №2, с. 254.
- Бахчаджян Р.А., см. Арзуманян Г.* №2, с. 168.
- Бичахчян А.С., см. Овакимян М.Ж.* №4, с. 574.
- Буниатян Ж.М., см. Ирадян М.А.* №1, с. 83.
- Варданян И.А., Манучарова Л.А., Джалали Х.А., Царукян С.В.* Взаимодействие CH_3O_2 радикалов с CH_3CHO и CH_4 на поверхности TiO_2 . №1, с. 132.
- Вартамян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А.* Синтез и биологические свойства 1,4-бензодиоксанил- и изохроманилалкилзамещенных диамидов янтарной кислоты. №1, с. 111.
- Гаспарян Г.Ц., см. Овакимян М.Ж.* №4, с. 574.
- Геворгян Г.А., см. Арутюнян Н.С.* №1, с. 105; №3, с. 374.
- Геворкян А.А., Аракелян А.С., Симонян А.П.* Селективный синтез *N*-замещенных производных 3-метилпиразола. №4, с. 530.
- Геолчанян А.В., см. Сагиян А.С.* №1, с. 60.
- Геолчанян А.В.* Асимметрический синтез (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты. №4, с. 506.
- Гомкцян Т.А., Карапетян А.В., Абраамян Л.Г., Енгоян А.П.* Синтез 6-(2-замещенных ацилгидразино)-1,3,5-триазинов. №3, с. 342.
- Григорян Г.К., см. Оганесян А.А.* №2, с. 261.
- Григорян Дж.Д., Апоян С.А., Чобанян Ж.Н., Макарян А.О.* Влияние лазерного излучения на физико-химические свойства воды и водно-этанольных смесей. №3, с. 291.
- Григорян Н.Ю., см. Дадаян С.А.* №3, с. 307.
- Григорян Р.Р., Арсентьев С.Д.* Влияние соотношения реагентов и скорости потока на процесс эпексидирования этилена, инициированного реакцией термического газофазного окисления *n*-бутана. №2, с. 196.

- Григорян Р.Р., Арсентьев С.Д. Влияние температуры на процесс эпокси-дирования этилена, инициированного реакцией термического газо-фазного окисления n-бутана. №3, с. 284.
- Григорян С.Л., см. Кабалян Ю.К. №2, с. 239.
- Гюлумян Э.А., см. Дангян В.Т. №4, с. 491.
- Гюнашян А.П., см. Егиазарян Д.П. №3, с. 389.
- Давтян А.Г., см. Шахрох Б. №1, с. 19.
- Давтян С.П., см. Тоноян А.О. №4, с. 542.
- Дадаян А.С., см. Дадаян С.А. №3, с. 307.
- Дадаян С.А., см. Сагиян А.С. №1, с. 60.
- Дадаян С.А. Энантиоселективный синтез (S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланина. №4, с. 500.
- Дадаян С.А., Дадаян А.С., Погосян А.С., Сагиян А.С., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Хрусталева В.Н., Малеев В.И., Лангер П. Новые бромсодержащие хиральные вспомогательные реагенты и N^{II} комплексы их оснований Шиффа с глицином и аланином. №3, с. 307.
- Дангян В.Т., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Оганесян Н.А., Оганесян А.М., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагиян А.С. Синтез N-формильных ди- и трипептидов с использованием гетероциклически замещенных небелковых аминокислот и изучение их влияния на активность сериновых протеаз. №4, с. 491.
- Дангян Ю.М., см. Дангян В.Т. №4, с. 491.
- Дашян Ш.Ш., см. Пароникян Е.Г. №3, с. 326.
- Джалали Х.А., см. Варданян И.А. №1, с. 132.
- Джамгарян С.М., см. Дангян В.Т. №4, с. 491.
- Дургарян А.А., Аракелян Р.А., Дургарян Н.А., Наапетян Н.Р. Синтез поли(азо-n-фениленимино-n-фенилена) и его N-ацетилпроизводного. №1, с. 118.
- Дургарян Н.А., см. Дургарян А.А. №1, с. 118.
- Егиазарян Д.П., Гюнашян А.П., Князян Н.Б. Синтез виллемита золь-гель методом. №3, с. 389.
- Енгоян А.П., см. Гомкцян Т.А. №3, с. 342.
- Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. Об аномальном поведении 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида в реакциях 4-замещенными 1,2,4-триазол-3-тиолами. №1, с. 83.
- Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. 3,6-Диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины. №4, с. 511.
- Ирадян Н.С., см. Ирадян М.А. №1, с. 83; №4, с. 511.
- Кабалян Ю.К., Григорян С.Л., Малхасян Р.Т. Наноаморфная добавка как модификатор качества адгезивов хлоропреновых каучуков. №2, с. 239.
- Карапетян А.В., см. Гомкцян Т.А. №3, с. 342.
- Карапетян А.В. Синтез некоторых производных пиразолилтиопиридазина. №2, с. 246.
- Карапетян И.Р. Синтез тиохолиновых эфиров N-замещенных аминокислот с помощью 1-(o-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола. №3, с. 363.
- Казанчян Е.Г., см. Тоноян А.О. №4, с. 542.

