

ISSN 0515-8628



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆՐԱՅԷՄ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

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

ԽՍԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈԼԵԳԻԱ

Արսենտև Ս.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբայան Ս.Գ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Հ. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Հ.Գ., Հայրապետյան Ս.Ս., Դոչիկյան Ս.Վ., Մատնիշյան Հ.Ա. (պատասխանատու խմբագիր), Նորավյան Ա.Ս., Տոնոյան Ա.Հ., Փանոսյան Հ.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Խոլկին Ա.Ի. (ՌԴ), Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ), Մալեն Վ.Ի. (ՌԴ):

Главный редактор	Сагян 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), Բաբаян Ս.Գ. (ответственный редактор), Դանագուլյան Գ.Գ. (ответственный редактор), Կոչիկյան Կ.Վ., Մատնիշյան Ա.Ա. (ответственный редактор), Նորավյան Ա.Ս., Փանոսյան Գ.Ա., Տոնոյան Ա.Օ., Խաչատրյան Ա.Գ., Արությունով Վ.Ս. (Россия), Белов Г.П. (Գերմանիա), Գևորգյան Վ.Ն. (США), Малеев В.И. (Գերմանիա), Холкин 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).*

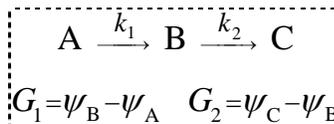
<http://chemjournal.sci.am>
www.flib.sci.am

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Ценность – системное понятие химической кинетики

Л. А. Тавадян
Г. А. Мартоян

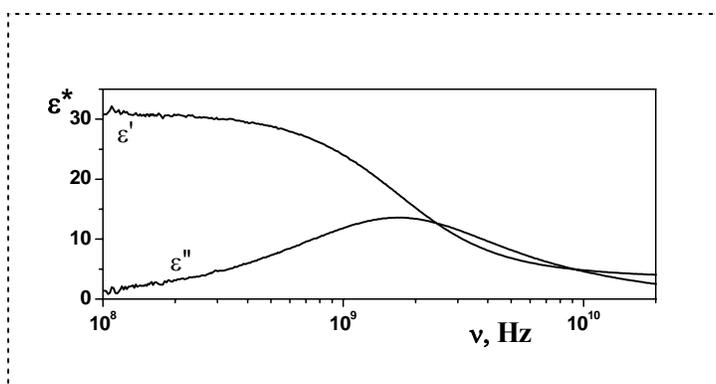
H – гамильтониан



Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3, с. 360

Dielectric relaxation study of dipropylsulfoxide/ CCl_4 solutions

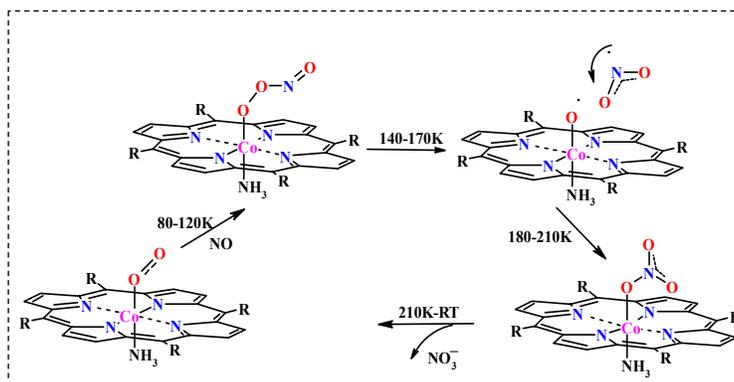
L. S. Gabrielyan
S. A. Markarian



Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 383

Диоксигенация монооксида азота (NO) моделями активного центра окси-глобинов

Т. С. Куртикян
Ш. Р. Эксузян



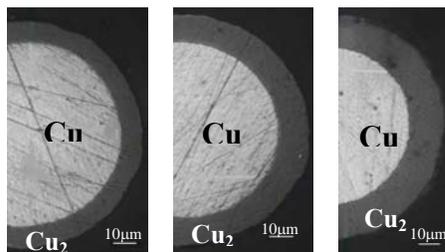
Хим. ж.
Армении, 2013,



Кинетические особенности начальных стадий высокотемпературного окисления меди

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

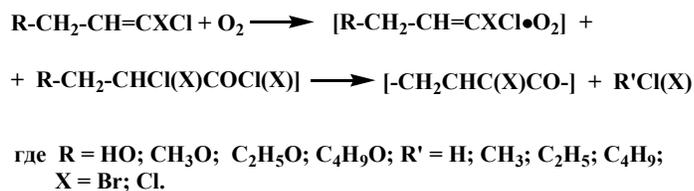
Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 407



Жидкофазное окисление гемдихлор- и гембромхлорпропенов, содержащих окси-, алкокси- и ацетоксигруппы, молекулярным кислородом

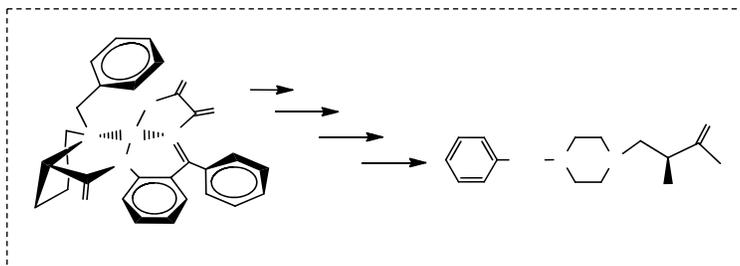
Р.Б.Баятян
К.Ю.Будагян
Б.Э.Баятян
Л.А.Саакян
М.Л.Ерицян

Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 416



Асимметрический синтез (S)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты

А. В. Геолчанян

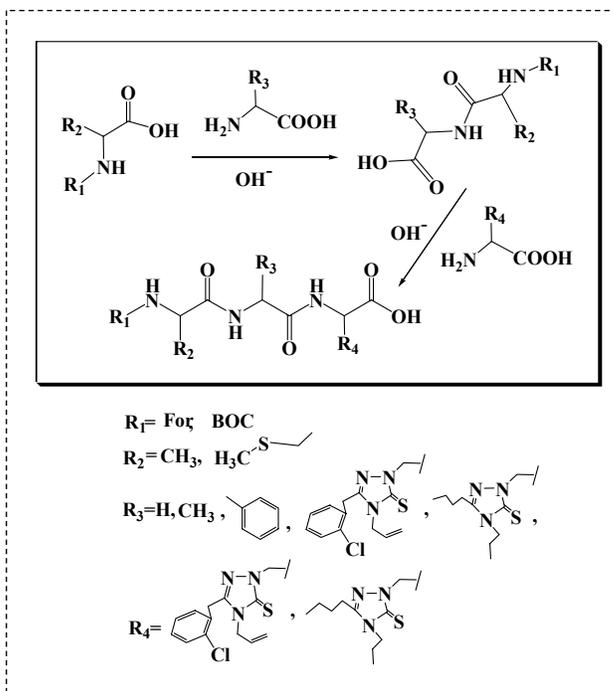


Хим. ж. Армении, 2013,
т. 66, №3, с. 424

**Синтез пептидов, содержащих β -гетероциклически
замещенные производные (*S*)-аланина, и изучение их влияния на активность се-
риновых протеаз**

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

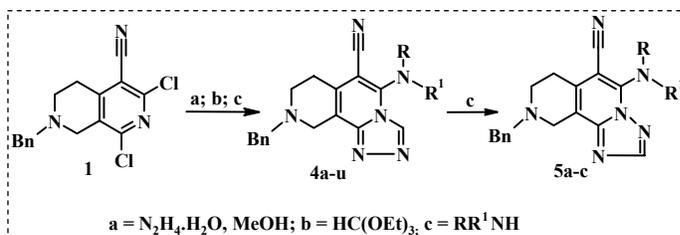
Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3, с. 430



**Синтез новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов:
[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- и [1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридины**

С. Н. Сиракян

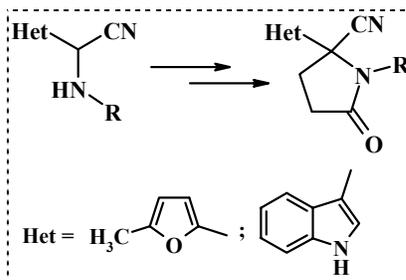
Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 440



Синтез новых производных 2-гетерилпирролидинкарбонитрилов

С. П. Гаспарян

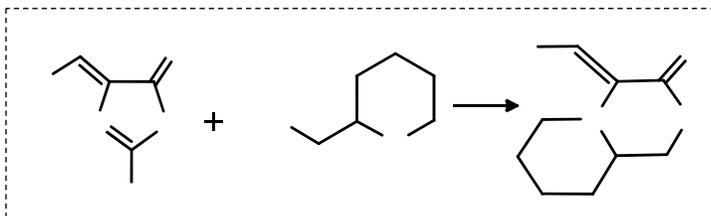
Хим. ж. Армении, 2013,
т. 66, №3, с. 449



Синтез (Z)-4-арилденгексагидро-1N-пиридо[1,2-а]пиазин-3(2H)-онов в условиях микроволнового облучения

В. О. Топузян
А. Р. Манвелян

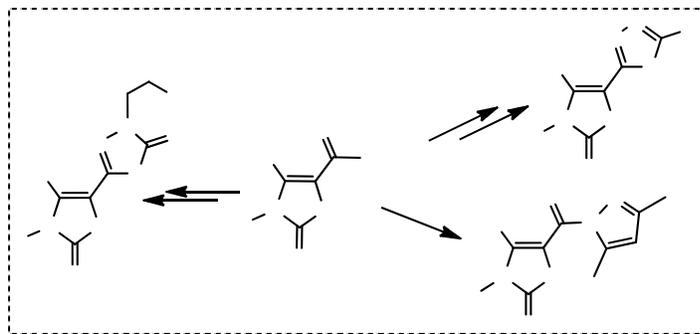
Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 455



Синтез производных новых неконденсированных бигетероциклических систем на базе гидразидов 2-тиоксо- и 2-арилсульфонилиминотиазол-5-карбоновых кислот

К. А. Элиазян
Р. С. Акопян
В. А. Пивазян
Э. А. Казарян
А. П. Енгоян

Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 461

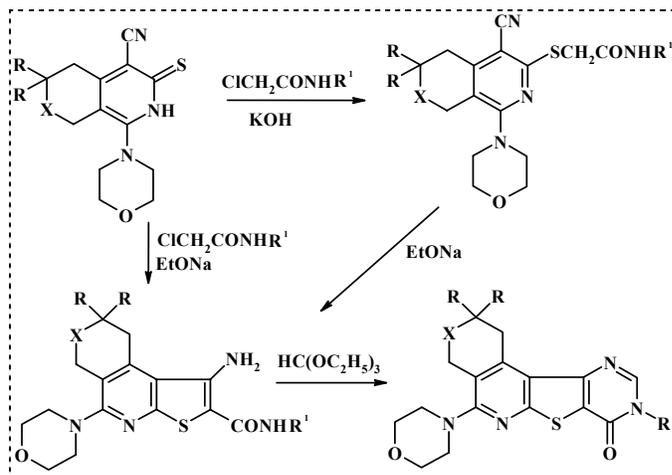


Ar

Синтез новых производных тиено[3,2-d]пиримидинов, конденсированных с тетрагидропирановым или циклогексановым циклом

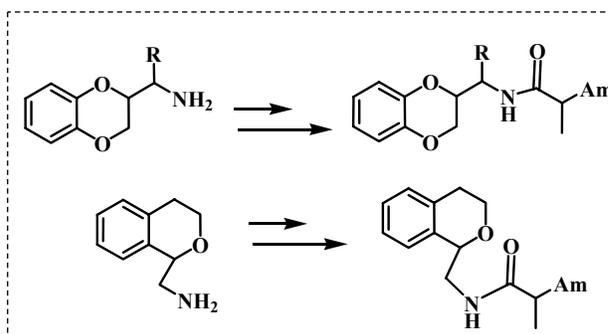
Ш. Ш. Дашян

Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3, с. 470



Синтез N-(1,4-бензодиоксанилалкил)- и изохроманилметиламидов 2-N⁷-замещенных аминопропионовых кислот

А. С. Авакян
С. О. Вартамян
А. Б. Саргсян
Э. А. Маркарян
Т. О. Асатрян
О. С. Норавян
А. С. Цатинян

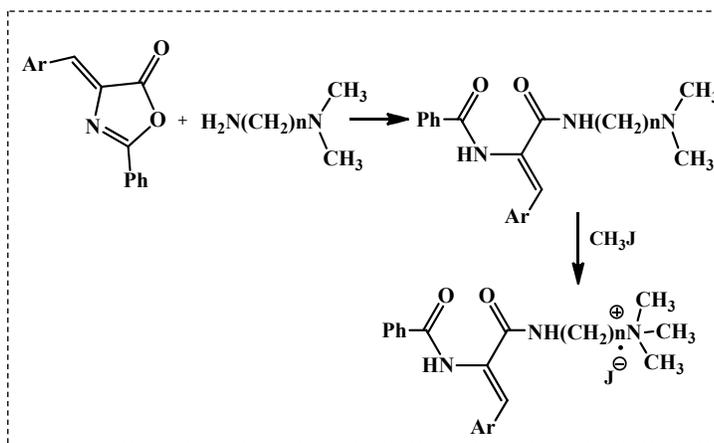


Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3, с. 479

**Синтез и антихолинэстеразные свойства (Z)-диметиламиноалкиламиридов
N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот и их йодметилатов**

В. О. Топузян
С. Р. Тосунян
И. Р. Карапетян
К. Ю. Амирбекян
Ш. А. Маркарян

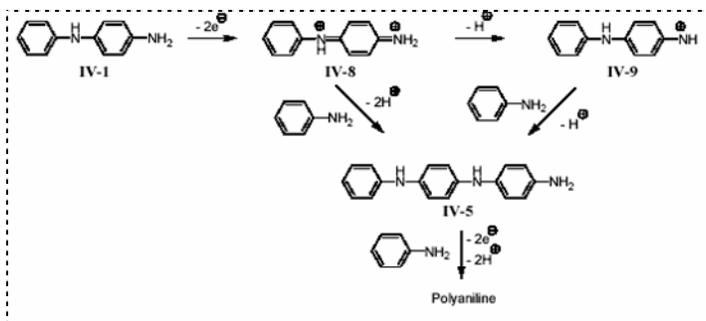
*Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 487*



Механизм образования полианилина

А. А. Матнишян
Т. Л. Ахназарян
Т. Т. Хачатрян

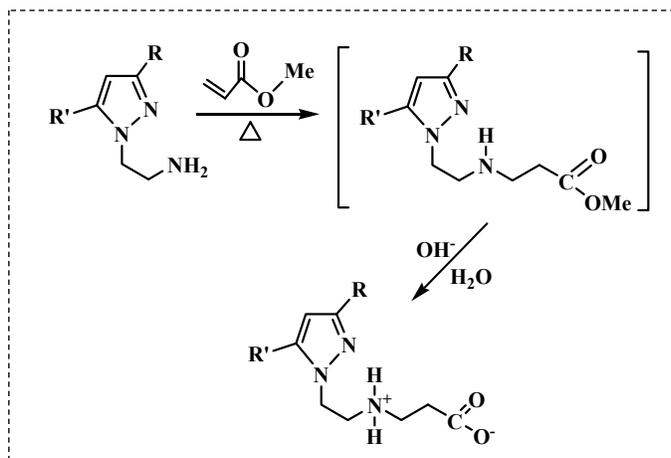
*Хим. ж.
Армении, 2013, т.
66, №2, с. 495*



Щелочной гидролиз сложных эфиров 1-(2'-аминоэтил) пиразолов

А. Э. Акопян

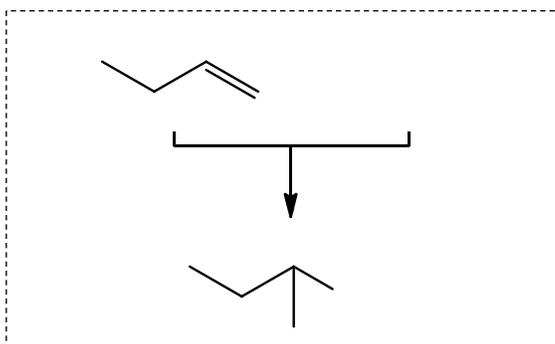
Хим. ж. Армении,
2013, т. 66, №3,
с. 512



Одностадийный путь синтеза трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)-пропил]фосфоний бромида, обладающего высокой бактерицидной активностью

М. Ж. Овакимян
Г. Ц. Гаспарян
М. Р. Григорян
Г. М. Степанян
Р. В. Пароникян

Хим. ж. Армении, 2013,
т. 66, №3, с. 516



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.124

ЦЕННОСТЬ – СИСТЕМНОЕ ПОНЯТИЕ ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ

Л. А. ТАВАДЯН и Г. А. МАРТОЯН

Институт 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 30 VII 2013

Представляется новый ценностный метод численного кинетического исследования механизмов сложных (многостадийных) реакций. Данный подход основывается на гамильтоновой систематизации кинетических моделей сложных химических превращений. Физико-химическое, кинетическое осмысление переменных, вытекающих из гамильтонового формализма, позволило прийти к новым системным понятиям химической кинетики, таких, как ценностные вклады химических компонентов и отдельных стадий, характеризующих их системную кинетическую значимость в многостадийной реакции.

На конкретных примерах, используя ценностный метод, обсуждаются вопросы ранжировки отдельных стадий и компонентов механизма сложной реакции по их значимости согласно выбранной целевой характеристики реакции, сокращения избыточных механизмов реакций, реакционной способности и численного выявления и исследования критических состояний реакций.

Рис. 7, табл. 1, библиографических ссылок 53.

В то время как в химической науке поставленные задачи становятся все более сложными, компьютер превращается в один из наиболее важных и универсальных средств исследования, доступных химику. В химической кинетике этот вопрос особенно важен, поскольку решаемые задачи, включая задачи практического приложения, требуют использования, как правило, намного более сложных кинетических моделей реакций. Под кинетической моделью сложной (многостадийной) химической реакции чаще всего понимается последовательность отдельных (одностадийных) химических реакций, из которых она сла

гается, с соответствующими исходными данными и количественными параметрами – значениями констант скоростей отдельных стадий.

Одним из ключевых этапов кинетического исследования сложной химической реакции является анализ кинетической модели, ее сопоставление с экспериментальными результатами, прогнозирование поведения реакционной системы в тех или иных условиях и т.д.

Для сложных механизмов реакции исследователи неизбежно прибегают к вычислительным методам, реализуемым с помощью компьютеров, являющимися перспективной и быстроразвивающейся областью химической кинетики [1-6] . При осуществлении численных расчетов эффективным фактором является численное выявление кинетической значимости химических компонентов и отдельных химических стадий сложного химического превращения. Именно на этом базируются подходы химически осмысленного управления реакциями.

Имеющиеся численные методы анализа реакционных механизмов детально освещены в литературе. Наиболее широко используются методы анализа чувствительностей и удельных скоростей отдельных химических стадий механизма реакции [3-12] .

Нами в дополнение к традиционным численным методам исследования механизмов реакций предложен *гамильтоновы́й подход*, который представляется как новая вычислительная химическая кинетика (*ценностный метод*).

При разработке данного метода мы опирались на некий философский вывод, а именно, различные формы движения материи, включая химическое превращение, с наиболее общих позиций должны характеризоваться аналогичными понятиями. В соответствии с этим замыслом была использована гамильтонова систематизация кинетических моделей сложных химических реакций по аналогии с классическим – каноническим описанием динамических систем [13,18] . Одновременно физико-химическое, кинетическое осмысление неизбежно возникающих при этом сопряженных друг с другом переменных двух типов позволило прийти к новым системным понятиям в химической кинетике, таким, как ценностные вклады компонентов и отдельных стадий, характеризующих их кинетическую значимость в многостадийном химическом процессе. Объективность существования системных ценностных кинетических величин обусловлена также тем, что механизм сложной реакции рассматривается как реакционная система из взаимодействующих (реагирующих) друг с другом химических компонентов [15] .

Подчеркнем, что ценностные величины позволяют универсальным (вне зависимости от степени сложности – многостадийности химической реакции) образом численно описывать такие важные характеристики сложной реакции, как кинетические значимости ее компонентов и отдельных стадий.

Гамильтонова формализация химических реакционных систем нацелена на решение следующих важных задач [6,16-27] :

- численное выявление кинетики системных значимостей компонентов и отдельных стадий реакционного механизма сложной реакции;
- сокращение (упрощение) кинетических моделей реакций;
- выявление и анализ критических состояний реакционных систем;
- решение задачи реакционной способности реагентов в ряду однотипных соединений на основе кинетической модели сложной реакции;
- прогноз поведения реакции и ее химически осмысленное управление.

Ниже приводятся теоретические предпосылки и некоторые примеры приложения ценностного подхода для решения вышеотмеченных задач.

Теоретические предпосылки.

Ценностные величины. Ценность отдельной химической стадии (G_j) и компонента реакции ψ_i определяется как отношение отклика выбранной характерной динамической величины реакционной системы ($F(t)$) в некий момент времени t на малое возмущение скорости отдельной стадии $j(r_j)$ и скорости накопления компонента $i(f_i)$ в начальный момент времени t_0 , соответственно.

$$G_j(t) = \frac{\partial F[r_j(t), \dots, r_n(t)]}{\partial r_j} \Big|_{r_j=r_j(t_0)} \quad (\text{ценность стадии}) \quad (1)$$

$$\psi_i(t) = \frac{\partial F[f_1(t), \dots, f_n(t)]}{\partial f_i} \Big|_{f_i=f_i(t_0)} \quad (\text{ценность компонента})$$

$F(t)$ – целевой динамический параметр (скорость отдельной стадии, скорость изменения концентраций компонентов реакции, мгновенная селективность и пр.), интегральное поведение во времени которого задает выбранную выходную характеристику реакции, например, концентрацию компонентов, выход продуктов, критичность реакционной системы и т.д.

Величины ценности компонентов и ценности стадий строго взаимосвязаны посредством химических уравнений отдельных стадий, представляющихся в виде

$$\sum_j a_{ji} L_{jl} = \sum_j a_{jp} P_{jp}$$

Ценность j -ой отдельной стадии равна разности ценностей компонентов, образующихся и участвующих в качестве реагентов в этой стадии с учетом стехиометрических коэффициентов:

$$G_j(t) = \sum_p \alpha_{jp} \psi_{jp}(t) - \sum_j \alpha_{jl} \psi_{jl}(t), \quad (2)$$

где a_{jp}, a_{jl} – стехиометрические коэффициенты j -ой стадии; p и l – индексы, относящиеся соответственно к продуктам и исходным веществам j -ой стадии; L_{jl} и P_{jp} – исходные реагенты и конечные продукты j -ой стадии, соответственно.

Определяются также ценностные вклады отдельных стадий $h_j(t)$ и компонентов $b_i(t)$, где учитывается одновременно и скоростной фактор:

$$h_j(t) = G_j(t) \cdot r_j(t), \quad j = 1, 2, \dots, n, \quad (3)$$

$$b_i(t) = \psi_i(t) \cdot f_i(t), \quad i = 1, 2, \dots, m.$$

Расчет ценностных величин. При расчете ценностных величин использована методика их определения путем нахождения сопряженных функций с использованием классического гамильтонового формализма.

Кинетика изменений концентраций и ценностей компонентов рассчитывается решением одновременно системы кинетических уравнений и системы дифференциальных уравнений для функций $\psi_i(t)$ (ценностей компонентов). Функции $\psi_i(t)$ сопряжены концентрациям компонентов $c_i(t)$ в системе гамильтониана H .

$$\begin{cases} dc_i / dt = f_i(\mathbf{k}, \mathbf{c}) = \frac{\partial H}{\partial \psi_i} & (\text{кинетические уравнения}) \\ d\psi_i / dt = -\frac{\partial H}{\partial c_i} & (\text{сопряженные уравнения}) \\ H = -F + \sum_i^m \psi_i f_i, \quad i = 1, 2, \dots, m, \quad c_i(0) = c_i^0, \quad \psi_i(0) = \psi_i^0 \end{cases} \quad (4)$$

F – целевая величина, представляющая собой линейную комбинацию скоростей накопления компонентов f_i , выделенных согласно цели; \mathbf{k}, \mathbf{c} – векторы констант скоростей и концентраций компонентов. Далее из определенных значений $\psi_i(t)$, согласно уравнениям (2) и (3), определяются кинетические траектории

ценностей отдельных стадий $G_j(t)$, ценностных вкладов отдельных стадий $h_j(t)$ и химических компонентов $b_i(t)$.

Неэмпирическое выявление молекулярной структуры эффективного стимулятора и ингибитора реакции из ряда однотипных соединений. Фундаментальным вопросом теоретической химии является установление связи между строением реагирующих частиц и их реакционной способностью [6,22,24] . Чаще всего вопросы реакционной способности обсуждаются в связи с элементарными реакциями. В этом случае мерой реакционной способности служит константа скорости и/или сечение реакции.

Между тем, в случае многостадийных химических реакций задача определения реакционной способности реагентов существенно затрудняется следующим обстоятельством: сведения о связи величин констант скоростей отдельных стадий в зависимости от молекулярного строения их участников «завуалированы» взаимосвязанной концентрационной динамикой компонентов реакционной системы, как это представлено на рис. 1.



Рис. 1. Формализованная запись влияния индексов реакционной способности компонентов на выходные характеристики сложной химической реакции.

Тем не менее, в рамках гамильтоновой вычислительной кинетики возможно выявление молекулярной структуры эффективного стимулятора и ингибитора реакции. Данная задача сводится к задаче оптимального управления. *Принципиальным в данном подходе представляется то, что в качестве управляющих параметров химической реакционной системы выступают реакционные количественные характеристики молекулярной структуры компонентов.*

Гамильтонова систематизация кинетических моделей сложных химических реакций, лежащая в основе ценностного метода, позволяет также решать задачи оптимального управления на основе вариационного исчисления, используя принцип максимума Понтрягина [28,29] . Это и позволяет в данном случае решать задачу подбора эффективных стимулятора и ингибитора реакции, согласно ее кинетической модели.

Численное решение задачи подбора эффективного стимулятора и ингибитора реакции включает следующие этапы.

1. Записывается условие эффективности стимулятора или ингибитора реакции

$$I(t) = \Delta[\text{RH}]_t = - \int_0^t r_{\text{RH}}(t) dt \rightarrow \text{extremum} \quad (5)$$

$$r_{\text{RH}} = d[\text{RH}] / dt$$

Условие (5) соответствует минимальному или максимальному превращению исходного субстрата ($\Delta[\text{RH}]_t$) в произвольный момент времени t .

2. Константы скорости отдельных стадий с участием стимулятора или ингибитора, а также промежуточных продуктов их превращения представляются в виде функциональной зависимости от реакционных параметров молекулярной структуры (\mathbf{D}) исходной формы:

$$k_i = \varphi_i(\mathbf{D}) \quad i = 1, 2, \dots, r \quad (6)$$

В этом случае реакционные характеристики исходного реагента и его интермедиатов системно согласованы.

3. Реакционные индексы молекул стимулятора или ингибитора реакции рассматриваются в качестве управляющих параметров. Эта процедура с учетом условия экстремальности (5), согласно принципу максимума Понтрягина, сводится к записи следующего условия для гамильтониана:

$$\sup H(\mathbf{D}) = 0 \quad (7)$$

Решение системы уравнений (4) с соблюдением данного условия экстремальности (7) позволяет найти набор значений (вектор) параметров реакционной способности \mathbf{D}^* , согласно принципу максимума [28] для оптимального – эффективного стимулятора, и/или ингибитора реакции. При этом значение \mathbf{D}^* выбирается из следующих значений \mathbf{D} : \mathbf{D}_{\min} , \mathbf{D}_{\max} и $\mathbf{D}_{\text{кл}}$, соответствующее условию $\partial H / \partial D_i = 0$. Очевидно, что при этом учитывается условие $\mathbf{D}(t) = \text{const}$. Необходимо отметить, что величина F в гамильтониане, согласно условию (5), равна r_{RH} .