- Князян А.М. Синтез производных 5-(2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-[1,2,4]-триазол-3-тиона, обладающих фунгицидной и ростстимулирующей активностями. №1, с. 94.
- Князян Н.Б., см. Егиазарян Д.П. №3, с. 389.
- Конькова С.Г., см. Саргсян М.С. №1, с. 137.
- Лангер П., см. Дадаян С.А. №3, с. 307.
- Макарян А.О., см. Григорян Дж.Д. №3, с. 291.
- Малеев В.И., см. Дадаян С.А. №3, с. 307.
- Малхасян Р.Т., см. Кабалян Ю.К. №2, с. 239.
- Мангасарян С.Г., см. Дадаян С.А. №3, с. 307
- Манучарова Л.А., см. Варданян И.А. №1, с. 132.
- Маргарян К.С., см. Саргисян С.А. №1, с. 126; №3, с. 381.
- Маркарян Р.Э., см. Арустамян Ж.С. №2, с. 215; №3, с. 332.
- Маркарян Э.А., см. Агемян А.А. №2, с. 230.
Арустамян Ж.С. №2, с. 215; №3, с. 332.
Вартанян С.О. №1, с. 111.
- Маркосян А.И., см. Погосян С.А. №3, с. 355.
- Минасян Н.С., см. Арустамян Ж.С. №2, с. 215; №3, с. 332.
Пароникян Е.Г. №3, с. 326.
- Мирзоян Л.А., см. Мирзоян Ф.В. №1, с. 41.
- Мирзоян Ф.В. Химизм взаимодействия молибдогерманиевой гетерополи-кислоты с основным красителем нильским голубым. №2, с. 205.
- Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Оганян Н.А., Мирзоян Л.А. Химизм образования молибдокремниевой гетерополи-кислоты и ее комплексного ассоциата с основным красителем нейтральным красным. №1, с. 41.
- Мурадян Г.М., см. Оганесян А.А. №2, с. 261.
- Напетян Н.Р., см. Дургарян А.А. №1, с. 118.
- Надарян А.Г., см. Оганесян А.А. №2, с. 261.
- Надарян А.Г. О возможностях синтеза безэмульгаторных латексов на основе винилацетата. №2, с. 250.
- Назарян Р.Л., см. Арутюнян Н.С. №1, с. 105.
- Назарян Р.Л. Синтез и некоторые превращения 2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина. №4, с. 535.
- Налбандян К.А. Структура и диэлектрические свойства стеклокристаллических сегнетоэлектриков, синтезированных направленной кристаллизацией стекол системы $BaO-B_2O_3-2AlF_3 \cdot 3LaF_3$. №1, с.51.
- Норавян А.С., см. Пароникян Е.Г. №3, с. 326.
Сагиян А.С. №1, с. 60.
- Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Акопян Ш.Ф. Синтез и превращения конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d] пиримидинов. №4, с. 447.
- Норавян О.С., см. Агемян А.А. №2, с. 230.
Вартанян С.О. №1, с. 111.
- Овакимян А.А. Синтез новых аминопроизводных и гетероциклических систем на основе конденсированного фууро[3,2-d]пиримидина. №1, с. 69.
- Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С. Синтез бисфосфонио-производных глиоксима из ((2,3-бис(гидроксиамино)бутан-1,4-

- диил)бис(трифенилфосфоний) дийодида под действием Cu(II) ионов. №4, с. 574.
- Оганесян А.А., Григорян Г.К., Мурадян Г.М., Надарян А.Г.* К механизму генерации дисперсных частиц в полимеризационной гетерогенной системе мономер–вода. №2, с. 261.
- Оганесян А.М., см. Дангян В.Т.* №4, с. 491.
- Оганесян Н.А., см. Дангян В.Т.* №4, с. 491.
- Оганян Н.А., см. Мирзоян Ф.В.* №1, с. 41.
- Паносян Г.А., см. Арутюнян Н.С.* №1, с. 105.
- Дангян В.Т.* №4, 491.
- Ирадян М.А.* №1, с. 83.
- Сагиян А.С.* №1, с. 60.
- Папоян О.А., см. Арутюнян Н.С.* №3, с. 374.
- Пароникян Е.Г., см. Норавян А.С.* №4, с. 447.
- Сагиян А.С.* №1, с. 60.
- Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Дашян Ш.Ш., Минасян Н.С.* Синтез конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d] пиримидинов. №3, с. 326.
- Пароникян Р.В., см. Арутюнян Н.С.* №1, с. 105
- Ирадян М.А.* №4, с. 511.
- Топузян В.О.* №4, с. 519.
- Погосян А.С., см. Дадаян С.А.* №3, с. 307.
- Погосян С.А.* Синтез новых N-бензилиндолил-3-сукцинимидов. №1, с. 77.
- Погосян С.А., Маркосян А.И., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* Синтез новых N-пропил(бутил)индолил-3-сукцинимидов. №3, с. 355.
- Саакян А.Д., Арутюнян Л.А., Тавадян Л.А.* Антипероксирадикальная активность диметилселеноксида. №2, с. 189.
- Саакян Л.А., см. Бадалян К.С.* №3, с. 394.
- Сагиян А.С., см. Дадаян С.А.* №3, с. 307.
- Дангян В.Т.* №4, с. 491.
- Сагиян А.С., Акопян Е.И., Геолчанян А.В., Дадаян С.А., Норавян А.С., Пароникян Е. Г., Паносян Г.А.* Энантиоселективный синтез новых замещенных 5,5-диметил-4,7-дигидропирансодержащих аналогов (S)- α -аланина. №1, с. 60.
- Саргсян С.А., Маргарян К.С., Саркисян А.С.* Электросинтез биосовместимых полимерных покрытий на основе N-винилазолов. №1, с.126.
- Саргсян С.А., Тавакалян Н.Б., Маргарян К.С., Саркисян А.С.* Электроосаждение сополимеров винилацетата на стальном электроде. №3, с. 381.
- Саргсян А.Б., см. Вартанян С.О.* №1, с. 111.
- Саргсян Г.Н., см. Шахрох Б.* №1, с. 19; №3, с. 298.
- Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* Взаимодействие арилиденацетилацетона со вторичными ариламидами ацетоуксусной кислоты. Синтез 3-ацетил-4-гидрокси-N,2-диарил-4-метил-6-оксокарбоксамидов. №1, с. 137.
- Саргсян Т.О., см. Дангян В.Т.* №4, с. 491.
- Саркисян А.С., см. Саргсян С.А.* №1, с. 126; №3, с. 381.
- Симонян А.П., см. Геворкян А.А.* №4, с. 530.
- Сиракян С.Н., см. Норавян А.С.* №4, с. 447.

- Степанян Г.М.*, см. *Ирадян М.А.* №4, с. 511.
Погосян С.А. №3, с. 355.
- Стрекова Л.Н.*, см. *Арутюнов В.С.* №4, с. 428.
- Тавадян Л.А.*, см. *Арутюнов В.С.* №4, с. 428.
Саакян А.Д. №2, с. 189.
- Тавакалян Н.Б.*, см. *Саргисян С.А.* №3, с. 381.
- Тамазян Р.А.*, см. *Ирадян М.А.* №1, с. 83.
- Тоноян А.О.*, *Казанчян Е.Г.*, *Аветисян А.С.*, *Давтян С.П.* Высокотемпературные сверхпроводники с полимерными связующими и их свойства. №4, с. 542.
- Топузьян В.О.*, *Тосунян С.Р.* Синтез 5(4Н)-оксазолонов, катализируемый ацетатом цинка. №3, с. 369.
- Топузьян В.О.*, *Тосунян С.Р.*, *Пароникян Р.В.* Катализируемое микроволновым облучением ацилирование 2-аминотиазола ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами. №4, с. 519.
- Тосунян С.Р.*, см. *Топузьян В.О.* №3, с. 369; №4, с. 519.
- Харатян С.Л.*, см. *Адамян Ц.А.* №1, с. 9.
- Хачатрян А.Х.*, см. *Саргсян М.С.* №1, с. 137.
- Хрусталева В.Н.*, см. *Дадамян С.А.* №3, с. 307.
- Царукян С.В.*, см. *Варданян И.А.* №1, с. 132.
- Цатинян А.С.*, см. *Арустамян Ж.С.* №2, с. 215; №3, с. 332.
- Чатилян А.А.*, см. *Адамян Ц.А.* №1, с. 9.
- Чобанян Ж.Н.*, см. *Григорян Дж.Д.* №3, с. 291.
- Шахатуни А.А.*, см. *Арутюнян Н.С.* №3, с. 374.
- Шахрох Б.*, *Саргсян Г.Н.*, *Арутюнян А.Б.* Квантовомеханический расчет мономолекулярного термического распада винилпропилового и винилбутилового эфиров. №3, с. 298.
- Шахрох Б.*, *Саргсян Г.Н.*, *Давтян А.Г.*, *Арутюнян А.Б.* Механизм мономолекулярного термического распада виниловых эфиров. Компьютерное моделирование распада винилэтилового эфира по механизму образования водородной связи. №1, с. 19.
- Ширинян Э.А.*, см. *Агежян А.А.* №2, с. 230.
Арустамян Ж.С. №2, с. 215; №3, с. 332.
Вартанян С.О. №1, с. 111.

ANNUAL INDEX OF AUTHORS

- Adamyany Ts.A., Chatilyan H.A., Kharatyan S.L.* Kinetics of heat release at high-temperature nitridation of tantalum. №1, p. 9.
- Aghekyan A.A., Noravyan O.S., Shirinyan E.A., Markaryan E.A.* The synthesis of N-(1-phenylcyclopentylmethyl)- and 4-(1-phenylcyclopentane-carboxy) substituted diamides of p-aminobenzoic acid. №2, p. 230.
- Arustamyany Zh.S., Markaryan R.E., Asatryan T.H., Tsatinyan A.S., Shirinyan E.A., Minasyan N.S., Markaryan E.A.* Synthesis of a number of N-[(tetrahydro-4-phenyl-2H-pyran-4-yl)methyl]-N¹-functionally substituted bisamides of succinic and maleic acids. №2, p. 215.
- Arustamyany Zh.S., Markaryan R.E., Tsatinyan A.S., Shirinyan E.A., Asatryan T.H., Minasyan N.S., Markaryan E.A.* Synthesis of a number of new amides of 4-phenyltetrahydropyran-4-methylamines. №3, p. 332.
- Arutyunov V.S., Strekova L.N., Tavadyan L.A.* New directions in oxidative conversion of natural and oil associated gases. №4, p. 428.
- Arutyunyan N.S., Papoyan O.A., Hakobyan L.H., Shahkhatuni A.A., Gevorgyan G.A.* Synthesis and some transformations of 3-(4-isopropoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propylamine. №3, p. 374.
- Arzoumanian H., Bakhtchadjian R.* Oxo-atom transfer reactions of transition metal complexes in catalytic oxidation with O₂ on the light of some recent results in molybdenum-oxo chemistry. №2, p. 168.
- Atabekyan L.V.* The quantitative determination of the content of flavonoids in deaf nettle (*lamium album* L.) and barberry (*berberis* L.) leaves. №1, p. 34.
- Badalyan K.S., Hakobyan A.E., Sahakyan L.A., Attaryan H.S., Hasratyan G.V.* The oxidation of N-alkyl-3(5)methyl-4-formylpyrazoles under phase-transfer catalysis. №3, p. 394.
- Barseghyan A.H.* Synthesis of new SrBiBO₄ compound. №2, p. 254.
- Dadayan S.A.* The enantioselective synthesis of (S)-β-(N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinyl)-α-alanine. №4, p. 500.
- Dadayan S.A., Dadayan A.S., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., Grigoryan N.Y., Mangasaryan S.H., Khrustalev V.N., Maleev V.I., Langer P.* A novel bromine-containing chiral auxiliaries, Ni^{II} complexes of their Schiff's bases with glycine and alanine. №3, p. 307.
- Danghyan V.T., Sargsyan T.H., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Hovhannisyan N.A., Hovhannisyan A.M., Panosyan G.A., Danghyan Yu.M., Saghyan A.S.* Synthesis of N-formyl di- and tripeptides using heterocycle substituted nonprotein amino acids and study of their effect on the activity of serine proteases. №4, p. 491.
- Durgaryan A.H., Araqelyan R.H., Durgaryan N.A., Nahapetyan N.R.* Synthesis of poly(azo-p-phenyleneimino-p-phenylene) and its N-acetyl derivative. №1, p. 118.
- Eghiazaryan J.P., Gyunashyan A.P., Knyazyan N.B.* Sol-gel method for villemite synthesis. №3, p. 389.
- Geolchanyan A.V.* Asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-(6-amino-1,2-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-propionic acid. №4, p. 506.