Заключительным этапом расчетов является «расшифровка» молекулярной структуры эффективного стимулятора или ингибитора по вычисленному значению \mathbf{D}^* .

Ценностный метод выявления и анализ критических условий реакций согласно их кинетическим моделям. Отличительной чертой разветвленных цепных реакций, создание основных теоретических положений которых принадлежит Н.Н. Семенову, является наличие *критических (предельных) явлений*: качест

венный переход из медленного режима реакции в интенсивный – автоускоренный при незначительных изменениях исходных условий и параметров реакции [15] . Сейчас общепризнанным считается, что критические состояния свойственны в целом нелинейным системам, включая процессы химической самоорганизации [30-33] .

Для сложных механизмов реакций, включающих большое число отдельных стадий, представляется актуальной разработка универсальных численных методов выявления и анализа критических условий реакций.

В рамках ценностного подхода [6,23,26,27] критическое состояние реакции рассматривается как эволюционное состояние реакционной системы. Поэтому нам представлялось целесообразным для численного выявления критических состояний реакций использование вариационного исчисления, которое в рамках гамильтонового формализма реализовано в описанном выше принципе максимума Понтрягина [28] .

Для численного решения поставленной задачи определяется *критерий критического состояния реакционной системы*. В качестве критерия *критического состояния реакционной системы предложено ее экстремальное поведение относительно кинетических параметров или исходных условий*. Этот критерий эквивалентен условию

$$I(t) = \sum_{i=1}^m c_i = \int_0^t \sum_{i=1}^m f_i dt \rightarrow \text{extremum} . \quad (8)$$

Для решения поставленной задачи в гамильтониане выделяются исходные параметры Φ , посредством которых проводится поиск критических состояний сложных реакций. В качестве таких параметров могут выступать исходные – давление, температура, начальные концентрации компонентов и т.д. Тогда гамильтониан реакционной системы записывается в следующем виде:

$$H = \psi_0 f_0 + \sum_{i=1}^m \psi_i f_i(\mathbf{c}, \mathbf{k}, \Phi) \quad (9)$$

$$f_0 = d \sum_i c_i / dt \text{ или } d \sum_i c_i^{\text{акт}} / dt, \psi_0 = 1 \text{ или } -1, \text{ в зависимости от того}$$

решается задача максимума или минимума; $f_i = dc_i/dt$;

c_i – концентрация исходных и промежуточных компонентов реакции; $c_i^{\text{акт}}$ – концентрации активных промежуточных компонентов реакции, например, атомов и свободных радикалов в цепных реакциях.

Как и в случае решения задачи численного выявления молекулярной структуры эффективного стимулятора или ингибитора реакции при нахождения значений Φ^* , соответствующих критическому состоянию реакции, приме

няется принцип максимума Понтрягина. Для этого решается система кинетических и сопряженных уравнений (4) с изменением исходных параметров Φ в пределах $\Phi_{\min} \leq \Phi \leq \Phi_{\max}$ с одновременным вычислением гамильтониана H , согласно уравнению (9). Критическому, в данном случае экстремальному, состоянию реакции с исходными параметрами Φ^* соответствует условие

$$H(\mathbf{c}^*, \boldsymbol{\Psi}^*, \Phi^*) = \sup H(\mathbf{c}, \boldsymbol{\Psi}, \Phi) = 0. \quad (10)$$

Задача облегчается, поскольку поиск Φ^* , согласно принципу максимума, проводится среди определенного класса значений Φ , в данном случае выступающих в качестве управляющих параметров [28,29] .

В работе [6] также освещен метод определения критических условий реакции в рамках предложенного подхода для неизотермического режима протекания реакции. Представляется важным и то, что предложенный подход позволяет также численно охарактеризовать роли отдельных стадий в критическом состоянии реакции.

Таким образом, при использовании ценностного подхода одновременно решаются два важных вопроса:

- численное определение критических условий реакции;
- выявление «химической структуры» (вкладов отдельных стадий и компонентов) критического состояния реакционной системы.

Последовательная необратимая реакция первого порядка

В качестве первого иллюстративного примера выбрана простая последовательная химическая реакция – последовательное протекание двух необратимых реакций первого порядка



где А, В, С – химические компоненты реакции; k_1, k_2 – константы скорости отдельных стадий (1) и (2), соответственно.

Выбор простой последовательной реакции обусловлен тем, что она позволяет более наглядно представить выданную численную информацию ценностного анализа.

Для расчета временной траектории ценностных вкладов отдельных стадий в кинетике накопления конечного продукта С записываются соответствующие целевой функционал и гамильтониан:

$$I_C = [C] = \int_0^t f_C dt \text{ и } H_C = -f_C + \Psi_A f_A + \Psi_B f_B + \Psi_C f_C. \quad (12)$$

В соответствии с целевым функционалом I_C определяются исходные значения сопряженных функций Ψ_i , необходимые для интегрирования системы дифференциальных уравнений (4). Для компонента С, скорость накопления ко-

торого представлена в целевом функционале с коэффициентом 1, $\psi_C(0) = 1$, а для компонентов, скорости накопления которых отсутствуют в целевом функционале, $\psi_A(0) = \psi_B(0) = 0$.

Временные траектории ценностных вкладов стадий 1 и 2 определялись решением системы дифференциальных (4) и алгебраических уравнений (2) и (3). Для удобства ценностные вклады приводятся в виде относительных вкладов:

$$\bar{h}_j(t) = h_j(t) / \sqrt{\sum_{j=1}^2 h_j^2(t)}, \quad j = 1, 2.$$

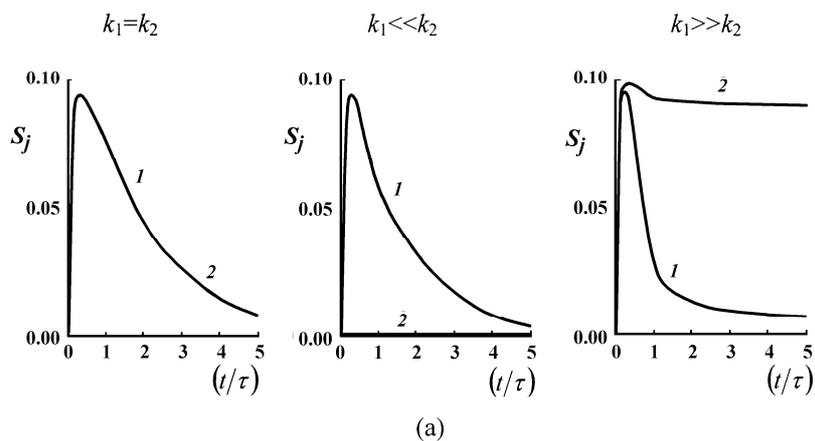
Для наглядности представления полученных результатов последовательная реакция исследовалась также методом локального анализа чувствительностей (ЛАЧ), как отмечалось выше, широко используемым при численном анализе механизмов сложных реакций.

Относительные параметры чувствительности (S) стадий определялись как относительное изменение концентрации продукта С при малых изменениях значений констант скорости стадий (1) и (2):

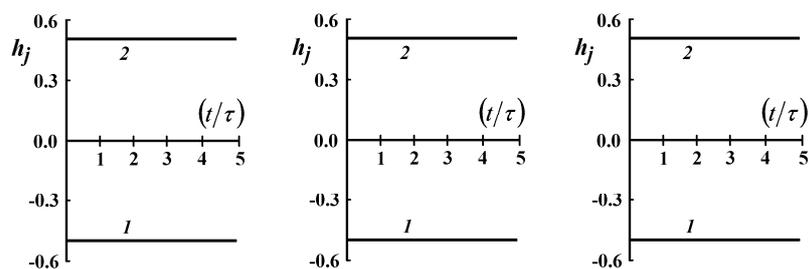
$$S_j = \frac{\partial[C]k_j}{\partial k_j[C]} \quad j = 1, 2.$$

Отметим, что все численные расчеты в соответствии с задачами ценностного подхода производились посредством разработанной нами вычислительной программы VALKIN [6]. В данной программе система дифференциальных уравнений решалась с помощью вычислительной программы ROW-4A [34].

Кинетика изменения относительных параметров чувствительности и ценностных вкладов отдельных стадий для случая, когда выявляется их роль в кинетике накопления конечного продукта С, приведена на рис. 2.



(a)



(б)

Рис. 2. Расчетные временные траектории относительных локальных чувствительностей (а) и ценностных вкладов (б) стадий (1) и (2) при выявлении их роли в кинетике накопления конечного продукта С последовательной реакции, $\tau = k_1^{-1}$.

Как следует из результатов, представленных на рис.2, ЛАЧ является эффективным средством выявления лимитирующих стадий реакций. Так, для случая ($k_1 \ll k_2$), когда лимитирует стадия (1) $A \rightarrow B$, чувствительность этой стадии относительно высока. Аналогичная картина наблюдается и для случая ($k_1 \gg k_2$), когда чувствительность лимитирующей стадии (2) существенно превосходит чувствительность стадии (1). Таким образом, большая величина относительной чувствительности отчетливо выделяет лимитирующую стадию реакции. Между тем, близкое к нулю значение относительной чувствительности отдельной стадии, как это очевидно следует из рассмотренного простого примера последовательной реакции, не дает оснований для ее исключения из реакционного механизма с целью его упрощения.

Как отмечалось выше, сокращение реакционного механизма, строго выявляющее кинетически несущественные стадии, представляет собой актуальную задачу.

Обратимся теперь к результатам ценностного анализа. Временные профили относительных ценностных вкладов указывают на одинаковую по абсолютной величине кинетическую значимость обеих стадий последовательной реакции, тем самым подчеркивая необходимость обязательного «присутствия» обеих стадий при описании последовательной реакции.

Таким образом, из рассмотренного простого примера последовательной реакции можно заключить, что метод ЛАЧ выявляет лимитирующие стадии многостадийных реакций. Напротив, ценностный анализ в большей степени нацелен на построение базовой модели путем исключения из первичного расширенного реакционного механизма системно несущественных – избыточных, стадий. При этом используется критерий несущественности отдельных стадий, выделяется степень отклонения расчетных данных при исключении набора несущественных – малоценностных, отдельных стадий относительно расчетов, проведенных согласно первичному расширенному механизму реакции.

Жидкофазное окисление этилбензола при ингибировании *пара*-метилфенолом.

Кинетическая модель жидкофазного окисления этилбензола при ингибировании *пара*-метилфенолом реакции представлена 18 отдельными стадиями с соответствующими известными из литературы значениями констант скоростей отдельных стадий при температурах 60 и 120°C [22,24]. Структурные химические формулы *пара*-метилфенола и этилбензола приведены на рис.3.

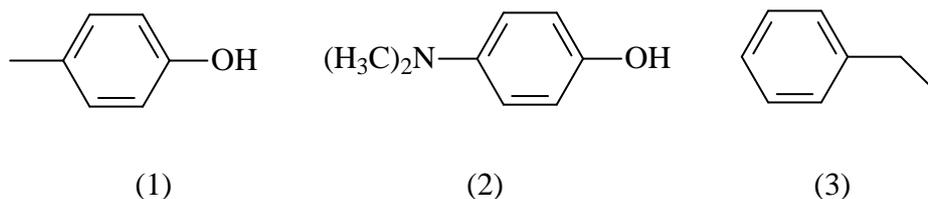


Рис. 3. Структурные химические формулы *пара*-метилфенола (1), *пара*-N-диметиламинофенола (2) и этилбензола (3).

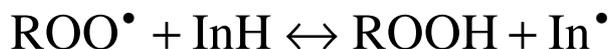
Во всех случаях до проведения ценностного анализа механизмов реакций обязательными шагами являлись:

- критический анализ надежности значений констант скорости реакций кинетической модели;
- проверка адекватности кинетической модели реакции экспериментальным кинетическим результатам.

Расчеты показали, что кинетическая модель с хорошей точностью описывает кинетические кривые расходования этилбензола, *пара*-метилфенола, накопления продуктов реакции при 60 и 120°C в широком диапазоне исходных

концентраций ингибитора и гидропероксида этилбензола, соответственно [22,24].

Одновременно ценностный анализ выявил следующую особенность реакции жидкофазного окисления этилбензола, ингибированной *para*-замещенными фенолами. Ингибированная реакция протекает в условиях квазиравновесия реакции носителя цепи – пероксильного радикала ROO^\bullet с ингибитором (InH).

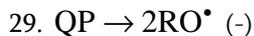
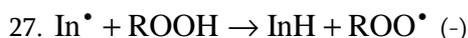
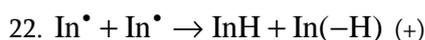
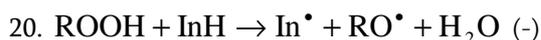
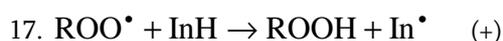


Именно это равновесие определяет кинетическую картину ингибированного окисления этилбензола *para*-замещенными фенолами. В частности, вследствие этого реакция окисления выходит из периода индукции в условиях далеко неполного расходования ингибитора. Это численное предсказание было подтверждено экспериментальными результатами.

Жидкофазное окисление этилбензола при ингибировании бутилированным гидрокситолуолом.

Орто-алкиламещенный фенол – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метифенол (бутилированный гидрокситолуол – ВНТ), и его структурные аналоги зарекомендовали себя в качестве эффективных антиоксидантов различного назначения [35-40]. Именно этим был обусловлен выбор ВНТ в качестве предмета исследования. Разработана кинетическая модель реакции, состоящая из 34 отдельных стадий с соответствующими значениями констант скоростей реакций и 13 исходных и промежуточных химических компонентов реакций [25]. Кинетическая модель реакции с удовлетворительной точностью описывает экспериментальные кинетические данные при 60 и 120°C.

Численный ценностный анализ позволил выделить наиболее кинетические значимые реакции с участием ВНТ и промежуточных продуктов его превращения.



InH – ВНТ, QP – хинолидный пероксид. Знаки (+) и (-) характеризуют положительные и отрицательные значения ценностных вкладов отдельных стадий, соответственно. Нумерация стадий приведена согласно кинетической модели реакции в [24].

Численный ценностный анализ выявил новые и подтвердил ранее известные [35-40] особенности протекания исследуемой реакции.

Весомый и отрицательный вклад вносят:

а) реакция (27) феноксильного радикала (In^\bullet) с гидропероксидом, обратная реакции (17) пероксильного радикала (ROO^\bullet) с ингибитором ВНТ вследствие существенного преобладания в реакционной системе концентрации феноксильных радикалов над пероксильными;

б) реакции автоинициирования (20) с участием молекулы ВНТ и гидропероксида, а также (29) радикального распада хинолидного пероксида;

в) в области исходных концентраций ВНТ ($10^{-3} \div 10^{-1}\text{M}$), обычно используемых на практике, реакция (22) феноксильных радикалов (In^\bullet) друг с другом играет более существенную роль, чем ее перекрестная реакция (24) с пероксильным радикалом.

В целом качественный анализ связи ценностных вкладов стадий с участием ВНТ и продуктов его превращения с молекулярной структурой исходной формы привел к выводу, что молекулярная структура ВНТ близка к структуре оптимального – эффективного, ингибитора из этого класса соединений.

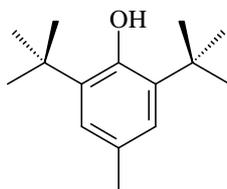


Рис. 4. Структурная химическая формула ВНТ.

Пероксидное окисление метиллинолеата при ингибировании α -токоферолом.

α -Токоферол (рис. 5) является важнейшим биоантиоксидантом, регулирующим процессы пероксидного окисления липидов мембран клеток живых организмов [41-47]. Реакция окисления молекулярным кислородом метиллинолеата в присутствии α -токоферола широко используется в качестве модельной реакции пероксидного окисления природных липидов [42-48]. Для этой реакции была разработана кинетическая модель реакции, включающая 53 отдельные стадии и 22 исходные и промежуточные химические компоненты реакции [45].

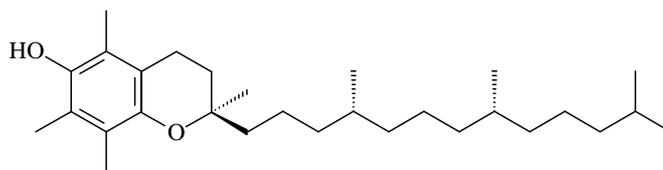


Рис. 5. Структурная химическая формула α -токоферола.

Данная кинетическая модель с хорошей точностью описывает экспериментальные кинетические результаты при температурах 40 и 50°C в широком диапазоне исходных концентраций α -токоферола (ТН) и липогидропероксида (LOOH) [49,50].

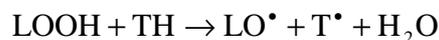
Ценностный анализ позволил строго классифицировать реакции с участием ТН и промежуточных продуктов его превращения как антиоксидантного и прооксидантного характера в зависимости от знака их ценности.

По ценностному критерию избыточности отдельных стадий удалось выявить базовый механизм реакций, включающий 36 стадий и обеспечивающий отклонение расчетных данных от первичного счета исходной кинетической модели (53 отдельные стадии) не более, чем на 6%.

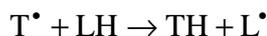
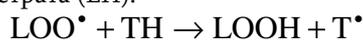
Ценностный анализ позволил выявить природу уменьшения антиоксидантной эффективности ТН – увеличения скорости в периоде индукции реакции и снижение значения периода индукции реакции с увеличением концентрации α -токоферола в области концентраций, превышающих $5 \cdot 10^{-3}$ М.

Ценностный анализ кинетической модели реакции позволил выявить две основные причины этого явления.

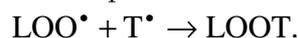
1. Интенсификация реакции автоиницирования с увеличением исходной концентрации ТН в реакции с липогидропероксидом:



2. Пероксидное цепное окисление посредством α -токоферола. Токофероксильный радикал T^\bullet , образующий в реакции ТН с пероксильным радикалом (LOO^\bullet), активно участвует в реакции продолжения цепи – отрыва атома водорода от окисляемого субстрата (LH):



При увеличении концентрации исходной ТН увеличивается относительное содержание радикалов $\text{T}^\bullet - \frac{[\text{T}^\bullet]}{[\text{LOO}^\bullet]}$ и соответственно растет длина цепи с участием радикалов T^\bullet , т.е. скорость продолжения цепи при участии T^\bullet существенно превосходит скорость гибели цепи в перекрестной реакции с пероксильным радикалом



Неэмпирический подбор эффективного антиоксиданта на основе кинетической модели реакции.

Представленная задача решалась на основе рассмотренной выше кинетической модели жидкофазного окисления этилбензола при ингибировании *пара*-замещенными фенолами, представленной 18 отдельными стадиями и 10 исходными и промежуточными компонентами реакций [22,24] .

Согласно вышеописанной процедуре вычислений, первые два этапа включают следующие процедуры.

1. Записываются условия эффективности антиоксиданта

$$I(t) = \Delta[\text{RH}]_t = -\int_0^t r_{\text{RH}}(t) dt \rightarrow \min, \quad (13)$$
$$r_{\text{RH}} = -d[\text{RH}]/dt.$$

Условие (13) соответствует минимальному окислительному превращению исходного субстрата – этилбензола $\Delta[\text{RH}]_t$ в присутствии антиоксиданта в произвольный момент времени t .

2. Константы скорости отдельных стадий с участием антиоксиданта и образующихся из них феноксильных радикалов представлены в виде функциональной зависимости от энергии фенольной ОН-связи фенолов ($D_{\text{ОН}}$)%

$$\log k_i = A_i + B_i \cdot D_{\text{ОН}},$$

где A_i, B_i – коэффициенты.

То есть в представленном методе $D_{\text{ОН}}$ рассматривается в качестве управляющего параметра ингибированной реакции в пределах значений

$$355 \leq D_{\text{ОН}} \leq 382.5 \text{ кДж/моль, при условии } D_{\text{ОН}}(t) = \text{const} .$$

3. С использованием критерия оптимальности (13) и принципа максимума, согласно вышеописанной процедуре вычислений, определяется оптимальная величина $D_{\text{ОН}}^*$, отвечающая эффективному ингибитору. В широком интервале исходных концентраций ингибиторов ($10^{-4} \div 10^{-1}$ М) $D_{\text{ОН}}^*$ равна ее минимально возможному значению (355 кДж/моль) как при 60, так и при 120°C, которому соответствует молекулярная структура *пара*-N-диметиламинофенола, представленная на рис.3.

4. Вычисляется ценностная кинетика отдельных стадий.

Ценностный анализ отдельных стадий позволил выявить химическую природу эффективности антиоксидантного действия *пара*-N-диметиламинофенола (рис.3). Этому антиоксиданту свойственны малые величины ценностных вкладов отдельных стадий, участвующих в химическом равновесии:



То есть данное равновесие выражено слабо и смещено вправо в случае *para*-N-диметиламинофенола, что определяет эффективность его действия.

Таким образом, на этом примере можно прийти к важному выводу, что *эффективность антиоксиданта определяется его оптимальным системным поведением в химической реакционной системе.*

Критические явления в реакции жидкофазного окисления этилбензола при ингибировании бутилированным гидрокситолуолом.

Перед рассмотрением конкретного примера исследования критических явлений отметим, что в рамках одноцентрового подхода для разветвленных цепных реакций и двухцентрового в случае цепных вырожденно-разветвленных реакций с линейными превращениями промежуточных активных частиц результаты предложенного подхода [6,27] аналитически точно воспроизводят классические уравнения Н.Н.Семенова для критических условий [15]. Одновременно для расширенной кинетической модели цепной разветвленной реакции водорода с кислородом, включающей 53 стадии [23], вычисленные ценностным методом, первый и второй пределы воспламенения находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными и численными расчетами другими методами [51].

Рассматриваемая реакция жидкофазного окисления этилбензола относится к классу вырожденно-разветвленных цепных реакций. Для этой реакции в присутствии ингибитора выявлены критические явления: при определенной исходной концентрации ингибитора резко увеличивается период индукции реакции, характеризующий антиоксидантную способность ингибитора.

В таблице приведена кинетическая модель реакции жидкофазного окисления этилбензола при ингибировании ВНТ [52,53].

Значения констант скорости стадий (5) и (6) варьировались. Это обусловлено моделированием поведения реакции окисления этилбензола в присутствии гомогенного катализатора.

В качестве целевого функционала, с помощью которого формировался критерий критического состояния реакции, согласно условию (8), выбрана сумма концентраций исходных компонентов – с положительным знаком, и промежуточных продуктов реакции – со знаком минус, за исключением кислорода, концентрация которого поддерживалась постоянной, согласно экспериментальным условиям.

$$I(t) = [RH] + [InH] - [R\cdot] - [ROO\cdot] - [RO\cdot] - [ROOH] - [In\cdot] =$$

$$= \int_0^t (f_{RH} + f_{InH} - f_{R\cdot} - f_{ROO\cdot} - f_{RO\cdot} - f_{ROOH} - f_{In\cdot}) dt \rightarrow \text{extremum} \quad (14)$$

Начальные концентрации компонентов реакции следующие:

$$[RH]_0 = 7.8 \text{ M}, [O_2]_0 = 10^{-2} \text{ M} = \text{const}, [ROOH]_0 = 10^{-6} \text{ M}$$

Исходные концентрации остальных компонентов реакции равны нулю.

Согласно вышеописанной процедуре, численно интегрируя систему кано-
нических уравнений (4), определяются значения исходной концентрации инги-
битора, при которой одновременно соблюдается условие экстремума (14) и
соответственно для гамильтониана условие (10), т.е. критическое условие реак-
ции.

Таблица

**Кинетическая модель реакции жидкофазного окисления этилбензола
при ингибировании ВНТ**

№	Реакции	Константы скорости	
		60°C	120°C
1	$2RH + O_2 \rightarrow 2R\cdot + H_2O_2$	9.26×10^{-13}	7.7×10^{-10}
2	$R\cdot + O_2 \rightarrow ROO\cdot$	8.75×10^8	10^9
3	$ROO\cdot + RH \rightarrow ROOH + R\cdot$	2.74	39
4	$RO\cdot + RH \rightarrow ROH + R\cdot$	2.32×10^6	5.85×10^6
5	$ROOH + RH \rightarrow RO\cdot + R\cdot + H_2O$	1.28×10^{-5} или 1×10^{-3}	1.28×10^{-5} или 1×10^{-3}
6	$ROOH + RH \rightarrow R(-H)O + RH + H_2O$	1.28×10^{-4} или 1×10^{-2}	1.28×10^{-4} или 1×10^{-2}
7	$ROO\cdot + ROO\cdot \rightarrow RO\cdot + RO\cdot + O_2$	5.5×10^6	10^7
8	$ROO\cdot + ROO\cdot \rightarrow ROH + R(-H)O + O_2$	10^7	3.5×10^7
9	$ROO\cdot + InH \rightarrow ROOH + In\cdot$	2.04×10^4	6.94×10^4
10	$In\cdot + In\cdot \rightarrow InH + In(-H)$	1.1×10^4	3.3×10^4
11	$In\cdot + ROO\cdot \rightarrow QP_1$	3×10^8	3×10^8
12	$ROOH + InH \rightarrow In\cdot + RO\cdot + H_2O$	1.75×10^{-7}	6.7×10^{-5}
13	$ROOH + In\cdot \rightarrow InH + ROO\cdot$	1	15.23
14	$In\cdot + In\cdot + O_2 \rightarrow QP_2$	4.9×10^3	4.9×10^3

где RH – этилбензол, InH – бутилированный гидрокситолуол, QP₁ – асимметричный *пара*-хинолидный пероксид, QP₂ – симметричный *пара*-хинолидный пероксид. Константы скорости приведены в единицах M, с.

На рис. 6 приведены зависимости рассчитанных периодов индукции реакции и гамильтониана реакционной системы от величины исходной концентрации ингибитора [52]. Как следует из рисунка, отчетливо вырисовываются критические явления – наличие критической исходной концентрации ингибитора, при которой резко растет величина периода индукции реакции.

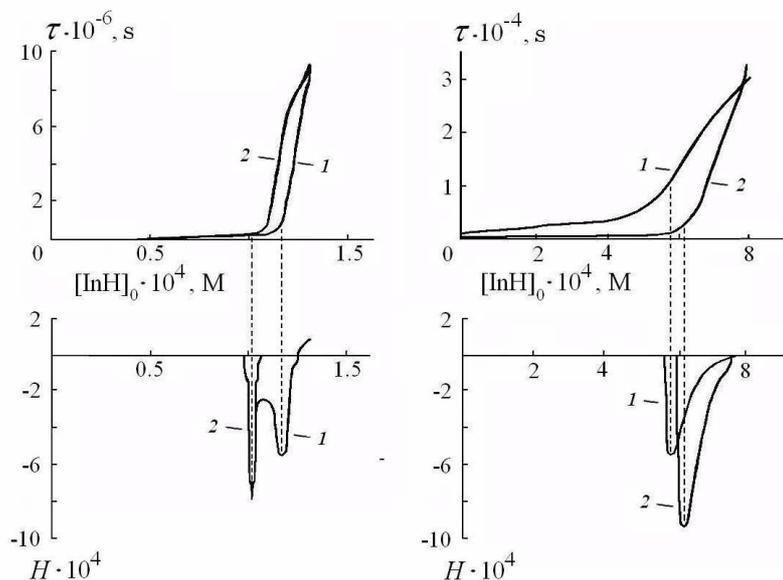


Рис. 6. Расчетная зависимость гамильтониана H и периода индукции τ реакции при ингибировании ВНТ от исходной концентрации ингибитора $[\text{InH}]_0$ при температурах 60 (а) и 120°C (б). Расчеты проводились при значениях $k_s=1.2 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ (1) и $k_s=10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ (2). Штриховые линии соответствуют значениям критических концентраций ингибитора $[\text{InH}]_{\text{cr}}$.

Как следует из расчетных результатов, приведенных на рис.6, определенные величины критических исходных концентраций ингибитора точно предсказываются минимальными значениями гамильтониана, согласно предложенным критерием критичности реакционной системы. При этом, как следует из теории вариационного исчисления, соблюдается условие постоянства значения гамильтониана во времени $H(t) = \text{const}$. Поэтому достаточно вычислить величину гамильтониана при очень малых временах реакции, что позволяет существенно упростить расчетные процедуры.