- Gevorkyan A.A., Arakelyan A.S., Simonyan A.P.* Selective synthesis of N-substituted derivatives of 3-methylpirazole. №4, p. 530.
- Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Abrahamyan L.G., Yengoyan A.P.* Synthesis of 6-(2-substituted acylhydrazino)-1,3,5-triazines. №3, p. 342.
- Grigoryan J.D., Apoyan S.A., Chobanyan J.N., Makaryan A.O.* Effects of laser radiation on the physical and chemical properties of water and water-ethanol mixtures. №3, p. 291.
- Grigoryan R.R., Arsentev S.D.* The influence of flow rate and reagents ratio on ethylene epoxidation process promoted by *n*-butane gas-phase thermic oxidation. №2, p. 196.
- Grigoryan R.R., Arsentev S.D.* The influence of temperature on ethylene epoxidation process promoted by *n*-butane gas-phase thermic oxidation. №3, p. 284.
- Hakobyan R.S.* Heterocyclization of [2-(toluene-4-sulfonylamino)-ethyl]-dithiocarbamic acid triethylammonium salt. №4, p. 526.
- Harutyunyan A.A.* Natural antibiotic sparsomycin and its synthetic analogs. №4, p. 474.
- Harutyunyan A.A.* Synthesis of new 2,4,5 and 2,4,6-substituted pyrimidines. №3, p. 317.
- Harutyunyan A.A.* Synthesis of the derivatives of the new heterocyclic system 5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine. №2, p. 257.
- Harutyunyan A.S.* Synthesis of new derivatives of condensed pyrido[2,3-b]thieno[3,2-d]pyrimidines. №2, p. 224.
- Harutyunyan N.S., Nazaryan R.L., Hakobyan L.H., Paronikyan R.V., Panosyan H.A., Gevorgyan G.A.* Synthesis and study of antibacterial activity of (2-isopropyl-4-p-tolyltetrahydropyran-4-yl)acetamides. №1, p. 105.
- Hovakimyan A.A.* Synthesis of new amino derivatives and heterocyclic systems on the basis of condensed furo[3,2-d]pyrimidine. №1, p. 69.
- Hovhannisyan A.A., Grigoryan G.K., Muradyan G.M., Nadaryan A.G.* The mechanism for the generation of dispersed particles in the polymerization heterogeneous system of monomer-water. №2, p. 261.
- Iradyan M.A., Iradyan N.S., Buniatyan J.M., Tamazyan R.A., Ayyazyan A.G., Panosyan G.A.* On anomalous conduct of 4-hydroxy-3-nitrobenzylchloride in the reaction with 4-substituted 1,2,4-triazole-3-thioles. №1, p. 83.
- Iradyan M.A., Iradyan N.S., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M.* 3,6-diaryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. №4, p. 511.
- Kabalyan Yu.K., Grigoryan S.L., Malkhasyan R.T.* Nanoamorphous additive as a quality modifier of chloroprene rubber adhesives. №2, p. 239.
- Karapetyan A.V.* Synthesis of some pyrazolylthiopyridazine derivatives. №2, p. 246.
- Karapetyan I.R.* Synthesis of thiocholine esters of N-substituted amino acids using 1-(*o*-nitrophenylsulfonyloxi)benzotriazole. №3, p. 363.
- Knyazyan A.M.* Synthesis of 5-(2-thioxo-3H-thiazol-5-yl)-[1,2,4]triazol-3-thione derivatives possessing fungicidal and growth stimulant activities. №1, p. 94.
- Mirzoyan F.V.* The mechanism of interaction between molybdo-germanic heteropolyacid and the basic dye Nile blue. №2, p. 205.

- Mirzoyan F.V., Ayriyan E.H., Ohanyan N.A., Mirzoyan L.A.* Chemism of formation of molybdenum silicon heteropolyacid and its complex associate with neutral red basic dye. №1, p. 41.
- Nadaryan A.G.* On the possibility of synthesizing emulsifier-free stable latex based on vinyl acetate. №2, p. 250.
- Nalbandyan K.A.* The dielectric properties and structure of ferroelectric glass-ceramics obtained by means of directed crystallization of glasses of BaO–B₂O₃–2AlF₃·3LaF₃ system. №1, p. 51.
- Nazaryan H.L.* Synthesis and some transformations of 2-(4-isopropyl-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)ethylamine. №4, p. 535.
- Noravyan A.S., Paronikyan E.G., Sirakanyan S.N., Hakobyan Sh.F.* Synthesis and conversion of condensed thieno[2,3-d]- and thieno[3,2-d]pyrimidines. №4, p. 447.
- Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S.* Synthesis of bisphosphonium derivatives of glyoxime from ((2,3-bis(hydroxyamino)butane-1,4-diyl)bis(triphenylphosphonium)) diiodide under the action of Cu(II) ions. №4, p. 574.
- Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dashyan Sh.Sh., Minasyan N.S.* Synthesis of derivatives of condensed pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines. №3, p. 326.
- Poghosyan S.H.* Synthesis of new N-benzylindolyl-3-succinimides. №1, c. 77.
- Pogosyan S.H., Markosyan A.I., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.* Synthesis of new N-propyl(butyl)indolyl-3-succinimides. №3, p. 355.
- Saghyan A.S., Hakobyan H.I., Geolchanyan A.V., Dadayan S.A., Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Panosyan H.A.* The enantioselective synthesis of new substituted 5,5-dimethyl-4,7-dihydrothienopyran containing analogs of (S)- α -alanine. №1, p. 60.
- Sahakyan A.D., Harutyunyan L.H., Tavadyan L.A.* Antiperoxyradical activity of dimethylselenoxide. №2, p. 189.
- Sargsyan M.S., Hayotsyan S.S., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Konkova S.G.* The interaction of arylideneacetylacetone with secondary arylamides of acetoacetic esters. Synthesis of 3-acetyl-4-hydroxy-N,2-diaryl-4-methyl-6-oxocarboxamides. №1, p. 137.
- Sargsyan S.H., Margaryan K.S., Sargsyan A.S.* Electrosynthesis of the biocompatible polymeric coverings on the basis of N-vinylazoles. №1, p. 126.
- Sargsyan S.H., Tavakalyan N.B., Margaryan K.S., Sargsyan A.S.* Electrodeposition of copolymers of vinyl acetate on the steel electrode. №3, p. 381.
- Shahrokh B., Sargsyan G.N., Davtyan A.H., Harutyunyan A.B.* Mechanism of thermal monomolecular decay of vinyl ethers. Computer modeling of the vinyl ethyl ether decay by the mechanism of hydrogen bond formation. №1, p. 19.
- Shahrokh B., Sargsyan G.N., Harutyunyan A.B.* Quantum-mechanical calculation of thermal monomolecular decay of vinyl propyl and vinyl butyl ether. №3, p. 298.
- Tonoyan A.O., Ghazanchyan L.G., Avetisyan A.S., Davtyan S.P.* High-temperature superconducting polymer-ceramic nanocomposites and their properties. №4, p. 542.

- Topuzyan V.O., Tosunyan S.R.* Zinc acetate catalyzed synthesis of 5(4H)-oxazolones. №3, p. 369.
- Topuzyan V.O., Tosunyan S.R., Paronikyan R.V.* Microwave irradiation-catalyzed acylation of 2-aminothiazole by unsaturated 5(4H)-oxazolones. №4, p. 519.
- Vardanyan I.A., Manucharova L.A., Jalali H.A., Tsarukyan S.V.* Interaction of CH_3O_2 radicals with CH_3CHO and CH_4 on TiO_2 surface. №1, p. 132.
- Vardanyan S.O., Avagyan A.S., Sargsyan A.B., Margaryan E.A., Asatryan T.O., Noravyan H.S., Harutyunyan S.A., Shirinyan E.A.* Synthesis and biological properties of 1,4-benzodioxanyl- and izochromanylalkyl substituted diamides of succinic acid. №1, p. 111.

Вниманию авторов!

Подробную информацию о «Химическом журнале Армении», содержание номеров журнала в графической форме и аннотации статей, годовые авторские указатели, а также развернутые правила для авторов можно получить в сети Интернет по адресу: <http://chemjournal.sci.am>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде **полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию**.

Журнал публикует работы по **всем направлениям химической науки**, в том числе по общей и неорганической химии, физической химии и химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии полимеров, химии природных соединений, биоорганической химии и химии материалов.

Статьи, предлагаемые к публикации в разделе биоорганической химии, должны быть посвящены получению новых потенциально биологически активных соединений, в том числе и выделенных из природных объектов. **При описании новых веществ, обладающих значительной (в сравнении с применяемыми в медицине лекарствами) биологической активностью**, статья может содержать результаты биологических исследований, включающие ссылки на использованные методы изучения биологической активности, информацию о типе использованных биообъектов, активности и токсичности синтезированных препаратов в сопоставлении с соответствующими показателями применяемых в медицине лекарств.

В заключении следует привести краткий аргументированный вывод о связи между структурой и биологической активностью исследованных соединений. Опубликованные материалы, а также материалы, представленные для публикации в других журналах, к рассмотрению не принимаются.

Авторские обзоры должны представлять собой обобщение и анализ результатов цикла работ одного или нескольких авторов по единой тематике.