Следует особо подчеркнуть, что рассматриваемый случай проявления критических явлений является далеко не простым по природе. Дело в том, что на протяжении всего периода индукции реакции, по которому исследуется критическое поведение реакционной системы, ингибитор непрерывно расходуется.

Этот фактор существенно усложняет задачу определения критической исходной концентрации ингибитора [52].

Примечательно и то, что предложенная кинетическая модель реакции, дополненная стадиями, учитывающими образование межмолекулярной водородной связи между атомом водорода фенольной ОН-группы ВНТ и молекулами среды – уксусной кислоты, точно предсказывает экспериментальное значение критической концентрации ингибитора $[\text{InH}]_{\text{cr}}^{\text{exp}} = 2.75 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ [51].

Расчет ценностных вкладов отдельных стадий кинетической модели. Как отмечалось, предложенный метод выявления критических состояний реакции позволяет также численно «химически диагностировать» критическое состояние сложной реакции, в частности, вырожденно-разветвленной цепной реакции посредством ценностных величин, выявляя роли отдельных стадий кинетической модели реакции.

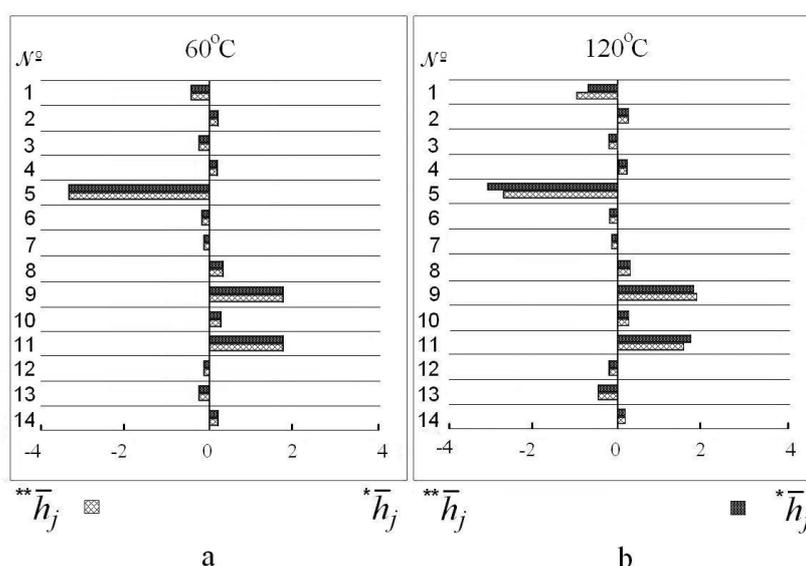


Рис. 7. Значения приведенных ценностных вкладов стадий реакции жидкофазного окисления этилбензола, ингибированного ВНТ при степени превращения ингибитора 0.1% (■) и 0.37% (▨) при 60 (а) и 120°C (б). Исходные концентрации ингибитора соответствуют критическим значениям $[\text{InH}]_{\text{cr}}^{60^\circ\text{C}} = 1.2 \times 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{InH}]_{\text{cr}}^{120^\circ\text{C}} = 4.9 \times 10^{-4} \text{ M}$, N – номера стадий. Для наглядности относительные ценностные вклады стадий представлены после соответствующих преобразований по формулам $\bar{h}_j^* = -(\lg |\bar{h}_j|)^{-1}$ и $\bar{h}_j^{**} = -(\lg |\bar{h}_j|)^{-1}$.

Из ценностной ранжировки отдельных стадий, представленной на рис. 7, в критических условиях существенную роль играют: стадия (1) – зарождение цепи, стадия (3) – лимитирующая стадия развития цепи, стадия (5) – вырожденное

разветвление цепи, стадии (9) и (11) – обрыв цепи с участием ингибитора и феноксильного радикала. Примечательно, что стадии (12) и (13), отвечающие за прооксидантные свойства ингибитора, в исследуемых условиях слабо выражены из-за высокой удельной скорости стадии вырожденного разветвления в присутствии катализатора, заслоняющей прооксидантный эффект этих стадий.

Выводы. Механизмы сложных (многостадийных) химических реакций подвластны кинетическому исследованию численными методами. Для полноценного численного кинетического анализа сложных реакций предложен метод гамильтоновой систематизации кинетических моделей реакций. Это послужило основой для представления данного подхода в качестве *новой вычислительной химической кинетики*. Одновременно физико-химическое, кинетическое осмысление исходных математических характеристик данного подхода позволило прийти к новым *объективным системным понятиям в химической кинетике*, таким, как ценностные вклады химических компонентов и отдельных стадий, характеризующих их кинетическую значимость в многостадийном химическом процессе.

Ценностная субординация отдельных стадий и компонентов реакционной системы позволяет наполнить химическим содержанием численные кинетические расчеты. Вместе с этим удастся выделить доминантные и избыточные химические отдельные стадии и компоненты, позволяющие производить упрощение механизмов сложных реакций и выявить действенные химические рычаги целенаправленного воздействия на химическую реакцию. Примеры оптимального управления реакциями с ценностным численным анализом приведены в монографии [6].

Проблема выявления критических состояний сложных реакций и молекулярного дизайна эффективного стимулятора или ингибитора реакции сведена к задаче вариационного исчисления. Подобные задачи для сложных химических реакций успешно численно решаются в рамках гамильтонового формализма с одновременной ценностной интерпретацией полученных результатов.

ԱՐԺԵՔԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՐՊԵՄ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ՀԱՍԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆ

Լ. Ա. ԹԱՎԱՂՅԱՆ և Գ. Ա. ՄԱՐՏՈՅԱՆ

Ներկայացվում է բարդ (բազմափուլ) ռեակցիաների մեխանիզմների թվային կինետիկական հետազոտման նոր արժեքային մոտեցումը: Այն հիմնված է բարդ քիմիական փոխարկումների կինետիկական մոդելների համալրողական համակարգման վրա: Համալրողական ֆորմալիզմից բխող փոփոխականների ֆիզիկաքիմիական ու կինետիկական իմաստավորումը թույլ է տվել ներմուծել քիմիական կինետիկայի նոր համակարգային հասկացություններ, ինչպիսիք են՝ քիմիական բաղադրիչների (կոմպոնենտների) և առանձին փուլերի

արժեքային ներդրումները, որոնք բնութագրում են դրանց համակարգային կինետիկական կարևորությունը բազմափուլ ռեակցիայում:

Օգտագործելով արժեքային եղանակը կոնկրետ օրիֆակների վրա քննարկվում են բարդ ռեակցիոն մեխանիզմների առանձին փուլերի և բաղադրիչների դասակարգման հարցերն ըստ դրանց նշանակալիության՝ համաձայն ռեակցիայի ընտրված նպատակային բնութագրերի, ինչպես նաև ռեակցիաների հավելյալ մեխանիզմների կրճատման, ռեակցիոնունակության, ռեակցիաների կրիտիկական վիճակների թվային բացահայտման ու հետազոտման հետ առնչվող հիմնահարցեր:

THE VALUE IS A SYSTEMIC CONCEPT OF THE CHEMICAL KINETICS

L. A. TAVADYAN and G. A. MARTOYAN

A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA

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

E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

A new *value* method of numerical kinetic study of the mechanisms of complex (multistep) reactions is presented. This approach is based on Hamiltonian systematization of kinetic models of complicated chemical conversions. Physicochemical and kinetic understanding of variables, resulting from Hamiltonian formalism allowed to arrive at new systemic concepts in the chemical kinetics, such as *value* contributions of chemical components and individual steps, which characterize their systemic kinetic significance in a multistep reaction.

Using the *value* method the issues of ranking the individual steps and species of a complex reaction mechanism by their significances for specific examples according to the selected objective reaction characteristics, reduction of excessive reaction mechanisms, reactivity, as well as numerical revelation and study of critical conditions of the reactions are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Полак Л.С., Гольденберг М.Я., Левицкий А.А.* Вычислительные методы в химической кинетике. М., Наука, 1984.
- [2] *Cardiner W.C.*: in Combustion Chemistry. / Ed. *Cardiner W.C.*, S.V., New-York-Berlin-Tokyo, 1984.
- [3] *Tomlin A.S., Turanyi T.P., Pilling M.J.* Mathematical tools for construction, investigation and reduction of combustion mechanisms. In: Low-temperature combustion and autoignition. / Ed. Pilling M.J. Comprehensive chemical kinetics. Elsevier, Amsterdam, 1997, p.293-437.
- [4] *Banks J.* Handbook of simulation: principles, methodology, advances applications and practice. / Willey Interscience, New York, 1998.
- [5] *Erdi P., Toth J.* Mathematical models of chemical reactions. Princeton, University Press, New York, 1989.
- [6] *Тавадян Л.А., Мартоян Г.А.* Анализ кинетических моделей химических реакционных систем. Ценностный подход. Ереван, Гитутюн, 2005.
- [7] *Frank R.M.* Introduction to system sensitivity theory. New York, Acad. Press, 1978.
- [8] *Rabitz H.* // Science, 1989, v.246, p.203.

- [9] Sensitivity analysis. John Wiley SONS, LTD, New York./ Ed. *Saltelli A., Chan K., Scott E.M.*, 2000.
- [10] *Веденеев В.И., Гольденберг М.Я., Горбань Н.И., Тейтельбойм М.А.* // Кинетика и катализ, 1988, т.29, с.1291.
- [11] *Saltelli A., Ratto M., Tarantola S., Campolongo F.* // Chem. Reviews, 2012, v.112(5), p.2690.
- [12] *Нейгауз М.Г., Мостовая Е.М.* // Кинетика и катализ, 1982, т.23, с.805.
- [13] *Ландау Л.Д., Лифшиц Л.М.* Теоретическая физика. М., Наука, 1988, т.1.
- [14] *Космодемьянский А.А.* Курс теоретической механики. М., Изд. Министерства просвещения, 1955.
- [15] *Семенов Н.Н.* Цепные реакции, М., Наука, 1986.
- [16] *Тавадян Л.А.* // Арм. хим. ж., 1987, т.40, с.81.
- [17] *Мартоян Г.А., Тавадян Л.А.* // Кинетика и катализ, 1992, т.33, с.491.
- [18] *Tavadyan L.A., Martoyan G.A.* // Chem. Phys. Reports, 1994, v.13, p.793.
- [19] *Тавадян Л.А., Мартоян Г.А.* // Хим. физика, 1994, т.13, с.24.
- [20] *Тавадян Л.А., Мартоян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 1995, т.48, ¹1-3, с.3.
- [21] *Martoyan G.A., Tavadyan L.A.* // Lecture notes in computer science, Springer-Verlag, 2003, v.2658, p.600.
- [22] *Tavadyan L.A., Martoyan G.A., Minasyan S.H.* // Lecture notes in computer science, Springer-Verlag, 2003, v.2658, p.593.
- [23] *Martoyan G.A., Tavadyan L.A.* // Lecture notes in computer science, Springer-Verlag, 2004, v.3044, p.309.
- [24] *Тавадян Л.А., Мартоян Г.А., Минасян С.Г.* // Кинетика и катализ, 2003, т.44, с. 100.
- [25] *Тавадян Л.А., Мартоян Г.А., Минасян С.Г.* // Кинетика и катализ, 2003, т.44, с. 490.
- [26] *Тавадян Л.А., Хачоян А.А., Мартоян Г.А.* // Хим. физика, 2007, т.26, с.39.
- [27] *Мартоян Г.А., Тавадян Л.А.* // Хим. ж. Армении, 1996, т.49, ¹⁴, с.17.
- [28] *Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.* Математическая теория оптимальных процессов. Физматгиз, 1961.
- [29] *Рудик А.П.* Ядерные реакторы и принцип максимума Понтрягина. М., Атомиздат, 1971.
- [30] *Пригожин И.* От существующего к возникающему. / пер. с англ. под ред. Ю.Л.Климонтовича, М., УРРС, 2002.
- [31] *Scott S.K.* Oscillation, waves and chaos in chemical kinetics /Oxford: Oxford Chemistry, Primers, Oxford University Press, New York, 1998.
- [32] *Taylor A.F.* // Prog. React. Kinet., 2002, v. 27, p.247.
- [33] *Быков В.И.* Моделирование критических явлений в химической кинетике. Синергетика от прошлого к будущему. М., КомКнига, 2007.
- [34] *Gottwald B.A., Wanner G.* // Simulation, 1982, v.37, p.169.
- [35] *Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К.* Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М., Наука, 1965.
- [36] *Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л.* Химическая физика старения и стабилизации полимеров. М., Наука, 1982.
- [37] *Ingold K.U.* // Chem. Rev., 1961, v.1, p.563.
- [38] Oxidation, inhibition of organic materials. v.1,2 / Ed. *Pospisil I., Klemchuk P.P.*, CRC Press, Boca Raton, 1990.
- [39] *Рогинский В.А.* Фенольные антиоксиданты. М., Наука, 1988.
- [40] *Денисов Е.Т., Азатян В.В.* Ингибирование цепных реакций. ИПХФ РАН, Черноголовка, 1997.

- [41] *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radical in biology and medicine. Oxford University Press, 1988.
- [42] *Бурлакова Е.Б., Каршаков С.А., Храпова Н.Г.* // Биолог. мембраны, 1998, т.15, с.137.
- [43] *Kamal-Eldin A., Appelqvist E.A.* // Lipids, 1996, v.31, p.671.
- [44] *Denisov E.T., Afanasiev I.B.* Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. CRC Press, Boca Raton, FL, 2005.
- [45] *Tavadyan L., Khachoyan A., Martoyan G., Kamal-Eldin A.* // Chem. Phys. Lipids, 2007, v.147, p.30.
- [46] *Kamal-Eldin A., Min D., Tavadyan L.A.* /Tocopherol concentration and antioxidant efficacy, Chapter 6, in: Lipid Oxidation Pathways – v. 2, Editors A. Kamal-Eldin and D. Min, AOCS Press, Champaign, Illinois, 2008.
- [47] *Burton G. W., Ingold K.U.* // J. Amer. Chem. Soc., 1981, v.103, p.6472.
- [48] *Roginsky V.A.* // Arch. Biochem. Biophys., 2003, v.414, p.261.
- [49] *Kamal-Eldin A., Makinen M., Lampi A., Hopia A.* // Eur. Food Res. Technol., 2002, v.214, p.52.
- [50] *Mukai K., Noborio S., Nagaoka S.I.* // Int. J. Chem. Kinet., 2005, v.37, p.605.
- [51] *Wu H., Cao Y., Morbidelli M.* // J. Phys. Chem., 1993, v.97, p.8422.
- [52] *Эмануэль Н.М., Гагарина А.Б.* // Успехи химии, 1966, т.35, с. 619.
- [53] *Тавадян Л.А., Маслов С.А., Блюмберг Э.А., Эмануэль Н.М.* // ДАН СССР, 1976, т.231, с.667.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

UDC 541.8+537.226.1

**DIELECTRIC RELAXATION STUDY
OF DIPROPYLSULFOXIDE/ CCl₄ SOLUTIONS**

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

Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., 0025, Yerevan, Armenia
Fax: (37410) 576421; E-mail: shmarkar@ysu.am

The complex permittivity of pure dipropylsulfoxide (DPSO) and binary mixtures of DPSO/CCl₄ in the whole concentration range has been measured as a function of frequency between 100 MHz and 20 GHz at 298.15 K. Different relaxation spectral functions have been fitted to the measured frequency-dependent permittivity data. It was found that the Cole-Davidson spectral function, which presumes an unsymmetrical relaxation time distribution, "properly" applies for the measured spectra of DPSO and DPSO/CCl₄ mixtures. The results have been compared with those reported recently for the lower homologues dimethyl- and diethylsulfoxides.

Fig. 6, table 1, references 11.

Introduction

The interest in the study of dialkylsulfoxides and their solutions comes from both physicochemical peculiarities and biomedical significance of these systems [1-6]. Intriguing molecular characteristics of dimethyl sulfoxide (DMSO) and its homologues are the ability for self-association. This association reflects a complex interplay of hydrophilic and hydrophobic patches of the molecular structure. Variation of the non-polar alkyl chains in dialkylsulfoxides should therefore shed light on important facets of this interplay. Dielectric relaxation spectroscopy is one of the efficient techniques for studying dynamical processes in liquids. Dielectric relaxation spectrometry has proven a powerful tool, suitable to gain insights into the mechanisms of association and into reorientational dynamics of dipolar liquids [7, 8]. Detailed DRS studies of pure DMSO and diethyl sulfoxide (DESO) and the binary systems DMSO/CCl₄ and DESO/CCl₄ have been presented recently [5, 6]. In this paper, we present results of a dielectric relaxation study of pure dipropylsulfoxide (DPSO) and its solutions in non-polar solvent carbon tetrachloride. The results will be compared with those reported recently for the lower homologues.

Experimental

DPSO was synthesized and purified according to reference [9]. All solutions were made up by weight from dry CCl_4 of the highest purity available (Sigma-Aldrich, 99.9%).

We have determined the $\varepsilon^*(\nu)$ spectra of DPSO/ CCl_4 mixtures over the entire composition range ($0.1 \leq X_{\text{DPSO}} \leq 1$). Dielectric spectra were recorded by a coaxial reflection technique based on a microwave network analyzer (Hewlett-Packard HP 8720C) [10]. The probe (HP 85070B) was fixed in a glass cell thermostatted with an accuracy of ± 0.02 K. Reflected waves were sampled at $0.1 < \nu < 20$ GHz and were converted to dielectric spectra using software based on the Nicolson-Ross method. The method requires three-point calibration at each frequency, made with an open circuit, a short circuit, and with pure water as a calibration fluid. Several spectra were recorded for each sample and were averaged.

Properties such as density, d , and refractive index, n_D , of the mixtures were measured in addition (the densities of the mixtures were measured using a vibrating tube densimeter, type Anton Paar DMA 4500, which is capable to yield an accuracy to $\pm 5 \cdot 10^{-5}$ g·cm⁻³, a standard refractometer with an accuracy of $\pm 5 \cdot 10^{-4}$ was used to measure the refractive index n_D of the samples at the wave length of the sodium D line).

Results and Discussion

Typical examples of the real part $\varepsilon'(\nu)$ and imaginary part $\varepsilon''(\nu)$ of the complex permittivity $\varepsilon^*(\nu) = \varepsilon'(\nu) - i\varepsilon''(\nu)$ of the DPSO/ CCl_4 mixtures in the whole concentration range ($0.1 \leq X_{\text{DPSO}} \leq 1$) at 298.15 K temperature are shown in fig. 1. The spectra comprise about 1000 data triples $\{\nu, \varepsilon'(\nu), \varepsilon''(\nu)\}$ in the range $100 \text{ MHz} \leq \nu \leq 20 \text{ GHz}$.

In fig. 2 are presented for comparison dielectric loss spectra (ε'') for DMSO, DESO and DPSO at 298.15 K. Along the homologous series of dialkylsulfoxides the dielectric constant (which is proportional to the value of ε'' amplitude) decreases slightly in going from DMSO to DESO, followed by a more substantial decrease in DPSO. Thus, on the macroscopic level the solvent becomes less polar. It can be seen from fig.2 that the position of the peak in the plot of the imaginary part of permittivity vs frequency shifts toward low frequency in going from DMSO to DESO and DPSO. It shows that the relaxation time largely increase in the series $\text{DMSO} < \text{DESO} < \text{DPSO}$ [5].

In the analysis of the complex permittivity $\varepsilon^*(\nu)$ various models based on a sum of n Havriliak-Negami (HN) equations

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

or its variants the Debye (D), the Cole-Davidson (CD) or Cole-Cole (CC) equations with adjustable α and β have been tested using a nonlinear least-squares fitting procedure [7, 8].

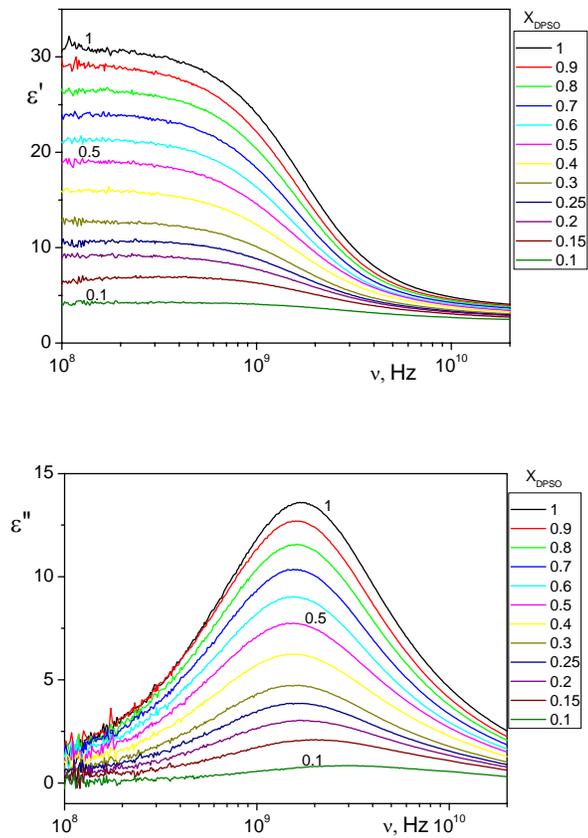


Fig. 1. Dielectric permittivity, $\epsilon'(\nu)$, and loss $\epsilon''(\nu)$, spectra of DPSO/ CCl_4 mixtures at 298.15 K in concentration range $0.1 \leq X_{DPSO} \leq 1$.

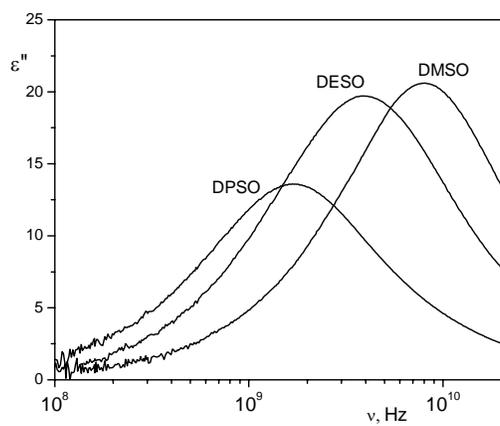


Fig. 2. Dielectric loss spectrum (ϵ'') against frequency (ν) for DMSO, DESO and DPSO at 298.15 K.

It was found that the Cole-Davidson spectral function, which presumes an unsymmetrical relaxation time distribution, "properly" applies for the measured spectra of DPSO and DPSO/CCl₄ mixtures.

$$\varepsilon_{CD}^*(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{(1 + i\omega\tau_{CD})^{\beta}} \quad (2)$$

The parameters β ($0 < \beta \leq 1$) describes an asymmetric broadening of the relaxation function for frequencies $\omega > 1/\tau_{CD}$, where τ_{CD} is the Cole-Davidson relaxation time. For $\beta = 1$ the Debye function is recovered again.

The dielectric parameters, static dielectric constant (ε_S), relaxation time (τ), relaxation strength ($\Delta\varepsilon$), the CD parameter (β), the high frequency limiting dielectric constant (ε_{∞} , approximated by Maxwell as $\approx 1.1n_D^2$) and the mean relaxation time $\langle\tau_{CD}\rangle$ of the CD distribution ($\langle\tau_{CD}\rangle = \beta\tau_{CD}$) obtained from the dielectric relaxation spectra of DPSO/CCl₄ are summarized in table 1.

Table

**Parameterization of dielectric spectra for the binary mixture
DPSO/CCl₄ at 298.15 K.**

X _{DPSO}	ε_S	$\Delta\varepsilon$	τ_{CD} , ps	β	$\langle\tau_{CD}\rangle$	$\varepsilon_{\infty} = 1.1n_D^2$	d, g cm ⁻³	g_K
0.1	4.25	2.06	71.33	0.727	51.86	2.34	1.5026	0.834
0.15	6.97	4.47	101.44	0.731	74.15	2.35	1.4634	1.261
0.20	9.24	6.64	110.51	0.782	86.42	2.36	1.4256	1.381
0.25	10.73	7.88	115.67	0.814	94.16	2.36	1.3892	1.348
0.30	12.82	9.94	114.81	0.851	97.70	2.36	1.3541	1.407
0.40	16.08	13.08	116.57	0.859	100.13	2.37	1.2873	1.412
0.50	19.14	15.90	114.13	0.890	101.58	2.37	1.2244	1.410
0.60	21.48	17.97	108.95	0.939	102.30	2.37	1.1650	1.379
0.70	24.11	20.42	106.48	0.952	101.37	2.37	1.1088	1.385
0.80	26.66	22.88	103.57	0.959	99.32	2.37	1.0556	1.396
0.90	29.29	25.49	102.06	0.969	98.90	2.37	1.0053	1.418
1.00	31.10	26.98	103.80	0.900	93.42	2.36	0.9580	1.405

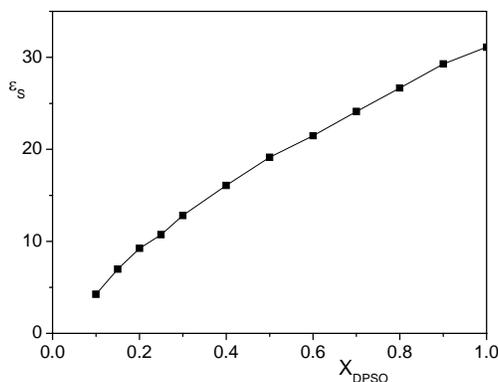


Fig. 3. The static dielectric constant ϵ_s for DPSO/ CCl_4 mixture against mole fraction of DPSO at 298.15 K.

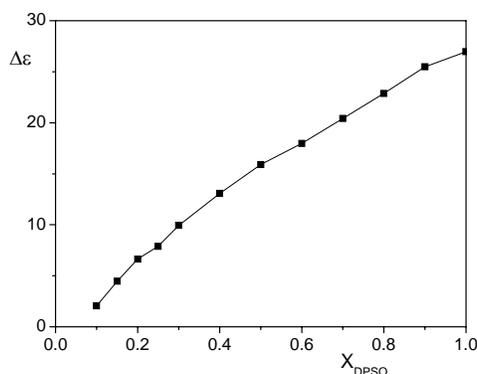


Fig. 4. The dielectric strength $\Delta\epsilon$ for DPSO/ CCl_4 mixture against mole fraction of DPSO at 298.15 K.

The concentration dependent static dielectric constant (ϵ_s), relaxation strength ($\Delta\epsilon$) and the mean relaxation time ($\langle\tau_{CD}\rangle$) for DPSO/ CCl_4 binary mixtures have been presented in fig. 3-5. Since tetrachloromethane is a non-polar molecule, the observed relaxation component can essentially be ascribed to the highly polar sulfoxide molecule. As shown in fig. 3 and 4 the relaxation contribution becomes more intense with increasing concentration of DPSO in the mixture.

An interesting feature is the dependence of the mean relaxation time ($\langle\tau_{CD}\rangle = \beta\tau_{CD}$) on the mole fraction of DPSO, fig. 5. It is important to notice that in case of DPSO/ CCl_4 mixtures the dependence of the relaxation time on the mole fraction of DPSO considerably differs from DMSO/ CCl_4 and DESO/ CCl_4 mixtures [4]. In this case the position of the plateau of τ corresponds to a DPSO mole fraction 0.5-0.7. Early, on the basis of dielectric relaxation measurements on the DMSO/ CCl_4 and DESO/ CCl_4 systems a complex formation (with 1:1 stoichiometry) between dialkyl sulfoxide and tetrachloromethane was suggested [4].

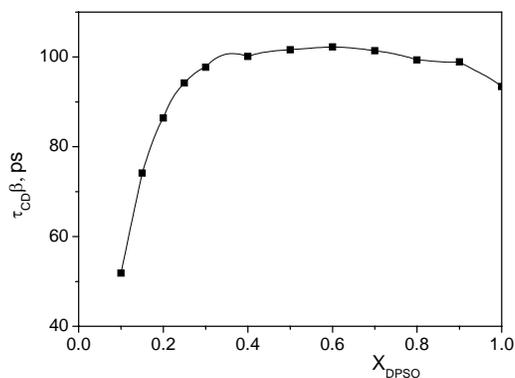


Fig. 5. Plot of the mean relaxation time ($\tau_{CD}^*\beta$) from fitted Davidson-Cole functions versus the DPSO mole fraction for DPSO/ CCl_4 mixture against molar ratio of DPSO at 298.15 K.