Полные статьи принимаются объемом до 12 страниц, объем **краткого сообщения** — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** должны содержать изложенные в краткой форме научные результаты принципиально важного характера, требующие срочной публикации; объем письма в редакцию — не более 3 страниц машинописного текста. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи независимо от их объема.

Для публикации статьи авторам необходимо представить в редакцию следующие материалы и документы:

- 1) направление от организации (в 1 экз.);
- 2) экспертное заключение (для граждан РА) (в 1 экз.);
- 3) подписанный всеми авторами текст статьи, включая аннотацию, таблицы, рисунки и подписи к ним (все в 2-х экз.);
- 4) графический реферат (в 2-х экз.);
- 5) файлы всех материалов (предоставляются на диске или магнитном носителе или направляются по электронной почте по адресу: chemjournal@sci.am).

Статья должна быть написана сжато, аккуратно оформлена и тщательно отредактирована. Не допускается дублирование одних и тех же данных в таблицах, на схемах и рисунках.

Автор несет полную ответственность за достоверность экспериментальных данных, приводимых в статье.

Все статьи, направляемые в редакцию, подвергаются рецензированию и научному редактированию.

Статья, направленная авторам на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде **вместе с ее первоначальным вариантом** в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все замечания и комментарии и поясняющее все внесенные изменения. **Статья, задержанная на**

исправлении более двух месяцев или требующая повторной переработки, рассматривается как вновь поступившая.

Редакция посылает автору перед набором для проверки отредактированный экземпляр статьи, корректуру, а также верстку.

Структура публикаций

Публикация **обзоров, полных статей и кратких сообщений** начинается с индекса УДК, затем следуют заглавие статьи, инициалы и фамилии авторов, развернутые названия научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений, номера факсов и адреса электронной почты. Далее приводится краткая аннотация (не более 20 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов. За ней следуют ключевые слова (не более 8 слов).

В статьях **теоретического и физико-химического характера** приводятся сжатое введение в проблему и постановка задачи исследования, экспериментальная или методическая часть, обсуждение полученных результатов с **заключением**, а в статьях, **посвященных синтезу**, — общая часть (введение и задача исследования), обсуждение полученных результатов с **заключением** и экспериментальная часть. Рисунки с подрисовочными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

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

УДК.....

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагян,^a Ю. Н. Белоконь^b и К. Фишер^b

^a Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

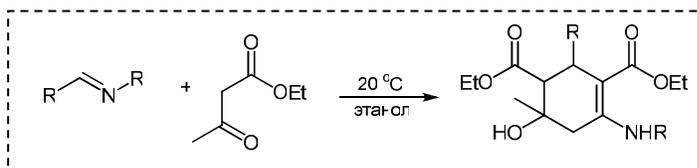
^b Институт органического катализа ИФОРК Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-б
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофенона.

Примеры оформления графических рефератов

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

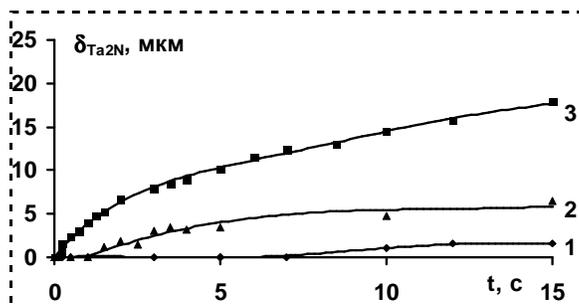
М. С. Саргсян
С. С. Айюцян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилиян
С. Л. Харатян



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №3, с. 316

Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1,5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1,5 см с правой стороны, 2,5 см сверху, 2,5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов** (не допускаются записи *и др.*, *et al.*).

Список литературы должен быть оформлен следующим образом:

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

Статьи в сборниках: Ола Дж., Фарук О., Пракаш Дж. К.С. в кн: Активация и каталитические реакции алканов / под ред. К.М.Хилла. М., Наука, 1992, с. 39.

При цитировании переводных изданий после выходных данных русскоязычной версии в квадратных скобках необходимо указать выходные данные оригинального издания. Например: *Внутреннее вращение молекул.* / под ред. В.Д.Орвилл-Томаса. М., Мир, 1974, 374 с. [*Internal Rotation in Molecules*, Ed. W. J. Orville-Thomas, Wiley, New York, 1974, 329 pp.].

Журналы: Gal'pern E.G., Stankevich I.V., Chistyakov A.L., Chernozatonskii L.A. // Chem. Phys. Lett., 1997, v.269, p.85.

При цитировании русскоязычного журнала, переводимого за рубежом, необходимо приводить ссылку и на англоязычную версию. Например: Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2005, с.804 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2005, 54, 820].

Патенты: А.с. 9854 СССР // *Б.И.*, 1978, 61. или: US Pat. 55973 // *Chem. Abstr.*, 1982, 97, 150732.

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. «...» доктора хим. наук. Город, институт, год, стр.

Программы: Sheldrick G. M., *SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure*, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

Банки данных: *Cambridge Structural Database System, Version 5.17*, 1999.

Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются. При цитировании неопубликованных работ и частных сообщений необходимо представить разрешение от лица, на чьи данные приводится ссылка.

Памятка для авторов

Для максимального **сокращения сроков публикации** редакция просит авторов обратить особое внимание на **оформление статьи**.