The structural information about the liquids from the dielectric relaxation parameter may be obtained using the Kirkwood correlation parameter g . This factor is a measure for preferential local ordering of molecular dipole moments and thus a hint at the formation of self-aggregates.

Kirkwood factors were calculated from ϵ_S by the standard relation of Kirkwood–Fröhlich theory. For a pure liquid, the relevant expression is

$$g_K \mu^2 = \frac{(\epsilon_S - \epsilon_\infty)(2\epsilon_S + \epsilon_\infty)9\epsilon_0 kT}{\epsilon_S(\epsilon_\infty + 2)^2 N_A \mu^2 c} \quad (3)$$

where ϵ_∞ is the high-frequency limit due to optical and vibrational processes, approximated by Maxwell as $\approx 1.1n_D^2$, k is the Boltzmann constant, N_A is the Avogadro number, c is the concentration of the dipoles ($c=d/M$, accessible from the density and the molar weight M , of the pure liquids), ϵ_S is the dielectric constant, ϵ_0 is the permittivity of the vacuum, μ is the dipole moment in a gas phase (for DPSO ~ 3.9 D).

In mixtures of apolar solvents such as CCl_4 , Eq. (2) is, however, more easily generalized, because apolar solvents do only contribute to the nuclear and electronic polarization, but not to orientational polarization. Dielectric theory of mixtures then yields for a system comprising a of a polar component 1 at mole fraction x_1 and non-polar component 2 at mole fraction x_2

$$g_K \mu^2 = \frac{9k_B T \epsilon_0}{N_A x_1} \frac{(2\epsilon_S + \epsilon_\infty)^2}{(2\epsilon_S + 1)(\epsilon_\infty + 2)^2} \times \left[\frac{\varphi(\epsilon_S - 1)}{\epsilon_S} - \frac{3x_2 M_2 (\epsilon_{S,2} - 1)}{(2\epsilon_S + \epsilon_{S,2})d_2} - \frac{3x_1 M_1 (\epsilon_\infty - 1)}{(2\epsilon_S + \epsilon_\infty)d_1} \right], \quad (4)$$

where φ is the molar volume of the mixture and the M_i , $\epsilon_{S,i}$, and d_i ($i=1,2$) are the molar masses, dielectric constants, and densities of the pure components, respectively [7,11].

The calculated Kirkwood correlation factor for DPSO is sufficiently above unity ($g = 1.4$). The observed Kirkwood factors indicate a moderate extent of parallel dipole correlations in DPSO, as also observed in DESO and DMSO [6]. Upon dilution of DPSO

in CCl_4 , the dipolar correlations gradually vanish, and at infinite dilution g_K approaches unity, as expected for an isolated dipole (fig. 6).

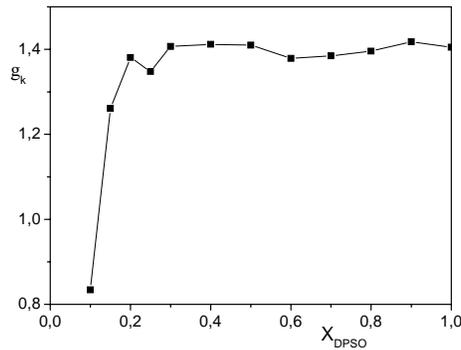


Fig. 6. Kirkwood correlation factor g_K as a function of mole fraction of DPSO for DPSO/ CCl_4 mixture at 298.15 K.

Acknowledgement

This work was made possible by a research grant (PS-Cheminorg-3179) from the Armenian National Science and Education Fund (ANSEF) based in New York, USA.

ԴՊՈՒՊԻԼՍՈՒԼՖՕՔՍԻԴ/CCl₄ ԼՈՒԾՈՒՅԹՆԵՐԻ ԴԻԷԼԵԿՏՐԻԿ ՌԵԼԱՔՍԱՑԻԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է մաքուր դիպոլայիլսուլֆօքսիդի (ԴՊՍՕ) և ԴՊՍՕ/ CCl_4 բինար խառնուրդի կոմպլեքս դիէլեկտրիկ թափանցելիությունը լայն կոնցենտրացիոն մարզում 100 ՄՀց-ից մինչև 20 ԳՀց հաճախության տիրույթում 298.15 Կ ջերմաստիճանում: Դիէլեկտրիկ թափանցելիության հաճախությունից կախվածության փորձնական տվյալների մշակման համար օգտագործվել են տարբեր ռելաքսացիոն ֆունկցիաներ: Ցույց է տրվել, որ Կոուլ-Դեվիդսոնի ֆունկցիան, որը ներկայացնում է ռելաքսացիայի ժամանակի ոչ սիմետրիկ բաշխումը, ամենաճշգրիտ է նկարագրում ԴՊՍՕ և ԴՊՍՕ/ CCl_4 դիէլեկտրիկ սպեկտրները: Ստացված արդյունքները համեմատվել են այլ հոմոլոգների՝ դիմեթիլ- և դիէթիլսուլֆօքսիդների տվյալների հետ:

ИЗУЧЕНИЕ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ РЕЛАКСАЦИИ РАСТВОРОВ ДИПРОПИЛСУЛЬФОКСИД/ССl₄

Л. С. ГАБРИЕЛЯН и Ш. А. МАРКАРЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна 1
Факс: (37410) 576421; E-mail: shmarkar@ysu.am

Измерены комплексные диэлектрические проницаемости чистого дипропилсульфоксида (ДПСО) и бинарной системы ДПСО/ССl₄ в широком концентрационном интервале в частотной области от 100 МГц до 20 ГГц при 298.15 К. Различные релаксационные функции были использованы для обработки частотно-зависимой диэлектрической проницаемости. Выявлено, что спектральная функция Коула-Дэвидсона, которая предполагает несимметричное распределение времени релаксации, наиболее точно описывает измеренные спектры ДПСО и системы ДПСО/ССl₄. Полученные результаты сопоставлены с ранее описанными данными для низших гомологов: диметил- и диэтилсульфоксидов.

REFERENCES

- [1] Markarian S.A., Asatryan A.M., Grigorian K.R., Sargsyan H.R. // Biopolymers, 2006, v. 81, p.1.
- [2] Toreggiani A., Foggia M. Di, Manco I., Maio A. De, Markarian S.A., Bonora S. // J. Mol. Struct., 2008, v. 891, p. 115.
- [3] Gabrielian L.S., Markarian S.A. // J. Mol. Liq., 2004, v. 112, p. 137.
- [4] Markarian S., Galstian A., Stockhausen M. // Z. Naturforsch., 2001, v.56a, p. 785.
- [5] Gabrielyan L.S., Markarian S.A., Weingärtner H.//J. Mol. Liq., 2011, v. 159, p. 201.
- [6] Markarian S.A., Gabrielian L.S. // Phys. Chem. Liq., 2009, v. 47, p. 311.
- [7] Böttcher C.J.F. Theory of Dielectric Polarization, v. 1, Elsevier, Amsterdam, 1973.
- [8] Böttcher C.J.F., Bordewijk P. Theory of Dielectric Polarization, v. 2, Elsevier, Amsterdam, 1978.
- [9] Markarian S.A., Tadevosyan N., Method of purification of diethylsulfoxide, Patent of the Republic of Armenia, No 20010041 (2002).
- [10] Weingärtner H., Knocks A., Boresch S., Höchtl P., Steinhauser O. // J. Chem. Phys., 2001, v. 115. p. 1463.
- [11] Weingärtner H., Nadolny H., Oleinikova A, Ludwig R. // J. Chem. Phys., 2004, v. 120, p.11692.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 541.65:543:422

ДИОКСИГЕНАЦИЯ МОНОКСИДА АЗОТА (NO) МОДЕЛЯМИ
АКТИВНОГО ЦЕНТРА ОКСИ-ГЛОБИНОВ

Т. С. КУРТИКЯН и Ш. Р. ЭКСУЗЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Факс: (+37410) 282267 E-mail: kurto@netsys.am

Поступило 30 VII 2013

В работе приведены литературные данные и наши попытки выяснения механизма реакции диоксигенации оксида азота (ДОА) окси-глобинами. Эта реакция ответственна за нейтрализацию избыточного NO в условиях его перепроизводства в организме, перевода его в нитрат-анион, легко выводимый из организма. С использованием микропористых слоев металлопорфиринов $M(\text{Por})$ ($M = \text{Fe}, \text{Co}$; Por – *мезо*-тетрафенил- и *мезо*-тетра-*p*-толил-порфиринов дианионы), полученных сублимацией на низкотемпературную ($T = 80 \text{ K}$) подложку, сконструированы модели активного центра окси-глобина общей формулы $(L)M(\text{Por})(\text{O}_2)$ (L – N -электронодонорный лиганд). Взаимодействие этих систем с NO контролировалось спектрально (ИК и электронные спектры поглощения), начиная от 80 K до комнатных температур. В случае Fe-порфиринов реакция ДОА протекает уже при 80-100 K. При этом нет спектральных признаков образования каких-либо промежуточных соединений. Таким образом, либо реакция идет по согласованному механизму в одну стадию, либо активационные барьеры перехода между промежуточными структурами настолько низки, что не дают возможности их накопления в спектрально-регистрируемых количествах. Показано, что Co-порфирины также промотируют реакцию ДОА. В этом случае, однако, образование 6-координационных нитратных комплексов начинается при 180 K, а при более низких температурах наблюдаются интермедиаты, проливающие свет на механизм процесса. На основании измерения ИК-спектров изотопных соединений, содержащих $^{18}\text{O}_2$, ^{15}NO , N^{18}O , $^{15}\text{N}^{18}\text{O}$, и расчетов по теории функционала плотности колебательных частот и их изотопных сдвигов показано, что исходной структурой в реакции ДОА является 6-координированный пероксинитритный комплекс $(L)\text{Co}(\text{Por})(\eta^1\text{-OONO})$. Это первое надежное доказательство реализации такой структуры при взаимодействии NO с кислородными комплексами переходных металлов. Дальнейшие стадии реакции включают гомолитический разрыв пероксидной связи, атаку кобальтильного кислорода азотом NO_2 с образованием 6-координированного нитратно-комплекса и его элиминирование в виде нитрат-аниона при нагреве до комнатной температуры.

Библ. ссылок 48.

Оксид азота(II) (NO) – двухатомная свободнорадикальная молекула, играющая чрезвычайно важные роли в живых организмах. Интерес к NO был вначале вызван его способностью регулировать тонус сосудов [1]. Очень скоро, однако, список биологических функций NO существенно расширился. Оксид азота оказался связан с передачей сигналов нейронами, иммунными реакциями, ингибированием агрегации тромбоцитов, регулированием свертываемости крови и другими функциями [2-4]. Таким образом, молекула, долгое время считавшаяся токсичной и потенциально канцерогенной, проявила разнообразные биологические свойства, и в 1992 г. журнал “Science” присвоил ей статус “молекулы года”, а в 1998 г. за исследование физиологической роли оксида азота Р. Фуршготту, Л. Иньяро и Ф. Мураду была присуждена Нобелевская премия.

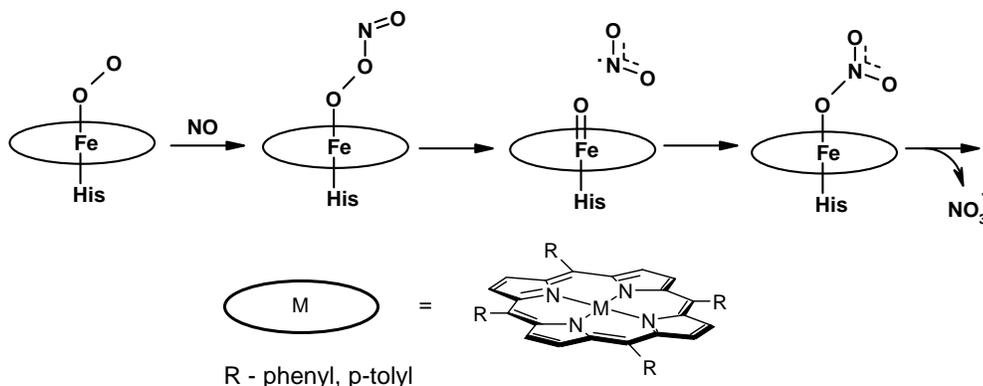
Физиологическая активность NO во многих случаях связана с его взаимодействием с железопорфиринами, которые являются активными центрами многочисленных жизненно важных ферментов – гемопротеинов [3]. Свои функции они выполняют в основном посредством координации центральным ионом металла лигандов различной природы и последующими их превращениями.

Оксид азота(II) в организмах млекопитающих постоянно образуется в малых количествах из L-аргинина с участием гем-содержащих NO-синтаз. Во время как субмикромольные концентрации NO достаточны для осуществления важнейших физиологических функций, его перепроизводство может привести к вредным для организма последствиям, главным образом, вследствие образования в результате реакции с супероксид-ионом пероксинитрит-аниона – сильного окисляющего и нитрующего агента [5]. В настоящее время общепринято, что основными агентами, осуществляющими нейтрализацию избыточного NO, являются гемопротеины. Взаимодействие NO с MbO₂ или HbO₂ ведет к образованию относительно безвредного нитрат-аниона (NO₃⁻) и окисленных форм гемопротеинов metMb или metHb [6].

Принято считать, что эта реакция, носящая название реакции диоксигенации оксида азота, идет по механизму, включающему последовательность стадий, представленных в схеме 1 [7]. Предполагается, что реакция инициируется образованием короткоживущего пероксинитритного комплекса, в котором пероксидная связь рвется, приводя к находящейся в клетке свободнорадикальной паре, состоящей из феррил-гемоглобина и диоксида азота. Атака феррильного кислорода атомом азота NO₂ должна привести к образованию 6-координированного нитратного комплекса, из которого нитрат элиминируется в виде нитрат-аниона, окисляя гемоглобин в metHb. Тем не менее, ни для представляющих особый интерес гемопротеинов, ни для модельных железо-порфиринов к

настоящему времени нет прямых доказательств реализации в реакции ДОА вышеприведенных структур.

Схема 1



Исследуя методом быстросканирующей электронной спектроскопии взаимодействие NO с окси-гемоглобином в щелочном растворе, Herold обнаружила в миллисекундном диапазоне времен интермедиат, который отнесла к высокоспиновому пероксинитритному комплексу [8]. В свою очередь, в спектрах ЭПР быстро замороженных образцов этой реакции в том же временном интервале наблюдали сигнал, свидетельствующий об образовании высокоспинового соединения. Хотя ЭПР спектроскопия не может достоверно почувствовать разницу между координированным пероксинитритом $\text{Hb}(\eta^1\text{-OONO})$ и нитратом $\text{Hb}(\eta^1\text{-ONO}_2)$ на основании совпадения электронных спектров поглощения образцов, использованных для съемки спектров ЭПР, с наблюдаемыми Herold, авторы [9] остановили свой выбор на координированном пероксинитрите.

В то же самое время Goldstein с сотр. регистрировала те же самые электронные спектры, что и Herold, при исследовании взаимодействия феррил-гемоглобина HbFe=O с NO_2 и пришла к резонному выводу, что наблюдаемые Herold спектры, скорее всего, принадлежат нитратному, а не пероксинитритному комплексу [10]. В свою очередь, спектры резонансного комбинационного рассеяния (РКР) быстро замороженных образцов реакции NO с окси-Hb в тех же экспериментальных условиях, что и у Herold, выявили линии РКР в тех же областях спектра, что и в охарактеризованных нами 6-координационных нитратных комплексах Fe-порфиринов [11, 12]. На основании этого авторы пришли к заключению, что миллисекундный интервал реакции слишком большой для обнаружения пероксинитритного интермедиата и, если он образуется, его надо искать в микросекундном диапазоне времен [13].

Таким образом, к настоящему времени нет доказательств, свидетельствующих о том, что реакция ДОА идет с первоначальным образованием промежуточного пероксинитритного комплекса. Более того, в недавнем исследовании [14], проведенном методом временно-разрешенной УФ-видимой спектроскопии, не

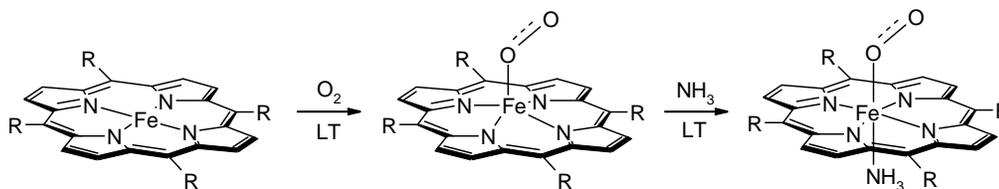
было получено свидетельств образования радикальной пары, состоящей из феррил-гемоглобина и NO_2 , тем самым ставя под сомнение наличие в реакции ДОА второй из представленных в схеме 1 стадий.

Мы полагали, что наиболее достоверную информацию о механизме реакции ДОА могла бы дать колебательная, в частности ИК-спектроскопия, подкрепленная данными по расчетам частот колебаний промежуточных соединений современными квантово-химическими методами. При этом основным инструментом для однозначной интерпретации ИК спектров должны были служить изотопсодержащие кислород и оксид азота. Необходимо было также максимально упростить систему и использовать в качестве модели активного центра гемопротеинов железо-порфириновое соединение с соответствующим лигандным окружением.

Разработанная в нашей лаборатории методика [15, 16] предоставляла такую возможность. Комплексы *мезо*-тетраарилпорфиринов отличаются тем замечательным свойством, что при повышенных температурах их можно сублимировать в высоком вакууме без разложения. Осаждение их на подложку, охлаждаемую жидким азотом, приводит к формированию аморфных микропористых слоев, способных взаимодействовать с летучими лигандами по всей толщине. Такие слои являются исключительно удобными объектами для исследования методами колебательной и электронной абсорбционной спектроскопии, поскольку, с одной стороны, в спектрах отсутствуют ограничивающие информативность методов полосы поглощения растворителей, с другой, нет температурных ограничений, связанных с их замерзанием. Последнее замечание особенно важно, поскольку процессы, протекающие в активном центре ферментов, обычно характеризуются очень высокими скоростями и, поэтому, чтобы следить за их ходом, необходимо либо применение высокоскоростных временно-разрешенных спектральных методов, либо низких температур, позволяющих стабилизировать интермедиаты для их описания тем или иным способом.

Модели окси-гемов с *транс*-электронодонорным аммиачным лигандом были сконструированы с помощью последовательности реакций, приведенных в схеме 2 [17].

Схема 2



Их образование было подтверждено измерениями ИК и электронных спектров поглощения с применением также изотопного кислорода $^{18}\text{O}_2$, в экспери

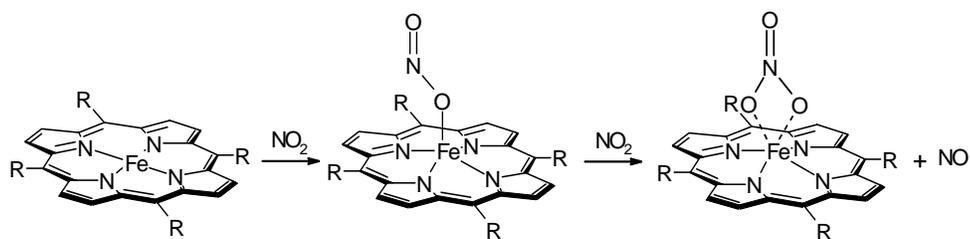
ментах с которым полоса валентного колебания координированного кислорода смещалась в низкочастотную область на 68 см^{-1} в хорошем согласии с расчетами, проведенными в приближении возмущенного гармонического осциллятора.

На слой, содержащий 6-координационный кислородный комплекс, при температуре жидкого азота были поданы небольшие порции NO и последующие превращения прослеживались *in-situ* спектральными измерениями в процессе медленного нагрева системы до комнатной температуры.

Здесь следует отметить, что до наших исследований 6-координационные нитратные комплексы не были известны ни для гемопротеинов, ни для модельных систем, хотя очевидно, что нитрат должен был бы хотя бы кратковременно оставаться координированным с металлоцентром в той же реакции ДОА. Очевидно, не были известны и колебательные спектры этих комплексов. В то же время для надежной интерпретации спектров интермедиатов, образующихся в ходе реакции ДОА, надо было располагать спектрами 6-координационных нитратных комплексов металлопорфиринов. Мы полагали, что действием электронодонорных лигандов на аморфные слои 5-координационных нитратных комплексов в условиях низких температур можно будет стабилизировать и спектрально охарактеризовать такие комплексы.

5-Координационные нитратные комплексы Fe-порфиринов можно получить реакцией замещения хлора в $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Por})\text{Cl}$ нитрат-анионом в присутствии избытка AgNO_3 [18]. Однако эксперименты показали, что полученные таким образом комплексы не удается сублимировать в высоком вакууме без частичного их разложения. Таким образом, 5-координированные нитратные комплексы следовало получить, исходя из сублимированных слоев Fe^{II}-порфиринов. В этом нам помогла реакция, обнаруженная в работе [19], в которой было показано, что взаимодействие газообразного NO_2 с микропористыми слоями Fe^{II}-порфиринов ведет в итоге к образованию нитратного комплекса. Как было показано в дальнейшем, реакция эта идет в две стадии. Вначале образуется нитритный комплекс, который при взаимодействии с дополнительными порциями диоксида азота ведет к образованию нитратного комплекса и выделению NO [20] (схема 3).

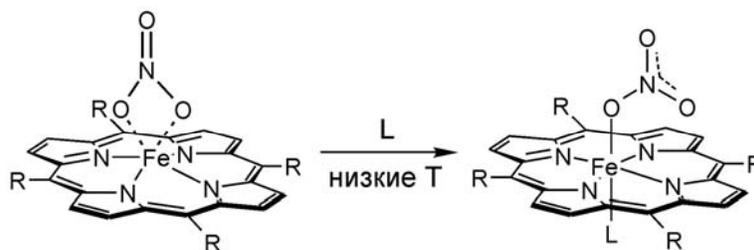
Схема 3



Нитритные комплексы, полученные таким образом, были первыми 5-координационными нитритными комплексами железопорфиринов $\text{Fe}(\text{Por})(\eta^1\text{-ONO})$ (Por – мезо-тетрафенилпорфиринато- и мезо-тетра-р-толилпорфиринато-дианионы) [21], колебательные спектры которых говорили в пользу координации нитритного лиганда через кислородный атом, а не атом азота, как в нитрокомплексах Со-порфиринов [22], а спин-чувствительные полосы указывали на высокоспиновое состояние иона железа. Комплекс в твердом состоянии был довольно устойчив и в вакууме разлагался в течение нескольких дней, образуя, в основном, нитрозильный комплекс $\text{Fe}(\text{Por})(\text{NO})$.

Действием NO и тетрагидрофурана (ТГФ) на аморфные слои нитратных комплексов железопорфиринов при низких температурах были стабилизированы и спектрально охарактеризованы 6-координационные нитратные комплексы. Их образование сопровождалось переходом нитратного лиганда из бидентатной [23] в монодентатно-координированную форму (схема 4), а спиновое состояние металла зависело от природы 6-го лиганда, оставаясь высокоспиновым при $L = \text{ТГФ}$ и переходя в низкоспиновое состояние в случае NO.

Схема 4

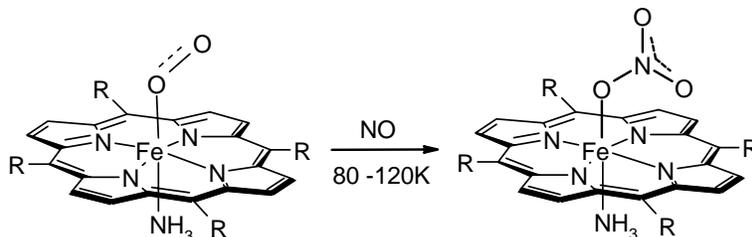


$L = \text{NO}, \text{ТГФ}$

Располагая спектральными данными по колебательным частотам монодентатно-координированной нитратной группы, мы приступили к спектральному мониторингу реакции NO с моделью окси-глобина $(\text{NH}_3)\text{Fe}(\text{Por})(\text{O}_2)$, начиная от температур жидкого азота до комнатных. Однако, к нашему большому удивлению, уже в температурном интервале 80-100 К наблюдалось образование 6-координированных нитратных комплексов $(\text{NH}_3)\text{Fe}(\text{Por})(\text{ONO}_2)$ без каких-либо признаков образования промежуточных соединений [17]. Таким образом, если предполагаемый пероксинитритный комплекс первоначально и формировался, активационный барьер его изомеризации в нитратный комплекс должен был быть очень низким, $\leq \sim 7 \text{ ккал/моль}$, принимая во внимание низкотемпературные условия эксперимента. Образовавшийся нитратокомплекс был стабилен вплоть до 200 К, но затем отщеплял нитрат-анион с одновременным окислением железопорфирина. Хотя этот процесс в точности воспроизводил реакцию NO с оксигемоглобинами, исследованный температурный интервал (80-293 К) не позволил охарактеризовать интермедиаты, предшествующие образованию 6-коорди-

нированного нитратного комплекса. Имея намерения понизить низкотемпературную границу проводимых исследований до 30-40 К, мы все же не исключаем возможности, что реакция ДОА, осуществляемая гемопротейнами, идет по согласованному механизму в одну стадию. Здесь, однако, следует отметить, что при взаимодействии пероксинитрит-аниона с metHb и metMb стадия образования радикальной пары, состоящей из феррилла и диоксида азота, действительно наблюдается [24].

Схема 5

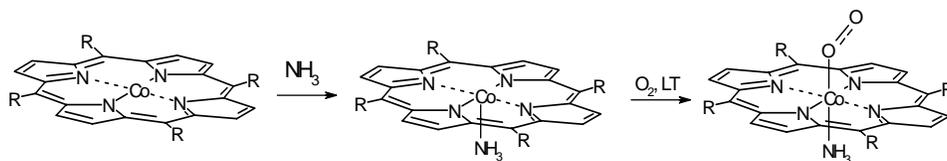


Способностью обратимо связывать кислород обладают не только аморфные сублиматы порфиринов Fe с лигандами различной природы в *транс*-положении к координированному кислороду [25, 26], но и соседствующие с ним в периодической таблице порфиринов Co [27-29] и Mn [30], и нельзя было исключить, что и эти металлопорфирины способны осуществлять реакцию ДОА. Очевидно при этом, что изменение природы металла могло бы внести свои коррективы в характер процесса, и спектральный мониторинг реакции мог бы дать более богатую информацию, нежели в случае с Fe-порфиринами. Следует отметить, что техника замещения в гемопротейнах железопорфиринового центра порфирином какого-либо иного переходного металла весьма полезна [31] в особенности при работе с Co-порфиринами, которые, в отличие от не активных в ЭПР Fe(II)-порфиринов (d^6), могут быть исследованы этим методом вследствие нечетного числа электронов (d^7). ЭПР исследования дали много ценной информации об электронной и геометрической структуре кобальтоглобинов, которая была недоступна для диамагнитных дезокси- и окси-гемопротейнов [31].

При применении в качестве модельных соединений порфиринов кобальта, Co(Por), метод приготовления моделей окси-кобальтоглобинов несколько отличался от того же для железных аналогов. Поскольку в отличие от Fe(II)-порфиринов константа связывания первого аксиального лиганда K_1 в Co(II)-порфиринах значительно больше, чем второго K_2 ($K_1 \gg K_2$) [32], действием малых количеств лиганда L на аморфные слои Co-порфиринов можно было получить 5-координированные комплексы Co(Por)(L), последующее взаимодействие которых с O₂ приводило к образованию 6-координированных кислородных комплексов, как это представлено в схеме 5. По сравнению с Fe-порфиринами, это

создает большие преимущества, поскольку можно работать с лигандами с относительно высокими температурами замерзания. В частности, это относится к 1-метилимидазольному лиганду, моделирующему имидазол гистидина – наиболее часто встречающегося в гемопротеинах аксиального лиганда.