Общие положения

Материалы, представляемые в редакцию:

фамилия, имя, отчество и координаты лица, с которым редакция должна вести переписку (почтовый адрес, номер телефона, номер факса, адрес электронной почты). Фамилия автора, ответственного за переписку, должна быть отмечена звездочкой.

направление от организации

экспертное заключение (для граждан РА)

текст статьи, аннотации на русском, английском и армянском языках на отдельных страницах (либо в тексте), рисунки и таблицы (все в 2 экз.)

графический реферат

файлы всех представляемых материалов на диске или магнитном носителе (или направляются по электронной почте по адресу: chemjournal@sci.am).

только для кратких сообщений и писем в редакцию: объем рукописи не должен превышать 5 и 3 страниц машинописного текста, соответственно

последовательность расположения частей статьи (кроме писем в редакцию):

индекс УДК

название статьи

автор(ы)

развернутое название научной организации

почтовый адрес с индексом

факс

адрес электронной почты

аннотация

собственно текст статьи

введение

постановка задачи

для статей физико-химической тематики:

экспериментальная часть

обсуждение полученных результатов с заключением

для статей, посвященных синтезу:

обсуждение полученных результатов с заключением

экспериментальная часть

благодарности

список литературы

Требования к оформлению и подготовке рукописи

□ В экспериментальной части должны быть представлены доказательства строения и чистоты всех новых соединений, источники использованных нетривиальных реагентов или методики их получения, а также условия дополнительной подготовки реагентов и растворителей.

□ Для всех синтезированных соединений следует дать названия по номенклатуре IUPAC. Металлоорганические комплексы могут быть названы по системе *Chemical Abstracts*.

□ Все таблицы, схемы, рисунки, соединения и ссылки на литературу должны нумероваться строго в порядке упоминания в тексте.

□ На осях графиков должны быть указаны наименования и единицы измерения соответствующих величин.

□ Рисунки спектров не должны быть выполнены от руки.

□ Все используемые аббревиатуры и сокращения должны соответствовать приведенному в Правилах для авторов списку или расшифровываться при первом упоминании.

□ Данные рентгеноструктурного исследования следует представлять в виде рисунка(ков) молекулы (с пронумерованными атомами) или кристаллической упаковки и таблиц, содержащих необходимые геометрические характеристики молекул (основные длины связей, валентные и торсионные углы).

□ В файлах статьи для основного текста обязательно использование шрифта Unicode, желательнее Times New Roman, для греческих букв — шрифт Symbol.

□ 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.

□ Символы переменных физических величин (например, температура — T), единицы их измерения (К), стереохимические дескрипторы (*cis*, Z , R), локанты (N -метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны курсивом ($C2v$, но не $C2v$).

□ В тексте статьи должны быть упомянуты все ссылки, приведенные в списке литературы. Ссылки в тексте даются в квадратных скобках строго в порядке их упоминания.

□ В списке литературы должны использоваться только стандартные сокращения названий журналов.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ընդհանուր և ֆիզիկական քիմիա

Արուստյունով Վ.Ս., Ստրեկովա Լ.Ն., Թավադյան Լ.Ա. Բնական և ուղեկից գազերի օքսիդային փոխարկման նոր ուղղություններ..... 428

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Նորավյան Ա.Ս., Պարոնիկյան Ե.Գ., Միրականյան Ա.Ն., Հակոբյան Շ.Ֆ. Կոնդենսված թիենո[2,3-d]- և թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների սինթեզը և փոխարկումները..... 447

Հարությունյան Ա.Ա. Բնական հակաբիոտիկ սպառսոմիցինն և նրա սինթետիկ անալոգները 474

Դանդյան Վ.Տ., Սարգսյան Տ.Հ., Ժամհարյան Ս.Մ., Գյուլումյան Է.Ա., Հովհաննիսյան Ն.Ա., Հովհաննիսյան Ա.Ս., Փանոսյան Հ.Ա., Դանդյան Յու.Ս., Սաղյան Ա.Ս. Հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կիրառմամբ N-ֆորմիլ դի- և տրիպեպտիդների սինթեզը և նրանց ազդեցության ուսումնասիրումը սերինային պրոտեազների ակտիվության վրա..... 491

Դադայան Ս.Ա. (S)-β-(N-կարբոնիլ-N'-2,4-դիքլորբենզիլպիպերազինիլ)-α-ալանինի էնանթիոսելեկտիվ սինթեզ 500

Գեոլչանյան Ա.Վ. (S)-2-Ամինա-3-(6-ամինա-1,2-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)պրոպիոնաթթվի ասիմետրիկ սինթեզը 506

Իրադյան Ս.Ա., Իրադյան Ն.Ս., Պարոնիկյան Ռ.Վ., Ստեփանյան Հ.Ս. 3,6-Դիարիլ-7H-[1,2,4]տրիազոլո[3,4-b][1,3,4] թիադիազիններ..... 511

Թոփուզյան Վ.Օ., Թոսունյան Ս.Ռ., Պարոնիկյան Ռ.Վ. Միկրոպլիքային ճառագայթմամբ կատալիզվող 2-ամինաթիազոլի ացիլումը չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոններով..... 519

Հակոբյան Ռ.Ս. [2-(Տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)-էթիլ]-դիթիոկարբամինաթթվի տրիէթիլամոնիումային աղի հետերոցիկլումը 526

Գևորգյան Ա.Ա., Առաքելյան Ա.Ս., Սիմոնյան Ա.Պ. N-Տեղակալված 3-մեթիլպիրազոլի ածանցյալների սելեկտիվ սինթեզ 530