Схема 6



R - phenyl, p - tolyl

Нами было впервые показано, что реакцию ДОА осуществляют и Co-порфирины [33]. В отличие от Fe-аналогов, однако, образование 6-координационных нитратных комплексов шло при значительно более высоких температурах, и при низких температурах удалось зафиксировать и спектрально охарактеризовать интермедиаты, пролившие свет на ход реакции. В ИК-спектрах системы $(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{Por})(\text{O}_2) + \text{NO}$ в температурном интервале 80-120 К наблюдался рост коррелирующих по интенсивности полос, которые претерпевали соответствующие сдвиги при использовании изотопных $^{18}\text{O}_2$, ^{15}NO и N^{18}O . В предположении образования 6-координированного пероксинитритного комплекса в рамках теории функционала плотности были проведены расчеты частот колебаний вместе с предсказываемыми сдвигами частот при изотопозамещении. Эти данные суммированы в табл. 1.

Вначале была определена равновесная геометрия пероксинитритного лиганда для простейшей модельной системы $(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{P})(\text{OONO})$, включающей порфиновый лиганд (P – порфинато дианион). В этом случае при 77 К *цис*-изомер был на 12 кДж/моль более стабилен, чем *транс*-изомер. В исследованном экспериментально мезо-тетра-фенилпорфирином производном $(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{TPP})(\text{OONO})$ стерические факторы играют важную роль, поскольку, как показали вычисления, в этом случае *цис*-изомер менее стабилен, чем *транс*-изомер, на 56 кДж/моль. По этой причине и исходя из того, что рассчитанные значения частот для *транс*-изомера были ближе к экспериментально наблюдаемым, вычисление относительных изотопных сдвигов частот колебаний было проведено для *транс*-изомера.

Следует отметить, что в подобных расчетах величины изотопных сдвигов заслуживают большего доверия, чем абсолютные значения частот. Как видно из табл. 1, рассчитанные и экспериментальные сдвиги очень близки, что дает вес

кие основания утверждать, что нам впервые удалось зафиксировать и спектрально охарактеризовать координированный пероксинитрит (схема 7) [33].

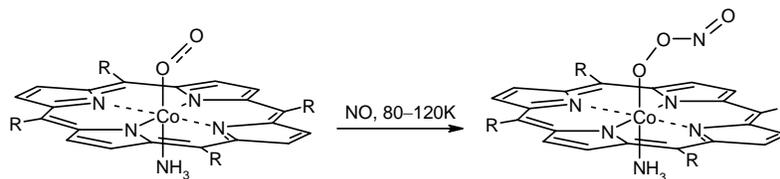
Таблица 1

Частоты ИК-полос и их отнесение для группы Co-OONO.

Расчеты проведены для (NH₃)Co(P)(OONO) (P – порфинато дианион), в которой равновесная геометрия предполагает транс-конфигурацию OONO лиганда (диэдральный угол равен 174.44°). Проведены расчеты также для (NH₃)Co(TPP)(OONO) для обоих цис- и транс-изомеров.

Аддукт	ν (N=O), [$\Delta\nu$]= ν -визотоп		ν (O-O-N)s, δ (O-N=O), [$\Delta\nu$]= ν -визотоп		ν (O-O-N)a, δ (O-N=O), [$\Delta\nu$]= ν -визотоп		ν (Co-O), [$\Delta\nu$]= ν -визотоп	
	Экспер.	Расчет	Экспер.	Расчет	Экспер.	Расчет	Экспер.	Расчет
(NH ₃)Co(TTP)(OONO)	1596	1678	954	967	740	711	544	560
(NH ₃)Co(TTP)(¹⁸ O ¹⁸ OONO)	1594 [2]	1677 [1]	924 [30]	930 [37]	~710 [30]	686 [25]	522 [22]	536 [24]
(NH ₃)Co(TTP)(OO ¹⁵ NO)	1564 [32]	1647 [31]	946 [8]	960 [7]	737 [3]	708 [3]	542 [2]	559 [1]
(NH ₃)Co(TTP)(¹⁸ O ¹⁸ O ¹⁵ NO)	1564 [32]	1646 [32]	914 [40]	922 [45]	~710 [30]	683 [27]	523 [21]	536 [24]
(NH ₃)Co(TTP)(¹⁸ O ¹⁸ ON ¹⁸ O)	1555 [41]	1635 [42]	916 [38]	925 [42]	~707 [33]	681 [30]	522 [22]	536 [24]
цис-(NH ₃)Co(P)(OONO)	–	1702	–	910	–	796	–	575
транс-(NH ₃)Co(TPP)(OONO)	–	1665	–	967	–	704	–	565
цис-(NH ₃)Co(TPP)(OONO)	–	1673	–	–	–	798	–	573

Схема 7

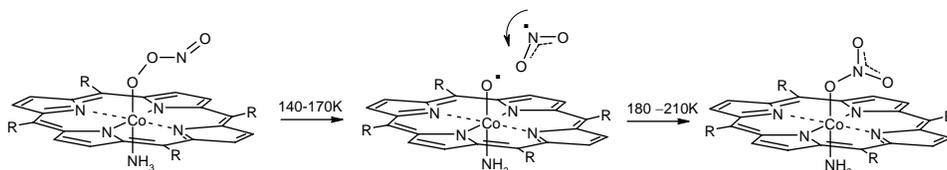


Хотелось бы отметить, что промежуточное образование пероксинитритного комплекса постулируется во многих исследованиях, посвященных реакции NO с кислородными аддуктами различных металлоорганических соединений [34-36]. Однако ни в одном из этих исследований четких доказательств реализации такой структуры не имеется. Более того, нет подтвержденных изотопозамеще-

нием спектральных характеристик координированной пероксинитритной группы, хотя таковые имеются для пероксинитрит аниона [37] и соответствующей кислоты [38]. Между тем, обнаруженные в нашей работе данные по колебательным спектрам координированной пероксинитритной группы могут быть весьма полезны для работ, в которых такая структура предлагается. Природа металла при этом не должна будет существенным образом повлиять на общий характер спектра. Таким образом, колебательные спектры (ИК и КР) становятся надежным методом идентификации интермедиатов, содержащих координированную пероксинитритную группу.

При нагреве слоя, содержащего 6-координационный пероксинитритный комплекс, в области 150-170 К наблюдалось разложение пероксинитрита. При этом полоса в области 950 см^{-1} , которая представляет собой преимущественно валентное колебание пероксидной связи, исчезала полностью, свидетельствуя о ее разрыве (схема 8). В спектрах появлялись полосы, свидетельствующие об образовании на этой стадии реакции NO_2 , однако изотопочувствительная полоса, которую можно было бы отнести к колебанию Co-O кобальтильного фрагмента, в спектрах не наблюдалась, по-видимому, из-за ее низкой интенсивности.

Схема 8

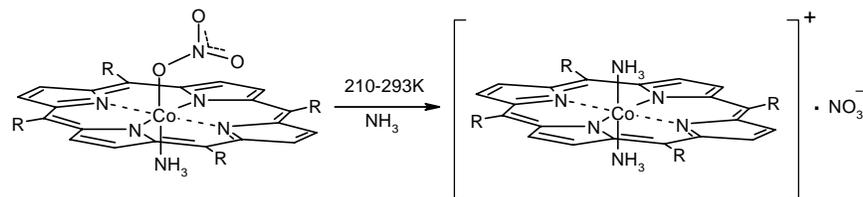


Дополнительные доказательства образования свободнорадикальной пары в клетке, содержащей кобальтильный фрагмент и молекулу NO_2 , были получены в экспериментах, в которых в качестве аксиального лиганда L был использован другой N-донорный лиганд – пиридин. В сконструированных с этим лигандом кислородных комплексах $(\text{Py})\text{Co}(\text{Por})(\text{O}_2)$ молекулярный кислород связан слабее, о чем свидетельствуют как значения частот координированного кислорода $\nu(\text{O}_2)$ в ИК-спектрах [39], так и эксперименты по спектрально-контролируемой откачке слоя при повышении температуры. Лабильный характер связывания кислорода в этом комплексе приводит к тому, что при взаимодействии с NO , наряду с образованием пероксинитритного комплекса, идет частичное окисление NO . В условиях низких температур это приводит к образованию в слое относительно стабильных форм *asym*- N_2O_3 [40] и *sym*- N_2O_4 [41]. Как следствие, в результате нагрева системы до 210 К вместе с 6-координационным нитратным комплексом $(\text{Py})\text{Co}(\text{Por})(\eta^1\text{-ONO}_2)$ образуются и небольшие количества нитритного $(\text{Py})\text{Co}(\text{Por})(\text{NO}_2)$ [42] и стабильного при этих температурах 6-координационного нитрозильного $(\text{Py})\text{Co}(\text{Por})(\text{NO})$ [43] комплексов вследствие взаимодействия NO_2 и NO с 5-координационным пиридиновым комплексом $(\text{Py})\text{Co}(\text{Por})$.

Для доказательства образования свободнорадикальной пары в клетке были поставлены следующие эксперименты. На слой $(Py)Co(Por)(O_2)$ при температурах жидкого азота были поданы небольшие инкременты ^{15}NO и система была нагрета до 170 К. В этих условиях слой содержал разложившийся пероксинитритный комплекс и небольшие количества $asym\text{-}^{15}N_2O_3$ и $sym\text{-}^{15}N_2O_4$. Слой был охлажден до 150 К, свободный ^{15}NO был откачан и в криостат были поданы большие порции NO с естественным содержанием азота. Нагрев системы до 180 К приводил к полному изотопному обмену в $asym\text{-}^{15}N_2O_3$ и $sym\text{-}^{15}N_2O_4$ с образованием N_2O_3 и N_2O_4 [44] с естественным содержанием азота. Дальнейшее повышение температуры до 210 К приводило к образованию небольших количеств $(Py)Co(Por)(NO)$ и $(Py)Co(Por)(NO_2)$, с натуральным азотом во фрагментах, содержащих оксиды азота, в то время как основной продукт реакции – 6-координационный нитратный комплекс $(Py)Co(Por)(\eta^1\text{-O}^{15}NO_2)$ в нитратном фрагменте на $\sim 90\%$ содержал изотопный азот [45]. Полученные данные можно интерпретировать непротиворечивым образом, если предположить, что высвободившийся после разрыва пероксидной связи диоксид азота, находясь в клетке, не подвергается изотопному обмену, протекание которого связано с образованием нестабильных форм триоксида диазота. В условиях эксперимента лишь небольшая часть ($\sim 10\%$) NO_2 покидает клетку, судя по количеству нитратного комплекса с натуральным азотом в нитратной группе.

В температурном интервале 180-210 К в ИК-спектрах росли новые полосы в тех областях, в которых были расположены полосы ранее полученных 6-координационных нитратных комплексов (табл. 2). Все они претерпевали ожидаемые изотопные сдвиги при использовании в экспериментах $^{18}O_2$, ^{15}NO , $N^{18}O$ и $^{15}N^{18}O$, не оставляя сомнений в том, что в реакционной системе имела место реакция ДОА (схема 8). Нитратные комплексы, как и следовало ожидать, оказались термически нестабильными и при нагреве до комнатных температур отщепляли нитратную группу в виде нитрат-аниона с образованием катионного диаммиачного комплекса, как это показано в схеме 9.

Схема 9



**Частоты валентных колебания координированной нитратной группы
в 6-координационных комплексах металлопорфиринов.
В скобках приведены данные для производных Co(TPP)**

Соединения	$\nu_a(\text{NO}_2)$ (ср.)	$\nu_s(\text{NO}_2)$ (с.)	$\nu(\text{O-N})$ (сл.)	Ссыл-ка
$(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{TPP})(\eta^1\text{-ONO}_2)$	1484(1485)	1270(1269)	~983(983)	33
$(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{TPP})(\eta^1\text{-O}^{15}\text{NO}_2)$	1459(1460)	1248(1247)	~970(970)	33
$(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{TPP})(\eta^1\text{-}^{18}\text{ON}^{18}\text{O}_2)$	1456(1460)	1244(1243)	942(935)	33
$(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{TPP})(\eta^1\text{-}^{18}\text{ON}^{18}\text{O})\text{O}$	1465(1470)	1252(1254)	953(955)	33
$(\text{NH}_3)\text{Co}(\text{TPP})(\eta^1\text{-}^{18}\text{O}^{15}\text{N}^{18}\text{O})\text{O}$	1437(1438)	1228(1229)	946(946)	33
$(\text{NH}_3)\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-ONO}_2)$	1499(1496)	1268(1268)	938(936)	17
$(\text{NH}_3)\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-}^{18}\text{ON}^{18}\text{O})\text{O}$	1481(1482)	1252(1253)	913(914)	17
$(\text{NH}_3)\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-O}^{15}\text{NO}_2)$	1472(1469)	1249(1249)	925(925)	17
$(\text{NO})\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-ONO}_2)$	1505	1265	969	11
$(\text{NO})\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-O}^{15}\text{NO}_2)$	1472	1246	954	11
$(\text{THF})\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-ONO}_2)$	1491(1486)	1280(1277)	~997(~995)	12
$(\text{THF})\text{Fe}(\text{TPP})(\eta^1\text{-O}^{15}\text{NO}_2)$	1457(1454)	1258(1258)	986(984)	12

Диаксиальные комплексы Co^{III} с N-донорными лигандами значительно прочнее, нежели с Co^{II} [46, 47]. Действительно, откачка высоким вакуумом с нагревом до 350 К не приводила к каким-либо спектральным изменениям, свидетельствуя о значительной прочности диаммиачного комплекса.

Вышеописанные стадии реакции ДОА, осуществляемые Co-порфиринами, находятся в полном согласии с механизмом, предложенным для гемопротенинов (схема 1), пока еще не получившем однозначного экспериментального подтверждения. Надо все же отметить, что Co-порфирины, хотя и весьма ценные, как модельные соединения, не могут быть отождествлены с гемовыми системами. К примеру, Co в большей степени стабилизирует супероксидный характер соответствующих дикислородных аддуктов, чем Fe, Co^{III} имеет большую тягу к образованию 6-координационных комплексов и кинетически более инертный, чем Fe^{III} и т. д. [48]. Тем не менее, хотя обнаруженные интермедиаты больше относятся к химии кобаламинов и их взаимодействию с оксидами азота, спектральная информация, полученная в данной работе, будет весьма полезна для аналогичных исследований с Fe-порфиринами и аналогичными системами.

**ԱԶՈՏԻ ՄՈՆՕՔՄԻԴԻ (NO) ԴԻՕՔՄԻԳԵՆԱՑՈՒՄԸ ՕՔՄԻ-ԳԼՈՒԲԻՆՆԵՐԻ
ԱԿՏԻՎ ԿԵՆՏՐՈՆԻ ՄՈՂԵԼՆԵՐԻ ԿՈՂՄԻՑ**

Տ. Ս. ԿՈՒՐՏԻԿՅԱՆ և Շ. Ռ. ԷՔՍՈՒԶՅԱՆ

Աշխատանքում բերված են ազոտի օքսիդի դիօքսիդենացման (ԱՕԴ) ռեակցիայի մեխանիզմի բացահայտմանը նվիրված գրականական և մեր տվյալները: Այդ ռեակցիայի շնորհիվ օրգանիզմում գերարտադրված NO-ն վերածվում է օրգանիզմից հեշտ դուրս բերվող նիտրատ-անիոնի: Օգտվելով մետաղապորֆիրինային $M(Por)$ ($M = Fe, Co, Por$ – մեզոտետրաֆենիլ- և մեզո-տետրա-*p*-տոլիլ-պորֆիրինատո դիանիոններ) միկրոծակոտկեն թաղանթներից ստացված ցածր ջերմաստիճանային ($T=80$ K) հարթակի վրա սուբլիմացիայի միջոցով կառուցված են օքսի-գլորինների ակտիվ կենտրոնը մոդելավորող $(L)M(Por)(O_2)$ ($L-N$ -էլեկտրոնադոնորային լիգանդ) համակարգերը: Դրանց փոխազդեցությանը NO-ի հետ հետևել ենք սպեկտրալ (ԻԿ և էլեկտրոնային կլանման սպեկտրներ) եղանակներով սկսած 80 K մինչև սենյակային ջերմաստիճաններ: Երկաթ-պորֆիրինների դեպքում ԱՕԴ ռեակցիան ընթանում է արդեն 80-100 K, ընդ որում առանց միջանկյալ միացությունների առաջացման նշանների: Այդպիսով ռեակցիան ընթանում է կամ մի փուլով համաձայնեցված մեխանիզմով, կամ էլ միջանկյալ միացությունների միջև ընկած ակտիվացիոն անջրպետները այնքան ցածր են, որ թույլ չեն տալիս նրանց կուտակումը սպեկտրալ եղանակներով դետեկտելի քանակություններով: Ցույց է տրվել, որ Co-պորֆիրինները նույնպես ընդունակ են տանելու ԱՕԴ ռեակցիան: Այս դեպքում, սակայն, 6-կոորդինացված նիտրատային կոմպլեքսի առաջացումը սկսվում է 180 K, իսկ ավելի ցածր ջերմաստիճաններում դիտվում են միջանկյալ միացություններ՝ լույս սփռելով ռեակցիայի մեխանիզմի վրա: $^{18}O_2$, ^{15}NO , $N^{18}O$ և $^{15}N^{18}O$ իզոտոպային միացությունների կիրառմամբ ԻԿ չափումներ կատարելու և խտությունների ֆունկցիոնալի տեսությամբ կատարված տատանողական հաճախականությունների և համապատասխան իզոտոպային շեղումների հաշվարկների շնորհիվ ցույց է տրված, որ ԱՕԴ ռեակցիայում մեկնարկային միացություն է հանդիսանում 6-կոորդինացված պերօքսիդիտային կոմպլեքսը՝ $(L)Co(Por)(\eta^{-1}-OONO)$: Ատացված արդյունքը պետք է համարել անցողիկ մետաղների թթվածնային կոմպլեքսների հետ NO-ի փոխազդեցության ընթացքում բազմիցս ենթադրված այդ կառուցվածքի իրականացման առաջին հավաստի ապացույցը: Ռեակցիայի հետագա փուլերը ներառում են պերօքսիդային կապի հոմոլիտիկ խզումը, NO₂-ի հարձակումը կոբալտիլային թթվածնի ատոմի վրա 6-կոորդինացված նիտրատային կոմպլեքսի առաջացմամբ և նիտրատ-անիոնի անջատումը մինչև սենյակային ջերմաստիճանները տաքացնելիս:

NITRIC OXIDE DIOXYGENATION REACTION BY THE MODELS OF OXY-GLOBINS' ACTIVE CENTER

T. S. KURTIKYAN and Sh. R. EKSUZYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Molecule Structure Research Centre
26, Azatutyan Str. Yerevan, 0014, Armenia
Fax (+37410) 282267 E-mail: kurto@netsys.am

In this work the literature data and our studies directed to the determination of the mechanism of nitric oxide dioxygenation (NOD) reaction are described. This reaction is responsible for the scavenging of overproduced NO, transferring it to nitrate anion that is excreted from the organism. Using metalloporphyrins' M(Por) (M = Fe, Co; Por – meso-tetraphenyl- and meso-tetra-p-tolyl-porphyrinato dianions) microporous layers obtained by their sublimation on to low-temperature substrate (T = 80 K), the oxy-globin models of the general formula (L)M(Por)(O₂) (L – N-electron donor ligands) were constructed. The interaction of NO with these systems was spectrally (FTIR and electronic absorption spectra) monitored during slow warming of the layers from 80 K to room temperature (RT). In the case of Fe-porphyrins NOD reaction proceeds already at 80-100 K without spectral detection of any intermediates. Hence, either the reaction proceeds by the concerted one stage mechanism or the activation barriers between intermediates are too low to accumulate them in spectrally-detectable quantities. It is shown that Co-porphyrins are also able to promote NOD reaction. In this case, however, the formation of 6-coordinate nitrate complexes begins at 180 K and at lower temperatures the intermediates were detected throwing light on the mechanism of the process. Based on the FTIR measurements of the species containing isotopic ¹⁸O₂, ¹⁵NO, N¹⁸O, ¹⁵N¹⁸O and DFT calculations of vibrational frequencies and their isotopic shifts it was found that the first intermediate in NOD reaction is the 6-coordinate peroxyxynitrite complex (L)Co(Por)(η¹-OONO). This is the first reliable evidence for the formation of such a structure during NO interaction with dioxygen adducts of transient metal complexes. The further reactions include homolytic cleavage of peroxide bond, subsequent attack of NO₂ through the nitrogen atom by the cobaltyl O-atom producing O-bound nitrate, decay of which upon warming to RT results in nitrate anion and oxidized Co-porphyrin complex Co^{III}(Por)(L)₂.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ignarro L.* Nitric Oxide: Biology and Pathobiology, Academic Press, San Diego, 2000.
- [2] *Tonzetich Z. J., McQuade L. E., Lippard S. J.* // *Inorg. Chem.*, 2010, v. 49, p. 6338.
- [3] *Ford P. C.* // *Inorg. Chem.*, 2010, v. 49, p. 6226.
- [4] *Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.* // *Physiol. Rev.*, 2007, v. 87, p. 315.
- [5] *Beckman J.S., Beckman T.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A.* // *Proc. Natl. Ac. Sci. U. S. A.* 1990, v. 87, p. 1620.
- [6] *Kirch M., Korth H.-G., Sustmann R., de Groth H.* // *Biol. Chem.*, 2002, v. 383, p. 389.
- [7] *Schopfer M. P., Wang J., Karlin K. D.* // *Inorg. Chem.*, 2010, v. 49, p. 6267.
- [8] *Herold S.* // *FEBS Lett.*, 1998, v. 439, p. 85.

- [9] *Olson J.S., Folley E. W., Rogge C., Tsai A.-L., Dohle M.L., Lemon D.D.* // Free Radical Biol. Med., 2004, v. 36, p. 685.
- [10] *Goldstein S., Merenyi G., Samuni A.* // J. Am. Chem. Soc., 2004, v. 126, p. 15694.
- [11] *Kurtikyan T.S., Martirosyan G.G., Hakobyan M.E., Ford P.C.* // Chem. Comm., 2003, p. 1706.
- [12] *Gulyan G.M., Kurtikyan T.S., Ford P.C.* // Inorg. Chem., 2008, v. 47, p. 787.
- [13] *Yukl E. T., de Vries S., Moenne-Loccoz P.* // J. Am. Chem. Soc., 2009, v. 131, p. 7234.
- [14] *Koebke K.J., Pauly D.J., Lerner L., Liu X., Pacheco A.A.* // Inorg. Chem., 2013, v. 52, p. 7623.
- [15] *Куртикян Т.С., Гаспарян А.В., Мартиросян Г.Г., Жамкочан Г.А.* // Ж. прикладной спектроскопии, 1995, т. 62, с. 62.
- [16] *Kurtikyan T.S., Ford P.C.* // Coord. Chem., Rev., 2008, v. 252, p. 1486.
- [17] *Kurtikyan T.S., Ford P.C.* // Chem. Comm., 2010, v. 46, p. 8570.
- [18] *Suslick K.S., Watson R.A.* // Inorg. Chem., 1991, v. 30, 912.
- [19] *Куртикян Т.С., Степанян Т.Г., Акопян М.Е.* // Координационная химия, 1999, т. 25, с. 772.
- [20] *Kurtikyan T.S., Hovhannisyann A.A., Hakobyan M.E., Patterson J.C., Iretskii A., Ford P.C.* // J. Amer. Chem. Soc., 2007, v. 129, p. 3576.
- [21] *Kurtikyan T.S., Ford P.C.* // Angew. Chem. Intern. Edit., 2006, v. 45, p. 492.
- [22] *Куртикян Т.С., Степанян Т.Г., Гаспарян А.В.* // Координационная химия, 1997, т. 23, с. 604.
- [23] *Wyllie G.R.A., Munro O.Q., Schulz Ch.E., Scheidt W.R.* // Polyhedron, 2007, v. 26, p. 4664.
- [24] *Su J., Groves J.T.* // Inorg. Chem., 2010, v. 49, p. 6317.
- [25] *Куртикян Т.С., Мартиросян Г.Г., Гаспарян А.В., Акопян М.Е., Жамкочан Г.А.* // Ж. прикладной спектроскопии, 1990, т. 53, с. 67.
- [26] *Martirosyan G.G., Chinaryan V.H., Dalaloyan A.M., Kurtikyan T.S.* // Vibrational spectr., 2009, v. 51, p. 294.
- [27] *Куртикян Т.С., Гаспарян А.В., Мартиросян Г.Г., Жамкочан Г.А.* // Ж. прикладной спектроскопии, 1990, т. 52, с. 106.
- [28] *Куртикян Т.С., Мартиросян Г.Г., Акопян М.Е.* // Кинетика и катализ, 2001, т. 42, с. 312.
- [29] *Куртикян Т.С., Мартиросян Г.Г., Гаспарян А.В., Жамкочан Г.А.* // Ж. прикладной спектроскопии, 1993, т. 59, с. 452.
- [30] *Куртикян Т.С., Степанян Т.Г., Мартиросян Г. Г., Казарян Р.К., Мадакян В.Н.* // Изв. РАН, Сер. хим., 2000, с. 1551.
- [31] *Hayashi T.* In Porphyrin Handbook. K. M. Kadish, K. M. Smith., R. Guilard Eds., World Publishing Company, Singapour, 2010, v. 5, p. 2.
- [32] *Walker F.A.* // J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 1150.
- [33] *Kurtikyan T.S., Eksuzyan Sh.R., Hayrapetyan V.A., Martirosyan G.G., Hovhannisyann G.S., Goodwin J.A.* // J. Am. Chem. Soc., 2012, v. 134, p. 13861.
- [34] *Herold S., Koppenol W. H.* // Coord. Chem. Rev., 2005, v. 249, 499.
- [35] *Park G.Y., Deepalatha S., Puiiu S. C., Lee D.-H., Mondal B., Narducci Sargeant A.A., del Rio D., Pau M.Y.M., Solomon E.I., Karlin K.D.* // J. Biol. Inorg. Chem., 2009, v. 14, p. 1301.
- [36] *Yokoyama A., Han J.E., Cho J., Kubo M., Ogura T., Siegler M.A., Karlin K.D., Nam W.J.* // J. Am. Chem. Soc., 2012, v. 134, p. 15269.
- [37] *Lo W.-J., Lee Y.-P., Tsai J.H.M., Hamilton T.P., Harrison J.G., Beckman J.S.* // J. Chem. Phys., 1995, v. 103, p. 4026.
- [38] *Lo W.-J., Lee Y.-P.* // J. Phys. Chem., 1994, v. 101, p. 5494.

- [39] *Эксузян Ш.Р.* // Хим. ж. Армении., 2013, т. 66, '2, с. 162.
- [40] *Lee C.-I., Lee Y.-P., Wang X., Qin Q.-Z.* // J. Chem. Phys., 1998, v. 109, p. 10446.
- [41] *Hisatsune I.C., Devlin J.P., Wada Y.* // J. Chem. Phys., 1960, v. 30, p. 714.
- [42] *Степанян Т.Г., Акопян М.Е., Куртикян Т.С.* // Координационная химия, 2000, т. 26, с. 453.
- [43] *Kurtikyan T.S., Markaryan E.R., Mardukov A.N., Goodwin J.A.* // Inorg. Chem., 2007, v. 46, p. 1526.
- [44] *Kurtikyan T.S., Gulyan G. M., Martirosyan G.G., Lim M.D., Ford P.C.* // J. Amer. Chem. Soc., 2005, v. 127, p. 6216.
- [45] *Kurtikyan T.S., Eksuzyan Sh.R., Goodwin J.A., Hovhannisyan G.S.* // Submitted, 2013.
- [46] *Scheidt W.R., Cunningham J.A., Hoard L.G.* // J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 8289.
- [47] *Sugimoto H., Ueda N., Mori M.* // Bull. Chem. Soc. Jpn., 1981, v. 54, p. 3425.
- [48] *Roat-Malone R.M.* Bioinorganic Chemistry: A Short Course. A John Wiley & Sons Inc. Publication, 2007, 501 pp.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 541.127+546.56+546.127

КИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ
ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНОГО ОКИСЛЕНИЯ МЕДИ

А. Г. АВЕТИСЯН, А. А. ЧАТИЛЯН и С. Л. ХАРАТЯН

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

Поступило 15 VII 2013

Электротермографическим методом исследованы кинетические закономерности начальных стадий окисления медной проволоки на воздухе в температурном интервале 650-1000°C. Установлено образование двухфазной диффузионной зоны, состоящей из слоев фаз CuO и Cu₂O. Показано, что первичным продуктом окисления является слой оксида CuO, который, будучи очень тонким, практически не растет, а изменения массы образца и толщины оксидного слоя Cu₂O описываются известным из реакционной диффузии кинетическим уравнением параболического типа. Определены значения параболических констант и их температурные зависимости. Для энергии активации процесса окисления меди получено значение 123±5 кДж/моль.

Рис. 5, табл. 2, библиограф. ссылок 8.

Вопросы получения чистых металлов не могут быть решены без учета влияния той среды, в которой они получают или перерабатываются. Следовательно, подробное исследование процессов взаимодействия металлов с различными газовыми средами, особенно с воздухом, имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение.

Кинетике высокотемпературного окисления металлов посвящены многочисленные работы, однако относительно начальных этапов процесса, когда реализуются максимальные скорости окисления, а процесс сопровождается формированием тонкой окисной пленки, многие вопросы еще остаются не выясненными. Вышесказанное в полной мере относится и к окислению меди, для которой возможно формирование двухслойной оксидной зоны, состоящей из Cu₂O и CuO. В литературе известны многочисленные работы, посвященные исследованию кинетических закономерностей окисления меди, большинство которых

опубликовано много лет назад. В табл. 1 приведены сводные данные, полученные в ряде относительно новых выполненных работ [1-4].

Таблица 1

Сводные литературные данные по кинетике окисления меди

Образец	Среда окисления, давление	Температурный диапазон, T°С	Максимальная длительность взаимодействия – t_k ; первое измерение – t_0	Фазовый состав продуктов окисления	Ссылка
тонкая пленка меди (1-2 мкм)	сухой и влажный кислород, $P_{O_2} \leq 5000$ ppm	100-600	$t_k = 100-700$ с $t_0 = 10-20$ с	T<400°С: Cu ₂ O, T>500°С: CuO	[1]
пластинка меди, h=0.45 мм	воздух и кислород, $P = 5 \cdot 10^{-3} - 0.8$ атм	950-1050	$t_k = 90$ мин $t_0 = 2$ мин	$P < P_{\text{дис. CuO}}$: Cu ₂ O, $P > P_{\text{дис. CuO}}$: Cu ₂ O, CuO	[2]
пластинка меди, h=0.1; 0.01 мм	воздух, $P = 1$ атм; кислород, $P = 10^{-8} - 1.0$ атм	350-1000	$t_k = 700$ ч $t_0 = 5$ мин	$P < P_{\text{дис. CuO}}$: Cu ₂ O, $P > P_{\text{дис. CuO}}$: Cu ₂ O, CuO	[3]
проволока меди, d=1.2 мм	воздух, $P = 1.0$ атм	600-900	$t_k = 5-6$ ч $t_0 = 1$ ч	CuO, затем Cu ₂ O	[4]

В работе [1] исследовано окисление тонких пленок меди в среде сухого и влажного кислорода. Установлено, что при T<400°С в диффузионной зоне преобладает фаза Cu₂O, а при T>500°С – CuO. Для энергии активации привеса образцов получены следующие значения: 65.4 кДж/моль – при сухом кислороде и 41.3 кДж/моль – при влажном. Интересные результаты получены в работах [2,3] в которых исследовано влияние парциального давления кислорода на состав и скорость роста диффузионной зоны при T=900-1050 [2] и 350-1000°С [3]. В частности, в [3] показано, что при давлениях кислорода ниже давления диссоциации CuO образуется однофазная диффузионная зона фазы Cu₂O, а при высоких давлениях – двухфазная. Причем и в этом случае в диффузионной зоне преобладает оксидная фаза Cu₂O. Установлено, что в обоих случаях окисление происходит по параболическому закону, а при образовании однофазной зоны значение параболической константы возрастает с увеличением давления кислорода. В вышеуказанных работах показано, что окисление происходит диффузией катионных вакансий в слое продукта. Для энергии активации процесса окисления при образовании однофазной и двухфазной диффузионных зон в [2]

получены соответственно 101 и 140 кДж/моль . Следует отметить, что в более ранних работах, обзор которых проведен в [2], значения энергии активации высокотемпературного окисления меди варьируются в диапазоне 122.9-158.8 кДж/моль . Согласно работе [3], в зависимости от температуры реализуются разные механизмы диффузии ионов меди: при высоких температурах превалирует объемная диффузия, а при низких – зернограничная. В работе [4] исследовано окисление медных проволок диаметром 1.2 мм на воздухе при $T=600-900^\circ\text{C}$. Для объяснения полученных результатов авторы [4] предполагали, что основным диффундирующим элементом является кислород.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, имеющиеся исследования относятся к условиям продолжительного реагирования (первые измерения проводились не раньше, чем за 10 с после начала реакции), когда процесс протекает относительно медленно. С другой стороны, имеются разноречивые данные о фазовом составе продуктов окисления и практически отсутствуют данные об очередности фазообразования. Начальные этапы взаимодействия, отличающиеся наиболее высокими скоростями и представляющие наибольший интерес с точки зрения динамики формирования оксидных фаз, не изучены.

Настоящая работа посвящена изучению кинетических закономерностей начальной стадии окисления меди в воздухе (при атмосферном давлении) в изотермических условиях при температурах 650-1000°C.

Методика эксперимента

Исследования кинетики окисления медной проволоки в атмосфере воздуха проводились электротермографическим методом [5] на усовершенствованной быстродействующей сканирующей электротермографической установке (БСЭТ), управляемой персональным компьютером. В качестве исходного материала использовали медную проволоку высокой чистоты (99.9%) диаметром 100 мкм и рабочей длиной 8.5 см. Последняя программно нагревалась в атмосфере воздуха в режиме постоянства электрической мощности, прямым пропусканием постоянного электрического тока. При выбранном режиме нагрева образцов приблизительно по истечении 0.3-0.5 с устанавливалась постоянная температура проволоки. Длительность опытов составляла от 1 с до нескольких минут. Компьютерный контроль обеспечивал не только определенный температурный режим нагрева, но и непрерывную автоматическую регистрацию и обработку экспериментальных данных (температура нити, электрическая мощность, выделяемая на нити, электросопротивление нити и т.д.).

Температура нагретого образца определялась с помощью стационарного уравнения теплого баланса металлической проволоки, нагреваемой электрическим током:

$$W = \alpha(T_{ст.} - T_0),$$

где W – электрическая мощность на проволоке, которая автоматически поддерживается постоянной; T_0 – температура окружающей газовой среды (в данном случае $T_0 = 20^\circ\text{C}$). Коэффициент α определяет интенсивность теплоотдачи от поверхности проволоки в окружающую среду и зависит от температуры и геометрических параметров проволоки, состава среды и не зависит от материала проволоки. Значения коэффициента α на воздухе были определены с использованием в качестве эталонной платиновой проволоки идентичных геометрических размеров, основываясь на известной зависимости ее электрического сопротивления от температуры [6].

Для определения степени окисления медных проволок все образцы были взвешены до и после опытов на разных этапах взаимодействия. Гравиметрические исследования проводились на аналитических весах марки “ВЛР-20г” с точностью взвешивания 10^{-5} г при весе образцов $\sim 10^{-2}$ г.

Фазовый состав диффузионной зоны определялся методом рентгенофазового анализа на дифрактометре “DRON-3.0”.

Для проведения металлографических исследований образцов были изготовлены поперечные микрошлифы. Для этого отрезки исследуемых нитей длиной 10-15 мм помещались в цилиндрическую форму из металла и заливались эпоксидной смолой. После затвердевания смолы образцы шлифовались и полировались на плотной бумаге с применением алмазных паст АСМ разной дисперсности. После окончательной полировки пастой марки “АСМ1/0” и травления (65% раствор HNO_3) проводились исследования микроструктуры и измерения толщины оксидных слоев с помощью оптического (“Jenavert”, Carl Zeiss Yena) и сканирующего электронного (СЭМ “BS-300”, Tesla) микроскопов. Кроме поперечных сечений нитей, исследовались также поверхности реагированных образцов.

Результаты и их обсуждение

Согласно фазовой диаграмме состояния системы Cu-O_2 [7], кислород не растворяется в меди и не образует твердого раствора. Известны две оксидные фазы – CuO и Cu_2O , представляющие собой практически стехиометрические соединения, т.е. практически не имеющие область гомогенности.

На рис. 1 приведены микрофотографии поперечного сечения медной проволоки на различных этапах окисления.

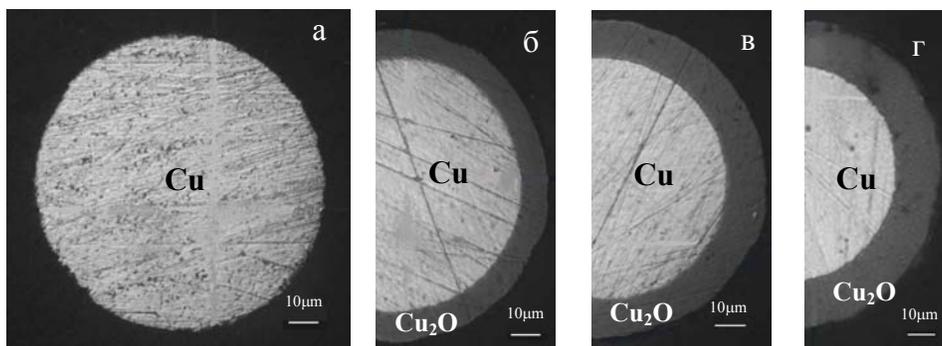
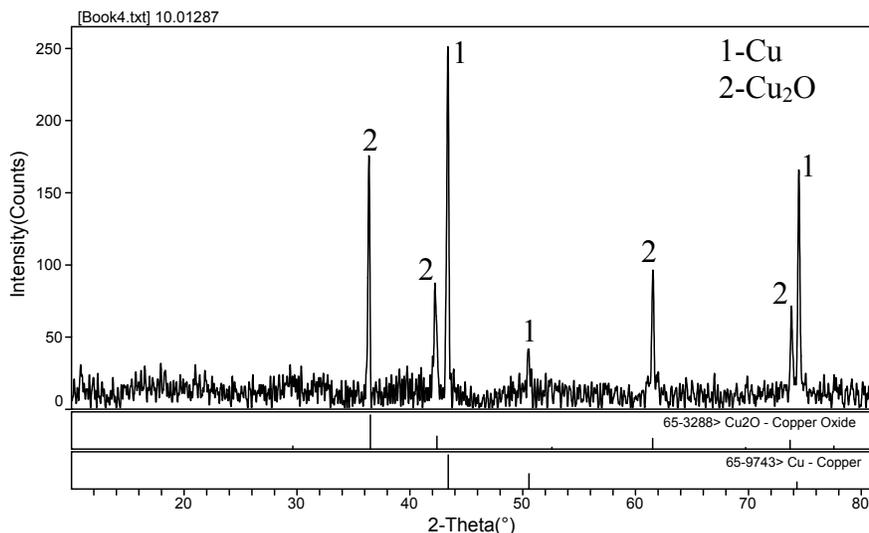


Рис. 1. Микрофотографии поперечного сечения медной проволоки, окисленной при $T=965^{\circ}\text{C}$: а – исходный образец; б, в, г – фрагменты; б – $t=9.4$, в – 13, г – 26 с.

Как видно из рисунков, при окислении меди на начальных этапах формируется плотная и однородная, без существенных макроскопических дефектов и хорошо сцепленная с металлической основой диффузионная зона, которая имеет достаточно симметричную границу с металлической сердцевиной. Исходя из этого можно предполагать, что диффузия ионов меди происходит объемным механизмом. С помощью рентгенофазового анализа образовавшийся слой идентифицирован (рис. 2) как оксид состава Cu_2O .

Рис. 2. Рентгенограмма окисленной при $T=1000^{\circ}\text{C}$ медной проволоки.



Однако, согласно теории реакционной диффузии [8], если слой продукта растет за счет диффузии ионов металла или катионных вакансий, как это отмечается в большинстве работ по окислению меди, то в диффузионной зоне (во всяком случае при парциальных давлениях кислорода не ниже давления диссо-

циации фазы CuO) должна присутствовать также фаза CuO . В этой связи отметим, что, согласно литературным данным [2,3], при формировании двухфазной диффузионной зоны толщина слоя фазы CuO намного меньше толщины слоя Cu_2O и она растет со скоростью почти на порядок меньшей, чем скорость роста слоя Cu_2O . Вероятно, это является причиной того, что на начальных этапах взаимодействия, когда толщина диффузионной зоны небольшая, обнаружить фазу CuO металлографическим (рис. 1) или рентгенофазовым (рис. 2) анализами не удастся. Однако о наличии фазы CuO на поверхности, начиная с самого начала окисления, можно судить по характерному для CuO черному цвету образца. Этот цвет поверхности сохраняется и при длительном окислении, когда наличие фазы CuO фиксируется также рентгенофазовым и металлографическим анализами. Таким образом, можно утверждать, что окисление меди при атмосферном давлении воздуха начинается с образования на поверхности образца тончайшего слоя фазы CuO . Вслед за ним, между слоем CuO и металлической сердцевиной формируется фаза Cu_2O , которая во всех случаях является основным продуктом окисления и растет с намного большей скоростью, чем фаза CuO . При этом фаза CuO , имея незначительную толщину и очень малые скорости роста, практически не влияет на закономерности роста фазы Cu_2O .

Электронно-микроскопические исследования показали (рис. 3), что поверхность исходной медной проволоки достаточно гладкая. При малых степенях окисления морфология поверхности практически не изменяется. С увеличением степени окисления поверхность образца приобретает зернистую структуру (рис. 3 б,в). Дальнейшее взаимодействие, независимо от температуры, приводит к образованию на поверхности трещин, а иногда и отделению оксидного слоя от металлической сердцевины. По этой причине все количественные измерения проводились на начальных этапах взаимодействия – до появления трещин и нарушения цилиндричности образца.

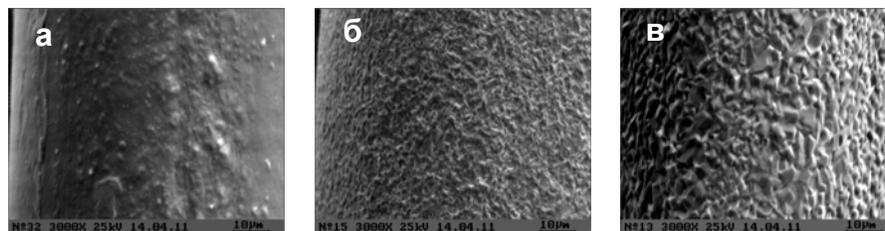


Рис. 3. Поверхности медных проволок до (а) и после (б,в) окисления при $T=825^\circ\text{C}$: б – $t=30$, в – 90 с.

Полученные кинетические кривые привеса при окислении медной проволоки при разных температурах (рис. 4а) показали, что окисление меди во всем

исследованном интервале температур протекает с характерным диффузионным автоторможением. Обработка полученных данных в координатах $(\Delta m/S)^2 - t$ указывает на выполнение известного из диффузионной кинетики параболического закона $(\Delta m/S)^2 = kt$ (рис. 4б).

Аналогичные зависимости получены также для роста толщины оксидного слоя Cu_2O . Значение параболических констант изменения привеса образца и роста оксидного слоя Cu_2O приведены в табл. 2.

На рис. 5 приведены температурные зависимости параболических констант окисления меди в координатах $\ln k - 1/T$. Как видно из рисунка, имеет место хорошее спрямление.

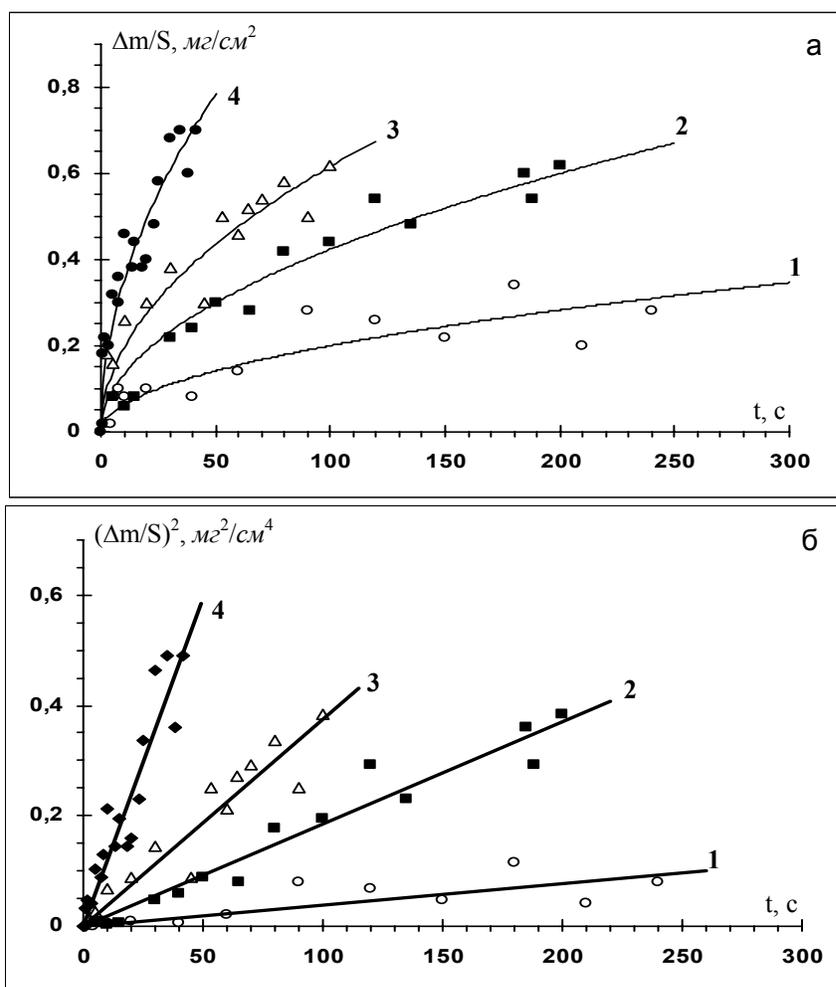


Рис. 4. Зависимости изменения массы медной проволоки (а) и ее квадрата (б) от времени при разных температурах окисления: 1 – 650, 2 – 740, 3 – 825, 4 – 900°С.

Значение параболических констант изменения привеса и роста оксидного слоя Cu₂O при разных температурах

T, °C	650	740	825	900	965	1000
$k_m \cdot 10^3, \text{r}^2/(\text{cm}^4 \cdot \text{c})$	0.4	1.9	3.7	12.3	24.3	26.4
$k_p \cdot 10^8, \text{cm}^2/\text{c}$	0.155	1.02	2.18	6.83	11.08	18.94

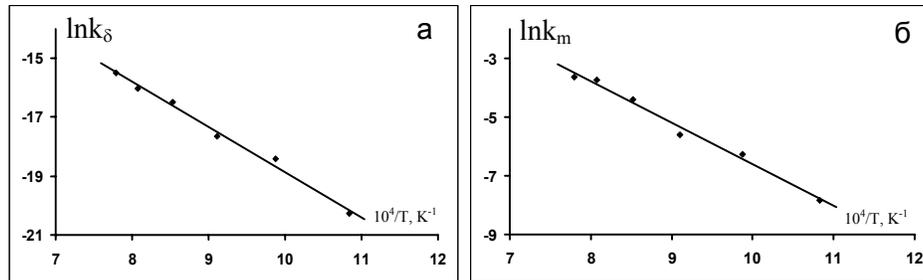


Рис. 5. Температурные зависимости параболических констант роста слоя Cu₂O (а) и изменения веса образца (б).

Обработкой результатов данных рис. 5 для температурной зависимости параболических констант получены следующие выражения:

$$k_p = 0,029 \cdot \exp(-128.500 \pm 500/RT), \text{ cm}^2/\text{c}$$

$$k_m = 1,87 \cdot 10^{-3} \cdot \exp(-118.500 \pm 500/RT), \text{ r}^2/(\text{cm}^4 \cdot \text{c}),$$

где значения энергий активации выражены в Дж/моль.

Отметим, что, согласно литературным данным [1-4], значения энергии активации высокотемпературного окисления меди, определенные в разных работах, лежат в диапазоне 122.9-158.8 кДж/моль.

Таким образом, выявлено, что при окислении меди на воздухе при температурах 650-1000°C с самого начала процесса формируется двухфазная диффузионная зона, состоящая из слоев Cu₂O и CuO. Из них первичной является фаза CuO, толщина которой, будучи очень маленькой, практически не растет. При этом окисление меди сопровождается интенсивным ростом лишь фазы Cu₂O, которая описывается известным параболическим законом. Определены параболические константы привеса и роста оксидного слоя Cu₂O. Для энергии активации процесса окисления меди получено усредненное значение E=123±5 кДж/моль.

**ՊՂՆՁԻ ԲԱՐՁՐ ՋԵՐՄԱՍՏԻՃԱՆԱՅԻՆ ՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ՄԿՋԲՆԱԿԱՆ
ՓՈՒԼԵՐԻ ԿԻՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՕՐԻՆԱԶՍՓՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Ա. Գ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Հ. Ա. ՉԱՏԻԼՅԱՆ և Ս. Լ. ԽԱՌԱՏՅԱՆ

Էլեկտրաթերմոգրաֆիական եղանակով ուսումնասիրվել են օդում պղնձի լարի օքսիդացման կինետիկական օրինաչափությունները 650-1000°C ջերմաստիճանային տիրույթում: Արձանագրվել է CuO և Cu₂O օքսիդային ֆազերից բաղկացած երկշերտ դիֆուզիոն զոնայի առաջացում: Ցույց է տրվել, որ առաջնային ձևավորվող ֆազը CuO-ն է, որի շերտի հաստությունը փոխադրեցության սկզբնական փուլերում գործնականում չի փոխվում, իսկ նմուշի զանգվածը և Cu₂O օքսիդային շերտի աճը նկարագրվում են դիֆուզիոն կինետիկայում հայտնի պարաբոլական օրենքով: Որոշվել են պարաբոլական հաստատունների արժեքները և դրանց ջերմաստիճանային կախումները: Պղնձի օքսիդացման պրոցեսի սկստիվացման էներգիայի համար ստացվել է 123 ± 5 կՋ/մոլ արժեքը:

**KINETIC FEATURES OF INITIAL STAGES OF HIGH-TEMPERATURE
OXIDATION OF COPPER**

A. G. AVETISYAN, H. A. CHATILYAN and S. L. KHARATYAN

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

Kinetic features of the initial stages of high-temperature oxidation of copper filaments in air under the isothermal conditions ($T=650-1000^{\circ}\text{C}$) were investigated. The experiments were conducted by the high-speed scanning electrothermography setup at direct resistive heating of samples. The formation of two-phase diffusion zone, consisting of Cu₂O and CuO oxide layers was established. At that CuO was the primary product of the oxidation, which being very thin, almost didn't grow. Weight gain of the sample and Cu₂O oxide layer's growth are described by parabolic law. For the activation energy of copper oxidation the value of $E=123 \pm 5$ kJ/mol was obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Yao Zhi Hu, Rahul Sharangpani, Sing-Pin Tay // J. Vac. Sci. Technol. A, 2000, v. 18, 15, p.2527.
- [2] Mrowec S., Stoklosa A. // Oxidation of Metals, 1971, v. 3, 13, p.291.
- [3] Parkt J.-H., Natesant K. // Oxidation of Metals, 1993, v. 39, 15/6, p. 411.
- [4] Виноградов В.М., Приседский В.В., Прилипко С.Ю // "Хімія і хімічна технологія". Наукові праці ДонНТУ, 2002 р., Вип. 44. с.59.
- [5] Kharatyan S.L., Chatilyan H.A. // Intern. J. of SHS, 1999, v.8, 11, p.31.
- [6] Таблицы физических величин. Справочник под ред. акад. И.К. Кикоина. М., Атомиздат, 1976, 1008 с.
- [7] Phase diagram database TAPP 2.2, 1990.
- [8] Dybkov V.I. Solid State Reaction Kinetics, IPMS Publications, Kiev, 2013, p.399.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.322.542.943

**ЖИДКОФАЗНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЕМДИХЛОР-
И ГЕМБРОМХЛОРПРОПЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОКСИ-, АЛКОКСИ-
И АЦЕТОКСИГРУППЫ, МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ**

Р. Б. БАЯТЯН, К. Ю. БУДАГЯН, В. Э. БАЯТЯН, Л. А. СААКЯН и М. Л. ЕРИЦЯН

Экспертный центр Министерства юстиции Республики Армения

Աժիւնթ, 0023, Երևան, քր. Արշակունյաց, 23

E-mail: expertise-center@yandex.ru

Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна

E-mail: babken_bayatyan@mail.ru

Поступило 12 IX 2012

Изучено некаталитическое жидкофазное окисление молекулярным кислородом гемдихлор- и гембромхлорвинильных соединений, содержащих окси-, алкокси- и ацетоксигруппы, с целью получения соответствующих хлор- и хлор(бром)олигоэфиров.

Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 27.

Хлор- и бром(хлор)олигоэфиры представляют практический интерес как полупродукты синтеза на их основе α -хлор(бром)- ω -оксикарбоновых, α -хлор(бром)- и α -аминодикарбоновых кислот, ненасыщенных сложных полиэфиров, а также как основные компоненты для получения пластических масс, пленок, лаков, клеев, волокон и пропитывающих материалов [1, 2]. Данных о жидкофазном окислении (ЖФО) молекулярным кислородом (МК) гемдихлорвинильных (ДХВС) и гембромхлорвинильных (БХВС) соединений, содержащих окси-, алкокси- и ацетоксигруппы, в литературе мало [3-6]. В работах [3-5] приведены лишь качественные данные о жидкофазном окислении молекулярным кислородом ДХВС и БХВС, содержащих окси- и алкоксигруппы. Однако в работе [6] довольно убедительно изучена стереохимия продуктов жидкофазного окисления кислородом 1-хлор- и 1-бром-1,2-диизопропоксигенов. Показано, что эти соединения очень чувствительны к кислороду и в результате окисления превращаются в изопропиловые эфиры изопропоксихлор- и изопропоксибромкусусных кислот, выходы которых составляют соответственно 83 и 87%. Авторами работ [7,8] изучено жидкофазное окисление кислородом гемдихлорви-

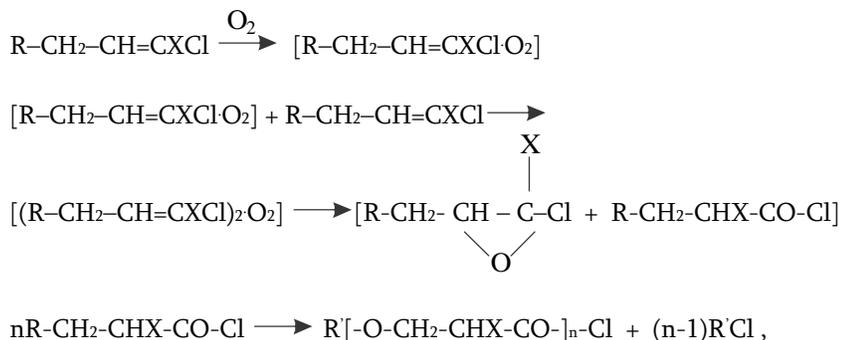
нильных соединений, содержащих окси-, amino- и ацетоксигруппы, в результате которого получены олигоэферы гипотетических α -хлор- ω -оксикарбоновых кислот с молекулярными массами 2000-2500 у.е.

Установлено также, что при окислении надкислотами 1,1-дихлорвинильных соединений, содержащих ω -окси-, алкокси-, ацетокси- и фталимидогруппы, получаются ω -окси-(ацетокси-, алкокси-, фталимидо)- α -хлоркарбоновые кислоты [7].