Նազարյան Հ.Լ. 2-(4-Իզոպրոպիլ-2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)էթիլամինի սինթեզը և որոշ փոխարկումները 535

Պոլիմերների քիմիա

Տոնոյան Ա.Հ., Ղազանչյան Ե.Գ., Ավետիսյան Ա.Ս., Դավթյան Ս.Պ. Պոլիմերային կապակցողներով բարձրջերմաստիճանային գերհաղորդիչներ և դրանց հատկությունները..... 542

Նամակներ խմբագրություն

Հովակիմյան Մ.Ժ., Գասպարյան Գ.Ծ., Բիչախյան Ա.Ս. Գլիօքսիմի բիսֆոսֆոնիումային ածանցյալների սինթեզը ((2,3-բիս(հիդրօքսիամինո)բուտան-1,4-դիլ)-բիս(տրիֆենիլֆոսֆոնիում)) դիտրիդից Cu(II) իոնների ազդեցությամբ..... 574

Մահախոսական

O.U. Մարկիսով..... 578

Հեղինակների ցանկ 579

Կանոններ հեղինակների համար..... 589

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

- Арутюнов В.С., Стрекова Л.Н., Тавадян Л.А.* Новые направления в окислительной конверсии природных и попутных газов 428

Органическая и биорганическая химия

- Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Акопян Ш.Ф.* Синтез и превращения конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d] пиримидинов..... 447
- Арутюнян А.А.* Природный антибиотик спарсомицин и его синтетические аналоги..... 474
- Дангян В.Т., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Оганесян Н.А., Оганесян А.М., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагиян А.С.* Синтез N-формильных ди- и трипептидов с использованием гетероциклически замещенных небелковых аминокислот и изучение их влияния на активность сериновых протеаз 491
- Дадаян С.А.* Энантиоселективный синтез (S)- β -(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- α -аланина 500
- Геолчанян А.В.* Асимметрический синтез (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты 506
- Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.* 3,6-Диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины..... 511
- Топузян В.О., Тосунян С.Р., Пароникян Р.В.* Катализируемое микроволновым облучением ацилирование 2-аминотиазола ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами..... 519
- Акопян Р.С.* Гетероциклизация триэтиламмониевой соли [2-(толуол-4-сульфониламино)-этил]-дитиокарбаминовой кислоты 526
- Геворкян А.А., Аракелян А.С., Симонян А.П.* Селективный синтез N-замещенных производных 3-метилпиразола 530
- Назарян Р.Л.* Синтез и некоторые превращения 2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина..... 535

Химия полимеров

- Тоноян А.О., Казанчян Е.Г., Аветисян А.С., Давтян С.П.* Высокотемпературные сверхпроводники с полимерными связующими и их свойства 542

Письма в редакцию

- Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С.* Синтез бисфосфонио-производных глиоксима из ((2,3-бис(гидроксиамино)бутан-1,4-диил)бис(трифенилфосфоний) дийодида под действием Cu(II) ионов 574

Некролог

- О.М.Саркисов* 578

- Годовой указатель авторов и статей 579

- Правила для авторов..... 589

CONTENTS

General and Physical Chemistry

- Arutyunov V.S., Strekova L.N., Tavadyan L.A.* New directions in oxidative conversion of natural and oil associated gases 428

Organic and Bioorganic Chemistry

- Noravyan A.S., Paronikyan E.G., Sirakanyan S.N., Hakobyan Sh.F.* Synthesis and conversion of condensed thieno[2,3-d]- and thieno[3,2-d]pyrimidines..... 447
- Harutyunyan A.A.* Natural antibiotic sparsomycin and its synthetic analogs..... 474
- Danghyan V.T., Sargsyan T.H., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Hovhannisyan N.A., Hovhannisyan A.M., Panosyan G.A., Danghyan Yu.M., Saghyan A.S.* Synthesis of N-formyl di- and tripeptides using heterocycle substituted nonprotein amino acids and study of their effect on the activity of serine proteases 491
- Dadayan S.A.* The enantioselective synthesis of (S)- β -(N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinyl)- α -alanine..... 500
- Geolchanyan A.V.* Asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-(6-amino-1,2-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-propionic acid 506
- Iradyan M.A., Iradyan N.S., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M.* 3,6-Diaryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines..... 511
- Topuzyan V.O., Tosunyan S.R., Paronikyan R.V.* Microwave irradiation catalyzed acylation of 2-aminothiazole by unsaturated 5(4H)-oxazolones 519
- Hakobyan R.S.* Heterocyclization of [2-(toluene-4-sulfonylamino)-ethyl]-dithiocarbamic acid triethylammonium salt 526
- Gevorkyan A.A., Arakelyan A.S., Simonyan A.P.* Selective synthesis of N-substituted derivatives of 3-methylpirazole..... 530
- Nazaryan H.L.* Synthesis and some transformations of 2-(4-isopropyl-2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)ethylamine..... 535

Polymeric Chemistry

- Tonoyan A.O., Ghazanchyan E.G., Avetisyan A.S., Davtyan S.P.* High-temperature superconducting polymer-ceramic nanocomposites and their properties..... 542

Letters to Editors

- Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S.* Synthesis of bisphosphonium derivatives of glyoxime from ((2,3-bis(hydroxyamino)butane-1,4-diyl)bis(triphenylphosphonium)) diiodide under the action of Cu(II) ions..... 574

Obituary

- O.M.Sarkisov* 578

- Annual Index of Authors** 579

- Rules for Authors**..... 589