Исследования по окислению ряда 1,1-дихлор-, 1,1-бромхлор- и 1,1-дибромвинильных соединений молекулярным кислородом показали, что реакции протекают высокоселективно, приводя к образованию галогенангидридов α -галогенкарбоновых кислот с высокими выходами [8-11]. Исходя из вышеизложенного нами было изучено ЖФО молекулярным кислородом дихлор- и бромхлорвинильных соединений, содержащих функциональные группы HO, RO, AcO, и был предложен наиболее приемлемый механизм их окисления. Сведения о механизме жидкофазного окисления молекулярным кислородом аналогичных соединений, а также о природе промежуточных соединений (пероксиды и оксираны) имеются в работах [3,10,20-22,25-27].

Нами изучено окисление молекулярным кислородом 1,1-дихлор-3-окси-(1), 1,1-дихлор-3-метокси-(2), 1,1-дихлор-3-этокси-(3), 1,1-дихлор-3-бутокси-(4), 1-бром-1-хлор-3-окси-(5), 1-бром-1-хлор-3-метокси-(6), 1-бром-1-хлор-3-этокси-(7), 1-бром-1-хлор-3-бутокси-(8), 1,1-дихлор-3-ацетокси - (9) пропенов. Установлено, что при окислении соединений 1-8 практически не образуются соответствующие пероксиды. Продуктами окисления вышеуказанных соединений в основном являются галогенолигоэферы. Олигоэферы образуются при взаимодействии между собой соответствующих хлорангидридов.

Реакции взаимодействия между соединениями 1-8 и молекулярным кислородом можно представить следующим образом:



где X=Br, Cl; R=HO, CH₃O, C₂H₅O, C₄H₉O; R'=H, CH₃, C₂H₅, C₄H₉; n=17-19.

В случае, когда:

1. R=OH, X=Cl,



2. R=OCH₃, X=Cl,



Аналогично протекают реакции с ДХВС при R=OC₂H₅, OC₄H₉ и X=Cl:

3. R=OH, X=Br,



4. R=OC₂H₅, X=Br,



Аналогично протекают реакции с БХВС при R=OCH₃, OC₄H₉ и X=Br.

Установлено, что при окислении соединения **9** с высоким выходом образуется только хлорангидрид α -хлор- β -ацетоксипропионовой кислоты.

Влияние функциональных групп HO, CH₃O и C₄H₉O на скорость окисления соединений **1**, **2** и **4** отражено на рисунке.

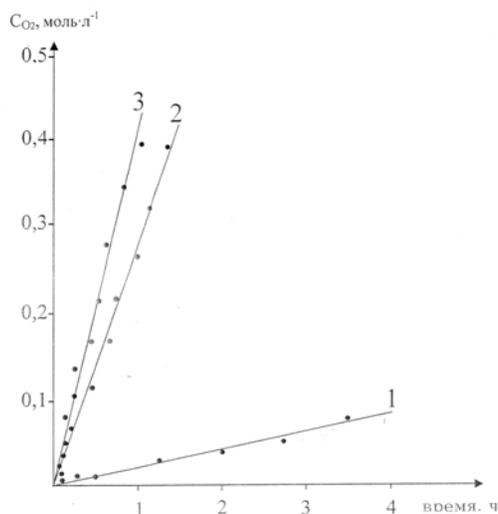


Рис. Кинетические кривые поглощения кислорода во времени при 20°C: 1 – 1,1-дихлор-3-оксипроп-1-ен; 2 – 1,1-дихлор-3-метоксипроп-1-ен; 3 – 1,1-дихлор-3-бутоксипроп-1-ен.

Как видно из рисунка, медленное окисление соединения **1**, по сравнению с соединениями **2** и **4**, по-видимому, связано с понижением отрицательного индукционного эффекта функциональных групп в ряду HO>CH₃O>C₄H₉O.

Таким образом, в ходе наших исследований было показано, что гемдихлор- и гембромхлорпропены, содержащие окси- и алкоксигруппы, при окислении кислородом образуют соответствующие олигоэфиры с молекулярной массой 1800-2000.

Экспериментальная часть

Исходные галогенвинильные соединения (ГВС) **2**, **3**, **5-9** получены согласно [7, 11-15], ГВС **1** и **4** – по видоизмененным методикам [11], их физико-химичес

кие константы совпадают с литературными данными. ЖФО молекулярным кислородом соединений **1-9** проводили в интервале температур 20-100°C на лабораторной установке для проведения окисления при скорости подачи кислорода 2-5 л·ч⁻¹.

Анализ исходных соединений проводили на приборе "Цвет-800", детектор по теплопроводности, колонка стеклянная (3 м × 3 мм), неподвижная фаза OV-17 5% на "Inerton super" (0.16-0.20 мм), температура колонки – 120-160°C, газ-носитель – He (40-60 мл·мин⁻¹).

Молекулярные массы олигоэфиров определяли методом криоскопии [19] по формуле:

$$M = \frac{1000 \cdot q_2}{q_1 \cdot \Delta T} \cdot K,$$

где K – криоскопическая постоянная; g₂ и g₁ – массы олигоэфира и растворителя, г; ΔT – разность температур замерзания раствора и растворителя, соответственно. В качестве растворителя для криоскопических измерений использован диоксан (K=4.63).

1,1-Дихлор-3-оксипроп-1-ен (1). Смесь 290 г 1,1,3-трихлорпропена, 210 г карбоната натрия и 2 л воды кипятили с обратным холодильником в течение 70 ч. После охлаждения смеси (20°C) органический слой отделяли, водный экстрагировали бензолом (2×150 мл), бензольные вытяжки присоединяли к органическому слою и сушили над сернокислым магнием (24 ч). Раствор фильтровали в круглодонную колбу емкостью 2 л и вновь кипятили с водоотделителем еще 30 ч. После удаления бензола остаток перегоняли. Получили 200.4 г (79.7%) 1,1-дихлор-3-оксипроп-1-ена (1), т.кип. 167-169°C (680 мм рт ст) d₄²⁰ 1.3760, n_D²⁰ 1.4930 [16]. Чистота препарата (по данным ГЖХ) составляет 99.8%.

1,1-Дихлор-3-бутоксипроп-1-ен (4). К 260 мл n-бутилового спирта при интенсивном перемешивании постепенно прибавляли 23 г металлического натрия и кипятили на водяной бане до его растворения, смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно прибавляли 145.5 г 1,1,3-трихлорпроп-1-ена. Реакционную смесь кипятили еще 3 ч, затем охлаждали (20°C), промывали водой, отделяли органический слой, сушили над сернокислым магнием (24 ч) и перегоняли. Выход 1,1-дихлор-3-бутоксипроп-1-ена 120 г (65.5%), т.кип. 190-191°C (680 мм рт ст) d₄²⁰ 1.0800; n_D²⁰ 1.4560. Чистота препарата (по данным ГЖХ) составляет 99.4%.

Дихлор- и бромхлоролигоэфиры. В стеклянный реактор диаметром 25 мм, высотой 0.4 м, снабженный барботером из пористого стекла, эффективным обратным холодильником, пробоотборником, загружали 0.2 моля очищенного, осушенного, свежеперегнанного ГВС (**1-9**) и помещали в термостат. Поддерживая температуру 70°C в реакторе, подавали технический кислород со скоростью 2-5 л·ч⁻¹ (для очистки кислород проходил через две U-образные ловушки и

склянки Тищенко). Одну из трубок заполняли CaCl_2 , другую – едким кали, а склянку – P_2O_5 , после чего ставили ловушку. Проходя через систему, кислород поступал в реактор. Все части системы соединяли резиновыми трубками. Конец реакции определяли методом ГЖХ по исчезновению пика исходного ГВС.

Окисление 1,1-дихлор-3-оксипроп-1-ена (1). 25.4 г 1,1-дихлор-3-оксипроп-1-ена (1) подвергали окислению кислородом ($3 \text{ л}\cdot\text{ч}^{-1}$) при 70°C в течение 120 ч. Получили 21.3 г оксидата, из него перегонкой отделили 2.3 г (10.8%) исходного 1,1-дихлор-3-оксипроп-1-ена, т.кип. $167\text{-}169^\circ\text{C}$ (680 мм рт ст) $d_4^{20} 1.3780$; $n_D^{20} 1.4970$ [16]. Остаток (17.1 г, 85.5%) представляет собой вязкий, прозрачный олигоэфир с желтоватым оттенком. Средняя молекулярная масса 1800-2000. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1763, 1735 (C=O), 1624 (C=CCl₂), 1250 (C-O-C).

Окисление 1-бром-1-хлор-3-оксипроп-1-ена (5). В реактор загружали 34.2 г 1-бром-1-хлор-3-оксипроп-1-ена (5) и, поддерживая температуру 70°C , подавали кислород ($3 \text{ л}\cdot\text{ч}^{-1}$) в течение 40 ч. Получили 28.2 г (93.7%) олигоэфира, представляющего собой вязкую жидкость с желтоватым оттенком. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1763, 1735 (C=O), 1624 (C=CCl₂), 1250 (C-O-C).

Окисление 1-бром-1-хлор-3-этоксипроп-1-ена (7). 38.8 г 1-бром-1-хлор-3-этоксипроп-1-ена (7) окисляли кислородом ($3 \text{ л}\cdot\text{ч}^{-1}$) в течение 50 ч при 70°C . Получили 25.0 г (92.9%) олигоэфира – вязкая жидкость с желтоватым оттенком. Средняя молекулярная масса 1800-2000. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1763, 1735 (C=O), 1624 (C=CCl₂), 1250 (C-O-C).

Окисление 1,1-дихлор-3-ацетоксипроп-1-ена (9). 55 г 1,1-дихлор-3-ацетоксипроп-1-ена (9) подвергали окислению кислородом ($3 \text{ л}\cdot\text{ч}^{-1}$) при 70°C в течение 50 ч. Получили 56.4 г оксидата и перегонкой из него выделили 47.9 г (88.3%) хлорангидрида α -хлор- β -ацетоксипропионовой кислоты, т.кип. $90\text{-}91^\circ\text{C}$ (15 мм рт ст) $d_4^{20} 1.3681$, $n_D^{20} 1.4505$ [17].

Условия окисления соединений **2-4**, **6** и **8**, практические выходы и средние молекулярные массы полученных олигоэфиров приведены в таблице.

Окисление олигоэфиров. Смесь 20 г олигоэфира, полученного при окислении 1,1-дихлор-3-оксипроп-1-ена, и 30 мл концентрированной азотной кислоты ($d_4^{20} 1.42$) оставляли на 60 ч при комнатной температуре в закрытой колбе. Выпавший осадок фильтровали, промывали хлороформом (15 мл) и получили 10.7 г (72.7%) гидрата щавелевой кислоты с т.пл. 102°C [18]. Аналогично из 20 г олигоэфира, полученного окислением 1,1-дихлор-3-метоксипроп-1-ена, получили 11.2 г (74.7%) гидрата щавелевой кислоты. Т.пл. $101\text{-}102^\circ\text{C}$ (лит. 102°C [18]). Из 10 г олигоэфира, полученного окислением 1,1-дихлор-3-бутоксипроп-1-ена, получили 5.7 г (76.0%) гидрата щавелевой кислоты. Т.пл. 102°C (лит. 102°C [18]).

Данные окисления алкенов $RCH_2CH=CXCl$ кислородом (5 л·ч⁻¹) при 70°C

R	X	Навеска исходного соединения, г (моль)	Продолжительность окисления по ГЖХ, ч	Практический выход олигоэфира, г (%)	Средняя молекулярная масса олигоэфира
CH ₃ O	Cl	28.2 (0.2)	120	16.7 (92.3)	1800-2000
C ₂ H ₅ O	Cl	31.1 (0.2)	120	15.6 (92.6)	1800-2000
C ₄ H ₉ O	Cl	36.6 (0.2)	120	17.2 (95.1)	1800-2000
CH ₃ O	Br	37.1 (0.2)	60	44.8 (90.2)	1800-2000
C ₄ H ₉ O	Br	45.6 (0.2)	60	21.3 (89.2)	1800-2000

Таким образом, нами исследовано жидкофазное окисление δ - α -галоген- β -оксикарбоновых кислот молекулярным кислородом при 70°C, в результате которого получены олигоэфиры α -галоген- β -оксикарбоновых кислот со средней молекулярной массой 1500-1800. Окисление 1,1-дихлор-3-ацетоксипропенов приводит к образованию хлорангидрида α -хлор- β -ацетоксипропионовой кислоты. Установлено, что жидкофазное окисление дихлор- и бромхлорвинильных соединений проходит только по месту двойной связи, а образующиеся при этом хлор- и бром(хлор)оксираны и продукты их перегруппировки – хлорангидриды α -галоген- β -гидрокси(алкокси)пропеновых кислот, в дальнейшем конденсируются с участием функциональных групп (OH, OR), образуя хлор- и бромол oligoэфиры. Показано, что при окислении полученных олигоэфиров азотной кислотой ($d \geq 1.45$) образуется гидрат щавелевой кислоты.

**ՕՔՍԻՒՄ, ԱԼԿՕՔՍԻՒՄ ԵՎ ԱՅԵՏՕՔՍԻՒՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ
ՀԵՄԴԻՔԼՈՐ ԵՎ ՀԵՄԲՐՈՄՔԼՈՐՊՐՈՊԵՆՆԵՐԻ ՀԵՂՈՒԿԱՑԱԶ
ՕՔՍԻՒՄՑՈՒՄԸ ՄՈՒԵԿՈՒԼՅԱՐ ԹԹՎԱԾՆՈՎ**

**Ռ. Բ. ԲԱՅԱԹՅԱՆ, Վ. ՅՆԼ. ԲՈՒՐԿԱՂՅԱՆ, Բ. Է. ԲԱՅԱԹՅԱՆ,
Լ. Ա. ՄԱՀԱԿՅԱՆ և Մ. Լ. ԵՐԻՑՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել է օքսի-, ալկօքսի-, և ացետօքսիլսմբեր պարունակող հեմդիքլոր- և հեմբրոմքլորպրոպենների՝ 1,1-դիքլոր-3-օքսի-, 1,1-դիքլոր-3-մեթօքսի-, 1,1-դիքլոր-3-էթօքսի-, 1,1-դիքլոր-3-բուտօքսի-, 1-բրոմ-1-քլոր-3-օքսի-, 1-բրոմ-1-քլոր-3-մեթօքսի-, 1-բրոմ-1-քլոր-3-էթօքսի- և 1,1-դիքլոր-3-ացետօքսիպրոպենների ոչ կատալիտիկ հեղուկաֆազ օքսիդացումը

մոլեկուլյար թթվածնով 70°C ջերմաստիճանում: Ցույց է տրվել, որ օքսիդացման ռեակցիայի արդյունքում ստացվում են քլոր(բրոմ)օլիգոէթերներ, բացառությամբ 1,1-դիքլոր-3-ացետօքսիպրոպլենի, որի օքսիդացման արդյունքում բարձր ելքով ստացվում է (-քլոր(-ացետօքսիպրոպիլ)ոնաթթվի քլորանհիդրիդ:

LIQUID PHASE OXIDATION OF HEMDICHLORO- AND HEMBROMOCHLOROPROPENS INVOLVING OXY-, ALKOXY- AND ACETOXY GROUPS BY MOLECULAR OXYGEN

R. B. BAYATYAN, K. Y. BUDAGHYAN, B. E. BAYATYAN,
L. A. SAHAKYAN and M. L. ERITSYAN

Expertise Center of Ministry of Justice of the Republic of Armenia
23, Arshakunyats Str., Yerevan, 0023, Armenia
E-mail:expertise-center@yandex.ru

Noncatalytic LPO of hemdichloro- and hembromochloropropens, 1,1-dichloro-3-hydroxy-(**1**), 1,1-dichloro-3-methoxy-(**2**), 1,1-dichloro-3-ethoxy-(**3**), 1,1-dichloro-3-butoxy-(**4**), 1-bromo-1-chloro-3-hydroxy-(**5**), 1-bromo-1-chloro-3-label-(**6**), 1-bromo-1-chloro-1-ethoxy-(**7**), 1-bromo-1-chloro-3-butoxy-(**8**), 1,1-dichloro-3-acetoxy-(**9**) propene was studied by molecular oxygen at a temperature of 70°C. It was found that the end products of the oxidation reaction of the compounds **1-8** are chloro-(bromo) of oligoethers with molecular mass 1500-1800, and for compounds **9** is the only product of oxidation is chloranhydride of α -chlorine β -acetoxypropionic acid. It is shown that during oxidation of compounds with molecular oxygen **1-8** appropriate peroxide compounds are not produced. On the example of compounds **1**, **2** and **4** the effect of the functional groups on the oxidation rate was studied, and it was shown that compound **1** was oxidized slower than compounds **2** and **4**, which can be explained with a decrease of the negative inductive effect of the functional groups in a series of HO, CH₃O, C₄H₉O. It is shown that as a result of oxidation of produced oligoethers with nitric acid ($d \geq 1.45$) hydride of oxalic acid is produced.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Лосев И.П., Тростянская Е.Б. Химия синтетических полимеров. М., Химия, 1964, 640с.
- [2] Берлин А.А., Кефели Т.Я., Королёв Г.В. // Хим. промышленность, 1962, №12, с. 870.
- [3] Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №2, с.149.
- [4] Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э. // ЖПХ, 1979, т. 52, №10, с. 2307.
- [5] Баятян Р.Б. Баятян Б.Э., Саакян Л.А. / Тезисы докладов Международной конференции “Ениколоповские чтения”, Ереван, 2006, с. 94.
- [6] Pericas M.A., Serratos F. //Tetrahedron Lett., 1978, v. 49. p, 4969.
- [7] Баятян Р.Б., Баятян Б. Э., Ерицян М.Л. // Хим. ж. Армении, 2010, օ.63, 13, ր. 379.
- [8] Пат. N2070 A2 PA, 25.03. 2008г. Олигоэфирь α -хлор- ω -оксикарбоновых кислот.
- [9] Гарибян В.А., Дангян М.Т., Шахназарян Г.М. // Арм. хим. ж., 1969, օ.22, №10, ր. 898.
- [10] А.с. 368227 СССР, С 07 Ц 53/52. Способ получения α , β -дихлорпропионовой кислоты.

- [11] *Баятян Б.Э., Восканян Э.С.* / Тезисы докладов IV Республиканской конференции “Органический синтез”, Ереван, 1998, п. 18.
- [12] *Баятян Р.Б., Баятян Б.Э., Саакян Л.А.* // ЖПХ, 2006, в. 79, №11, п. 1870.
- [13] *Баятян Б.Э.* Автореф. дисс. “Получение α -галогенкарбоновых кислот и их производных жидкофазным окислением галогенолефинов”. М., 1987, 20 с.
- [14] *Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И., Кост В.Н.* // Изв. АН СССР, ОХН, 1954, №3, с. 258.
- [15] *Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И., Фрейдлина Р.Х.* // Изв. АН СССР, ОХН, 1958, №8, с. 841.
- [16] *Шахназарян Г.М., Назарян М.В.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №9, с. 724.
- [17] *Hatch L.F., Blfkenstein W.E., Shih H.C.* // J.Org. Chem., 1958, v. 23, p. 397.
- [18] *Несмеянов А.Н., Фрейдлина Р.Х.* // Изв. АН СССР, ОХН, 1956, №10, с. 1202.
- [19] *Несмеянов А.Н., Кост В.Н., Васильева Т.Т.* // Изв. АН СССР, ОХН, 1958, №2, с. 152.
- [20] Pat. 1948441 U.S.A Oxalic acid. С.А., 1934, v. 28, p. 2728.
- [21] *Рафиков С.Р., Павлова С.А., Твердохлебова И.И.* Методы определения молекулярных весов и полидисперсности высокомолекулярных соединений. М., Изд. АН СССР, 1963, 212 с.
- [22] *Lederer M.* // Angew. Chem., 1959, v.71, p.162.
- [23] *Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э., Авоян Р.С.* // Нефтехимия, 1984, т.24, №4, с. 531.
- [24] *Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э., Авоян Р.С.* // Арм. хим. ж., 1986, т.39, №1, с. 49.
- [25] Холдеева О.А. Автореф. дисс. “Селективное жидкофазное окисление молекулярным кислородом и пероксидом водорода в присутствии катализаторов и иона металла в неорганической матрице” доктора хим. наук. Новосибирск, 2006.
- [26] Gong Hu Li, Hu Lan Ma, Wei Zhu An // Chinese Chemical Letters, 2000, v. 11, 11, p. 31.
- [27] James E. Atwater, James R. Akse, Jeffrey A. McKinnis, John O. Thompson // Applied Catalysis ELSEVIER, 1996, v. 11, p. 11.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
(*S*)-2-АМИНО-3-(БЕНЗИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПРОПИОНОВОЙ
КИСЛОТЫ

А. В. ГЕОЛЧАНЫАН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)559355, 650882 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Поступило 20 VI 2013

Осуществлен энантиоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты путем присоединения бензилпиперазина к С=C-связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (*de* > 60%).

Библ. ссылок 12.

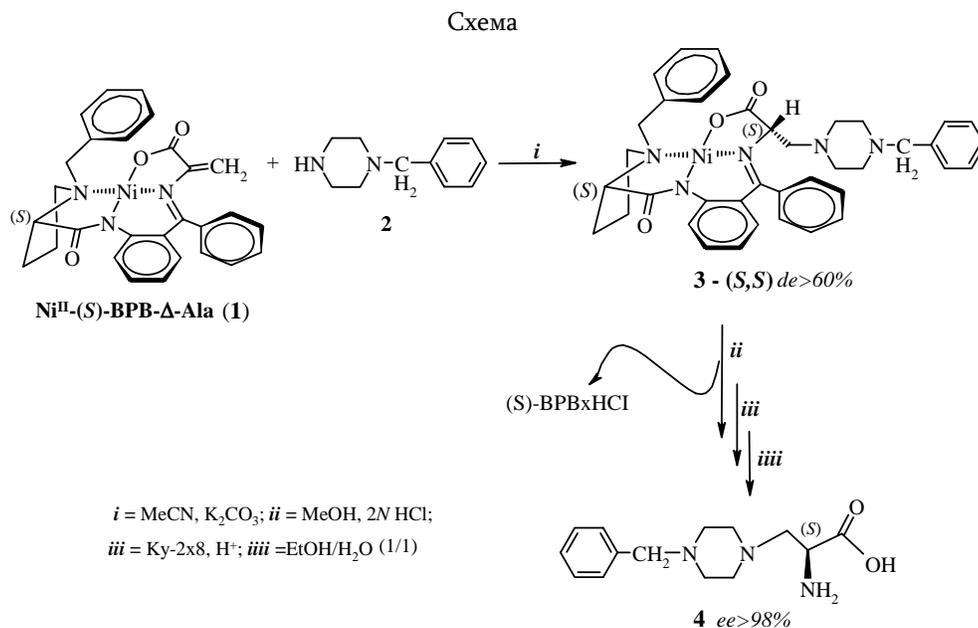
В ряду оптически активных аминокислот, обладающих физиологической активностью, особое место занимают небелковые α-аминокислоты, широко применяемые в биохимии, фармакологии, синтетической химии и других областях [1-3]. Среди небелковых аминокислот определенный интерес могут представлять гетероциклически замещенные аминокислоты, содержащие в боковом радикале пиперазиновый гетероцикл.

Известно, что многие производные пиперазина обладают противосудорожной, психостимулирующей активностью, которые, в отличие от других аналогичных препаратов, менее токсичны [4]. Было показано, что различные 1,4-дизамещенные пиперазины проявляют анестезирующие и болеутоляющие

свойства, и сегодня в медицинской практике широко используются лекарственные препараты, содержащие пиперазиновые фрагменты [5-7].

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных аминокислот посредством присоединения 3,4-замещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазолов к C=C-связи дегидроаланина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N-бензилпирол)аминобензофеноном – Ni^{II} -(*S*)-BPB- Δ -Ala [8-11].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового небелкового гетероциклически замещенного аналога аланина – (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты, путем присоединения бензилпиперазина к хиральному комплексу Ni^{II} -(*S*)-BPB- Δ -Ala (**1**). Нуклеофильное присоединение осуществлялось при комнатной температуре в среде ацетонитрила, в присутствии безводного поташа (схема).



Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO_2 , 20×30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5/1)], т. к. исходный комплекс дегидроаланина (**1**) и диастереоизомеры продукта нуклеофильного присоединения (**3**) различаются значением R_f .

По данным ТСХ, в результате нуклеофильного присоединения образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплекса **3** с избытком диастереомера (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Стереоселективность синтеза была определена методом хирального ГЖХ-анализа смеси, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) и ионообменного выделения аминокислоты. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомере

ров комплекса **3** составляет 80.25/19.75, что соответствует $de > 60\%$. Основной диастереомерный комплекс был выделен методом препаративной ТСХ [SiO_2 , $20\frac{1}{2}$ 30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2/1)] и охарактеризован физико-химическими методами анализа.

Абсолютную конфигурацию углеродного атома аминокислотного остатка основного диастереомерного комплекса (*S,S*)-**3** определяли по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм. Ранее было показано, что аналогично построенные комплексы (*S*)- α -аминокислот [(*S,S*)-диастереомеры] при длине волны 589 нм имеют положительный знак вращения, а комплексы (*R*)- α -аминокислот [(*S,R*)-диастереомеры] – отрицательный знак вращения [12]. Положительное значение оптического вращения синтезированного основного диастереоизомера комплекса **3** с меньшим значением R_f на SiO_2 свидетельствует о его (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

После кислотного разложения диастереомерной смеси комплекса **3** целевая оптически активная аминокислота – (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовая кислота (**4**), была очищена ионообменным методом и кристаллизацией из водного раствора этанола. Структура и абсолютная конфигурация аминокислоты **4** установлены физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть). Энантиомерная чистота полученной после перекристаллизации аминокислоты превышает 98%.

Таким образом, разработан метод асимметрического синтеза новой β -гетероциклически замещенной аминокислоты – (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)-пропионовой кислоты с $de > 60\%$.

Экспериментальная часть

В работе использовались силикагель «Merck» (Германия), реагенты фирмы «Реахим» (Россия): CHCl_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_3CN , K_2CO_3 и др. Все использованные растворители были свежеперегнаны. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц), оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341».

Синтез комплекса 3. При перемешивании к 5 г (9.82 ммоль) комплекса **1** в 20 мл CH_3CN при комнатной температуре добавляли 4.06 г (29.46 ммоль) K_2CO_3 и 3.46 г (19.64 ммоль) бензилпиперазина (**2**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 25-30 мин. За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5/1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1**. После завершения реакции реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат концентрировали под вакуумом. Основной (*S,S*)-диастереомерный комплекс продукта присоединения **3** выделяли методом пре-

паративной ТСХ [SiO₂, 20½30 см, CHCl₃/CH₃COCH₃ (2/1)], соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров определяли методом хирального ГЖХ-анализа.

Комплекс 3: Т. пл. 112-115°C. Найдено, %: С 68.26; Н 6.07; N 10.26. C₃₉H₄₁O₃N₅Ni. Вычислено, %: С 68.24; Н 6.02; N 10.20. [α]_D²⁰ = +1177.5° (с 0.0024, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄, 1/1, δ, м.д., Гц): 2.05 (м, 1H, γ-H Pro); 2.07 (м, 1H, δ-H Pro); 2.40-2.56 (м, 8H, C₄H₈N₂); 2.51 (м, 1H, β-H Pro); 2.72 (м, 1H, β-H Pro); 2.85 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=5.5, CH₂CH); 2.94 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=4.9, CH₂CH); 3.42 (дд, 1H, ³J=10.8, ³J=6.1, α-H Pro); 3.48 (с, 2H, пиперазин CH₂Ph); 3.55 (м, 1H, δ-H Pro); 3.56 (д, 1H, ²J=12.6, CH₂Ph); 3.67 (м, 1H, γ-H Pro); 3.96 (дд, 1H, ³J=5.5, ³J=4.9, CHCH₂); 4.41 (д, H, ²J=12.6, CH₂Ph); 6.59 (дд, H, ³J=8.2, ⁴J=2.2, Ar); 6.63 (ддд, H, ³J=8.2, ³J=6.5, ⁴J=1.1, Ar); 6.95 (м, H, Ar); 7.10 (ддд, H, ³J=8.6, ³J=6.5, ⁴J=2.2, Ar); 7.15 (м, H, Ar); 7.20-7.34 (м, 8H, Ar); 7.38-7.51 (м, 3H, Ar); 8.02 (м, 2H, Ar); 8.20 (дд, Ar, ³J=8.6, ⁴J=0.9, H).

Спектр ЯМР ¹³C: 24.01 (γ-C Pro); 30.93 (β-C Pro); 52.59 -54.67 (C); 57.17 (C Pro); 62.69 (CH₂CH); 63.13 (CH₂Ph); 63.15 (CH₂Ph); 70.22 (CHCH₂); 70.39 (C Pro); 120.65 (C); 123.60 (C); 126.39; 127.15 (CH); 127.40 (CH); 128.26 (2CH); 128.77 (CH); 128.81 (CH); 128.92 (3CH); 131.65 (2CH); 132.28 (C); 133.31; 133.47 (C); 134.29(C); 137.77(C); 142.82(C); 170.77(C); 178.36(C); 180.28(C);

Разложение комплекса 3 и выделение целевой аминокислоты 4. 5.9 г (8.61 ммоль) комплекса 3 растворяли в 35 мл CH₃OH и медленно добавляли к 35 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (*S*)-BPB в виде гидрохлорида. Из фильтрата оптически активную аминокислоту 4 выделяли стандартным способом [8-11] с применением катионообменной смолы Ку-2½8 в H⁺-форме. Аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали целевую аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/1). После перекристаллизации получено 1.76 г (6.68 ммоль) (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты (4).

(*S*)-2-Амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовая кислота (4). Т. пл. 230-235°C: [α]_D²⁰ = +21.467° (с 0.16, 6*N* HCl): Найдено, %: С 63.85; N 15.98; H 8.02. C₁₄H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 63.83; N 15.96; H 8.04. Спектр ЯМР ¹H (DMSO+CF₃COOD, П, м.д., Гц): 2.73 (м, 4H, C₄H₈N₂); 3.20 (м, 4H, C₄H₈N₂); 2.84 (дд, H, *J*₁=13.6, *J*₂=8.6, NCH₂CH); 2.89 (дд, H, *J*₁=13.6, *J*₂=4.9, NCH₂CH); 4.03 (дд, H, *J*₁=8.6, *J*₂=4.9, NCH₂CH); 4.28 (с, 2H, CH₂Ph); 7.38-7.42 (м, 3H); 7.47-7.53 (м, 2H, C₆H₅); 8.37 (br, 2H, NH₂). Энантиомерная чистота полученной после перекристаллизации аминокислоты превышает 98%.

**(S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-(ԲԵՆԶԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆ-1-ԻԼ)ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՅՈՒՆ
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ**

Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ

(S)-2-N-(N'-Բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ նեազենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի էլեկտրոֆիլ C=C կապին բենզիլպիպերազինի ստերեոստրոդական սելեկտիվ միացմամբ իրականացվել է կոդքային ռադիկալում պիպերազինային օղակ պարունակող (S)- α -ալանինի β -հետերոցիկլիկ տեղակալված նոր նմանակի ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

Ասիմետրիկ սինթեզն ընթանում է 60%-ից բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ, իսկ ստացված նպատակային ամինաթթվի՝ (S)-2-ամինո-3-(բենզիլպիպերազին-1-իլ)պրոպիոնաթթվի, էնանթիոմերային մաքրությունը ջրային էթանոլից (1/1) վերաբյուրեղացումից հետո գերազանցում է 98%:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS
OF (S)-2-AMINO-3-(4-BENZYL-PIPERAZIN-1-YL)PROPIONIC ACID**

A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University

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

SPC "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str., 0053, Yerevan, Armenia

Fax: (374-10)559355, 650882 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Asymmetric addition of benzylpiperazine to the C=C bond of NiII complex of Schiff's base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzylpropyl) aminobenzophenone [(S)-BPB] was studied. Nucleophilic addition in CH₃CN in the presence of K₂CO₃ at room temperature ensured asymmetric formation of (S,S)-diastereomer of the addition product with high diastereomeric purity (de 60%). After decomposition of the diastereomeric mixture of the addition product (without chromatography), the target (S)-2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-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 was 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 benzylpiperazine substituted non-protein amino acid has been developed. The enantiomeric purity of the synthesized (S)-2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propionic acid, after recrystallization, exceeded 98%.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Rouhi A.M. // 2003, v. 18, p. 56.

[2] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. //Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 1628.

- [3] *Cativela C., Diaz-de Villegas M.D., Galvez J. A., Lapena Y.* // *Tetrahedron*, 1997, v. 53, p. 5891.
- [4] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, М., ООО РИА «Новая волна», 2007, 15-е издание, с. 56.
- [5] *Гевальд К.* //ХГС, 1976, №10, с. 1299.
- [6] *Эльдерфилд Р.* // *Гетероциклические соединения*, 1960, №6, с. 648.
- [7] *Padma A., Beal L.S., Heidelbaugh T.M.* // *J. Org. Chem.*, 2000, v. 65. p. 2684.
- [8] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконь Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // *Хим. ж. Армении*, 2002, т. 55, №3, с. 114.
- [9] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Вардапетян С.М., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Белоконь Ю.Н.* // *Хим. ж. Армении*, 2000, т. 53, №3-4, с. 118.
- [10] *Saghiyan A.S., Geolchanjan A.V., Petrosjan S.G., Chochikjan T.V., Haroutunjan V.S., Avetisjan A.A., Belokon Yu.N., Fisher K.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, v.15, p. 705.
- [11] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В. И., Кузьмина, Н.А., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // *Изв. РАН, сер. хим.*, 2000, № 8, с. 1467.
- [12] *Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 2743.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.466

СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ
ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ (S)-АЛАНИНА, И ИЗУЧЕНИЕ ИХ
ВЛИЯНИЯ НА АКТИВНОСТЬ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ

В. Т. ДАНГЯН^а, А. С. САРГСЯН^а, Т. О. САРГСЯН^а, С. М. ДЖАМГАРЯН^а,
Э. А. ГЮЛУМЯН^а, Н. А. ОГАНЕСЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б,
Ю. М. ДАНГЯН^а и А. С. САГИЯН^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 молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 10 VI 2013

Методом активированных эфиров синтезированы ди- и трипептиды с использованием N-формил-(S)-метионина, ВОС-(S)-аланина и энантиомерно чистых небелковых аминокислот – (S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- и (S)- β -[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланинов. Для некоторых синтезированных N-формилпептидов и соответствующих небелковых аминокислот с помощью докинг-анализа проведено моделирование возможных фермент-пептид комплексов, а также исследовано влияние пептидов и аминокислот на активность трипсина и протеиназы К. Показано, что и гетероциклически замещенные аминокислоты и полученные N-формилпептиды оказывают как ингибирующее, так и активирующее влияние на активность протеиназы К и трипсина.

Табл. 2, библиограф. ссылок 12.

В последние годы интерес к целенаправленному синтезу коротких пептидов обусловлен их широким применением в различных областях медицины. Пептидные препараты, содержащие небелковые аминокислоты с нестандартными заместителями, не узнаваемы со стороны ферментов, что приводит к ингибированию протеолиза и пролонгированию действия лекарств [1,2].

В настоящее время в литературе имеются данные о том, что пептиды, содержащие небелковые аминокислоты, обладают высокой биологической актив-

ностью – ферментингибирующей, антимикробной, антиоксидантной, хемотактической и др. [3-6].

Мы сочли актуальным осуществить синтез ряда пептидов, содержащих N-формил-(*S*)-метионильный и N-третбутоксикарбонил-(*S*)-аланильный фрагменты, а также остаток 5-тиоксотриазолил- α -аланина с различными заместителями у триазольного кольца. Поскольку исходные небелковые аминокислоты обладают высокой энантиомерной чистотой (более 98%), нам удалось отследить наличие или отсутствие рацемизации при получении конкретного пептида.

Синтез пептидов осуществлен методом активированных эфиров в растворе [7,8].

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодиимида (DCC) из N-формил-(*S*)-метионина и N-третбутоксикарбонил-(*S*)-аланина были получены их сукцинимидные (OSu) эфиры [9], которые конденсацией с небелковыми аминокислотами в щелочной водно-органической среде были переведены в соответствующие дипептиды 1-7 (рис. 1).

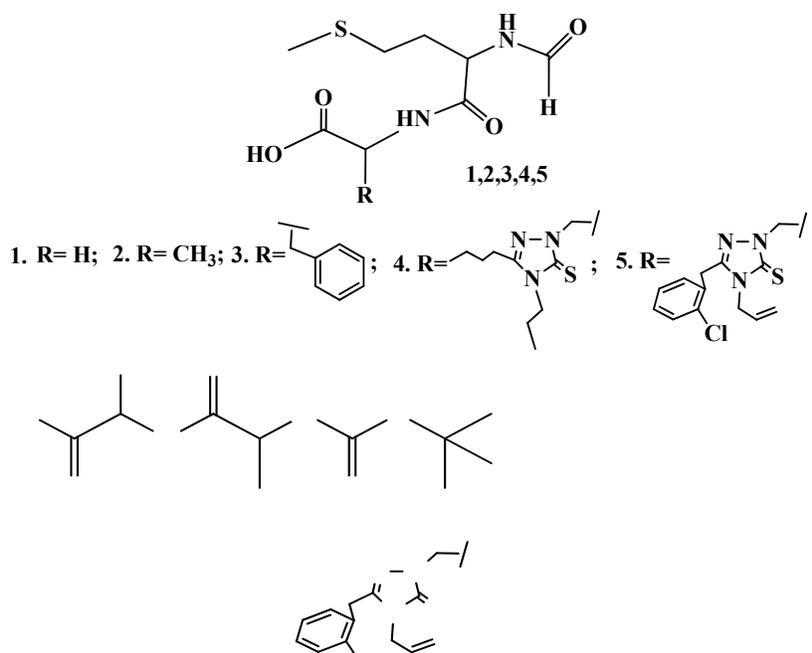


Рис. 1. N-Формил-(*S*)-метионил- и N-третбутоксикарбонил-(*S*)-аланилдипептиды.

N-Формил-(*S*)-метионил- и N-третбутоксикарбонил-(*S*)-аланилтрипептиды (8-12) были получены аналогичным способом (рис. 2).

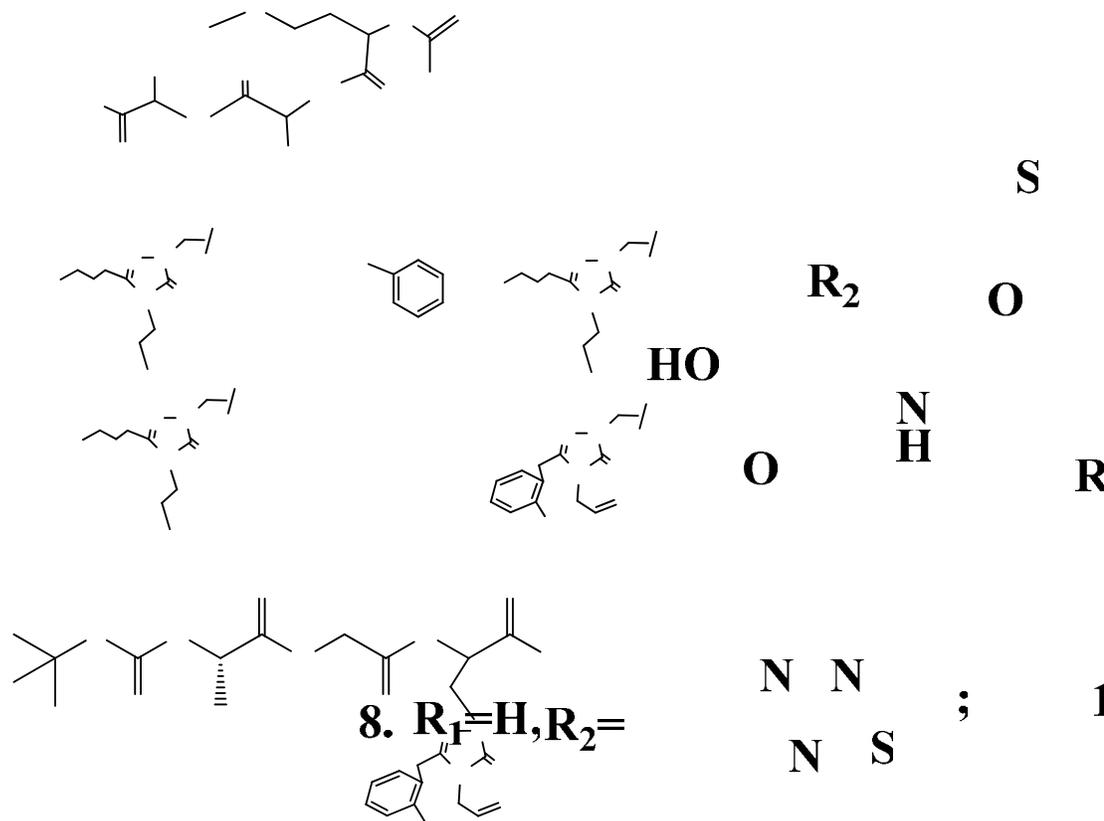


Рис. 2. N-Формил-(S)-метионил- и N-третбутоксикарбонил-(S)-аланилтрипептиды.

Исследования по величине воздействия пептидов на активность сериновых протеаз (трипсина и протеиназы К) были проведены для N-формилпептидов в двух направлениях: а) моделирование взаимодействия пептидов с ферментами с помощью программы докинг; б) определение величины воздействия пептидов на активность ферментов орто-фталальдегидным методом.

С помощью программы докинг рассчитывались свободная энергия по Гиббсу (ΔG) и соответствующие константы диссоциации (K_D). На основании полученных данных оценивалась возможность образования комплексов исследуемых пептидов с ферментами. Результаты анализов приведены в табл. 1, из которой видно, что большинство из исследованных соединений образует комплекс с трипсином, но не с протеиназой К.

Результаты моделирования взаимодействия фермент-пептид с помощью программ AutoDock и AutoGrid4

Соединение	Трипсин		Протеиназа К	
	свободная энергия по Гиббсу (ΔG) (ккал/моль)	константы диссоциации (K_d)	свободная энергия по Гиббсу (ΔG) (ккал/моль)	константы диссоциации (K_d)
(S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин	-5.63	74.54 мкмол	+122.87	–
(S)- β -[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин	-5.50	93.57 мкмол	+317.04	–
N-формил-(S)-метионил-(S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин (4)	-3.18	820.35 мкмол	+150.13	–
N-формил-(S)-метионил-(S)- β -[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин (5)	-5.50	93.57 мкмол	+356.89	–
N-формил-(S)-метионилглицил-(S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин (8)	-0.08	870.26 мкмол	+149.15	–
N-формил-(S)-метионил-(S)-аланил-(S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин (9)	+10.21	–	+126.50	–
N-формил-(S)-метионил-(S)-фенилаланил-(S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин (10)	-3.04	5.98 ммол	+257.85	–

Далее изучено влияние исходных аминокислот и пептидов на активность протеиназы К и трипсина. Активность протеиназы К и трипсина определяли по известной методике, путем измерения количества свободных аминогрупп с помощью орто-фталальдегида (ОФА) [10]. Результаты приведены в табл. 2.

Из приведенных в таблице соединений наибольшее влияние на активность протеиназы К оказывают небелковая аминокислота (S)- β -[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин, дипептиды **4** и **5** и трипептид **9**. При этом видно, что аминокислота, дипептид **4** и трипептид **9** повышают активность протеиназы К, а дипептид **5**, наоборот, ингибирует.

Таблица 2

Действие исходных аминокислот и синтезированных пептидов на активность протеиназы К и трипсина

Соединение (5мМ)	Протеиназа, К	Трипсин
Контроль	1	1
(<i>S</i>)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин	1.35	1.23
(<i>S</i>)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин	0.81	0.99
N-формил-(<i>S</i>)-метионил-(<i>S</i>)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (4)	1.56	0.81
N-формил-(<i>S</i>)-метионил-(<i>S</i>)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (5)	0.65	0.67
N-формил-(<i>S</i>)-метионилглицил-(<i>S</i>)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (8)	1.02	0.95
N-формил-(<i>S</i>)-метионил-(<i>S</i>)-аланил-(<i>S</i>)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (9)	1.35	0.78
N-формил-(<i>S</i>)-метионил-(<i>S</i>)-фенилаланил-(<i>S</i>)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (10)	1.14	1.03

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировались на приборе “Varian Mercury 300VX” с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО-*d*₆/CCl₄ 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 – хлортолуидин.

Синтез N-формил-(*S*)-метионилглицина (1), N-формил-(*S*)-метионил-(*S*)-аланина (2), N-третбутоксикарбонил-(*S*)-аланилглицина (6) и соответствующих сукцинимидных эфиров проведен по методикам [9, 11, 12].

Общая методика синтеза N-формилдипептидов 3-7. В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 1 ммоль N-формил-(*S*)-метионина и 1 ммоль N-гидроксисукцинимида, растворенные в 2 мл смеси диоксан-метилхлорид в соотношении 2/1. Содержимое колбы охлаждали до -5°C и двумя порциями к нему добавляли 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°C. Образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывали на фильтре Шота, промывали осадок сухим этилацетатом (1 мл) и удаляли из фильтрата основную часть легкокипящей фракции (метилхлорид) под вакуумом при температуре

не выше +30°C. Полученный таким образом в растворе сукцинимидный эфир прибавляли к 1 ммолью соответствующей аминокислоты, предварительно растворенной в 1.5 мл раствора 0.5 М NaOH, содержащего 0.5 ммоль NaHCO₃. Реакцию проводили при температуре +15°C и перемешивании. Через 2 ч к содержимому колбы добавляли 4 мл этилацетата, 1.5 мл 10% раствора лимонной кислоты, 0.2 г NaCl, после чего смесь интенсивно перемешивали.

Выделение дипептидов 3-5. 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.

N-Формил-(S)-метионил-(S)-фенилаланин (3). Выход 62%, т.пл. 193°C. Найдено, %: С 55.62; Н 6.25; N 8.72: C₁₅H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 55.55; Н 6.25; N 8.72. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.74 (м, 1H) и 1.83 (м, 1H, CH₂-CH); 2.02 (с, 3H, SCH₃); 2.38 (т, 2H, ³J=8.0, SCH₂); 2.95 (м, 1H, CH₂Ph); 3.03 (м, 1H, CH₂Ph); 4.45 (м, 2H, NHCH Phe и NHCH Met); 7.96 (д, 1H, ³J=7.0, NHCH Met); 7.98 (с, 1H, CHO); 8.03 (д, 1H, ³J=6.2, NHCH Phe); 11.00 (ш, 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (4). Выход 55 %, т.пл. 165-167°C. Найдено, %: С 48.65; Н 7.09; N 16.01: C₁₈H₃₁N₅O₄S₂. Вычислено, %: С 48.54; Н 6.97; N 15.73: Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 0.97 (т, 3H, J=7.3, CH₃ Bu); 0.97 (т, 3H, J=7.3, CH₃ Pr); 1.43 (м, 2H, CH₂CH₃ Bu); 1.69 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃ Bu); 1.66-1.96 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃ Pr и CH₂CH₂S); 2.05 (с, 3H, SCH₃); 2.43 (м, 2H, CH₂CH₂S); 2.63 (тд, 2H, J₁=8.8, ²J=2.0, CH₂CH₂CH₂CH₃ Bu); 3.87 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃ Pr); 4.34 (дд, 1H, J₁=13.8, ²J=8.7, =NNCH₂); 4.42 (тд, 1H, J₁=8.1, ²J=5.3, CHONHCH); 4.54 (дд, 1H, J₁=13.8, ²J=5.1, =NNCH₂); 4.74 (ддд, 1H, J₁=8.7, ²J=7.9, ³J=5.1 NHCHCOOH); 7.97 (д, 1H, J=1.6, CHO); 8.00 (дд, 1H, J₁=8.1, ²J=1.6, NHCHO); 8.09 (д, 1H, J=7.9, NHCHCOOH); 12.46 (ш, 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (5). Выход 44%, т.пл. 139-140°C: Найдено, %: С 48.21; Н 5.12; N 14.11: C₂₀H₂₅ N₅O₄S₂Cl: Вычислено, %: С 48.14; Н 5.01; N 14.04: Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.80 (м, 1H) и 1.94 (м, 2H, CH₂CH₂S); 2.02 (с, 3H, SCH₃); 2.43 (м, 2H, CH₂CH₂S); 4.45 (м, 1H, CHONHCH); 4.46 (дд, 1H, J₁=13.7, ²J=8.7, =NNCH₂); 4.51 (м, 2H, CH₂ allyl); 4.71 (дд, 1H, J₁=13.7, ²J=5.1, =NNCH₂); 4.81 (д, 1H, J=16.9, =CH₂ аллил); 4.88 (тд, 1H, J₁=8.4, ²J=5.1, NHCHCOOH); 5.01 (д, 1H, J=10.43, =CH₂ allyl); 5.67 (ддт, 1H, J₁=16.9, ²J=10.4, ³J=5.5, =CH аллил); 7.47 (м, 1H, Ph); 7.54-7.59 (м, 3H, Ph); 7.97 (д, 1H, J=1.3, CHO); 8.07 (дд, 1H, J₁=8.5, ²J=1.3, NHCHO); 8.24 (д, 1H, J=8.1, NHCHCOOH); 12.74 (ш1H, COOH).

Получение N-формилтрипептидов (8-11). Синтез трипептидов проведен аналогично синтезу дипептидов.

N-Формил-(S)-метионилглицил-(S)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (8). Выход 54%, т.пл. 149-150°C: Найдено, %: С 48.92; Н 6.91; N 16.97: C₂₀H₃₄N₆O₅S₂: Вычислено, %: С 48.81; Н 6.77; N 16.73. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 0.97 (т, 3H, J=7.3, CH₃ Bu); 0.97 (т, 3H, J=7.3, CH₃ Pr); 1.44 (м, 2H, CH₂CH₃ Bu); 1.64-1.77 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃ Bu и CH₂CH₃ Pr); 1.82 и 1.96 (м, м, 2H CH₂CH₂S); 2.06 (с, 3H, SCH₃); 2.42-2.48 (м, 2H, CH₂CH₂S); 2.64 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃ Bu); 3.67 (дд, 1H, J₁=16.7, ²J=5.6, NHCH₂CO); 3.74 (дд, 1H, J₁=16.7, ²J=5.6, NHCH₂CO); 3.87 (д, 2H, CH₂CH₂CH₃ Pr); 4.29 (дд, 1H, J₁=13.7, ²J=8.3, =NNCH₂); 4.45 (тд, 1H, J₁=8.3, ²J=5.3, CHONHCH); 4.52 (дд, 1H, J₁=13.7, ²J=5.4, =NNCH₂); 4.76 (тд, 1H, J₁=8.1, ²J=5.4, NHCHCOOH); 7.94 (д, 1H, J=8.3, NHCHCOOH); 7.98 (т, 1H, J=5.6, NHCH₂CO); 8.01 (д, 1H, J=1.3, CHO); 8.13 (дд, 1H, J₁=8.1, ²J=1.3, NHCHO); 12.65 (ш, 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-аланил-(S)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (9). Выход 54%, т.пл. 180-181°C. Найдено, %: С 47.95; Н 6.91; N 16.85: C₂₀H₃₄N₆O₅S₂: Вычислено, %: С 47.81; Н 6.77; N 16.73: Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 0.97 (т, 3H, ³J=7.3, CH₃ Bu); 0.97 (т, 3H, ³J=7.3, CH₃ Pr); 1.24 (д, 3H, ³J=7.0, CH₃ Ala); 1.44 (м, 2H, CH₂CH₃ Bu); 1.64-1.76 (м, 4H, CH₂CH₃ Pr; CH₂CH₂CH₃ Bu); 1.81 (м, 1H, CH₂CH₂S); 1.95 (м, 1H, CH₂CH₂S); 2.06 (с, 3H, SCH₃); 2.44 (м, 2H, SCH₂); 2.63 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃ Bu); 3.88 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃ Pr); 4.25 (дкв, 1H, ³J=7.6, ³J=7.0, CHCH₃ Ala); 4.32 (дд, 1H, ²J=13.7, ³J=8.7, =NNCH₂); 4.43 (ддд, 1H, ³J=8.4, ³J=8.4, ³J 5.0, CHONHCH); 4.51 (дд, 1H, ²J=13.7, ³J=5.2, =NNCH₂); 4.72 (ддд, 1H, ³J=8.7, ³J=8.1, ³J=5.2 NHCHCOOH); 7.81 (д, 1H, ³J=7.5, NH Ala); 7.91 (д, 1H, ³J=8.1, NHCHCOOH); 8.02 (д, 1H, ³J=1.5, CHO); 8.12 (дд, 1H, ³J=8.4, ³J=1.5, NHCHO); 12.70 (br, 1H, COOH):

N-Формил-(S)-метионил-(S)-фенилаланил-(S)-β-[4-пропил-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (10). Выход 51%, т.пл. 134-135°C. Спектр ЯМР ¹H: (DMSO, δ, м.д., Гц): 0.94 (т, 3H, ³J=7.3, CH₃ Bu); 0.96 (т, 3H, ³J=7.3, CH₃ Pr); 1.42 (м, 2H, CH₂CH₃ Bu); 1.63-1.76 (м, 4H, CH₂CH₃ Pr и CH₂CH₂CH₃ Bu); 1.70-1.90 (м, 2H, CH₂CH₂S); 2.03 (с, 3H, SCH₃); 2.33 (м, 2H, SCH₂); 2.62 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃ Bu); 2.80 (дд, 1H, ²J= 14.0, ³J= 9.1, CH₂ Ph); 3.06 (дд, 1H, ²J= 14.0, ³J=4.3, CH₂ Ph); 3.87 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃ Pr); 4.31 (дд, 1H, ²J=13.7, ³J=8.8, =NNCH₂); 4.35 (м, 1H, CHCH₂ Ph); 4.50 (м, 1H, CHONHCH); 4.54 (дд, 1H, ²J=13.7, ³J=5.3, =NNCH₂); 4.76 (м, 1H, NHCHCOOH); 7.11-7.21 (м, 5H, Ph); 7.70 (д, 1H, ³J=8.4, NH); 7.97 (д, 1H, ³J=1.5, CHO); 8.03 (дд, 1H, ³J=8.4, ³J=1.5, NHCHO); 8.14 (м, 1H, NH); 12.90 (ш, 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (11). Выход 54%, т.пл. 207-209°C. Спектр ЯМР ¹H: (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.25 (д, 3H, ³J 7.1 CH₃ ala); 1.80 и 1.96 (м, 2H, CH₂CH₂S); 2.05 (с, 3H, SCH₃); 2.44 (м, 2H, CH₂CH₂S); 4.29 (дкв, 1H, ³J=7.5, ³J=7.1 CH ala); 4.44 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=7.6, =NNCH₂); 4.45 (м, 1H, CHONHCH); 4.51 (м, 2H, CH₂ all); 4.67 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=5.3, =NNCH₂); 4.82 (д, 1H, ³J=16.2, =CH₂ all); 4.84 (ддд, 1H, ³J=8.2, ³J₂=7.6, ³J=5.3, NHCHCOOH); 5.02 (д, 1H, ³J=10.4, =CH₂ all); 5.67 (ддт, 1H, ³J₁=16.2, ³J=10.4, ³J₃=5.4, =CH all); 7.45-7.59 (м, 4H, Ph); 7.86 (д, 1H, ³J=7.5, NH); 8.01 (д, 1H, ³J=8.2, NHCOOH); 8.02 (д, 1H, ³J=1.5, CHO); 8.12 (дд, 1H, ³J=8.6, ³J=1.5, NHCHO); 12.76 (ш, 1H, COOH).

Синтез N-третбутоксикарбонил-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (7). К раствору 1.5 ммоль (S)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина в 2 мл раствора 0.5 М NaOH добавляли 1 ммоль NaHCO₃ и далее прибавляли 1.6 ммоль соответствующего N-сукцинимидного эфира ВОС-(S)-аланина в 4 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре, затем переносили в делительную воронку и добавляли 6 мл этилацетата, 3 мл 10% раствора лимонной кислоты и 3.4 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом натрия, затем упаривали в вакууме досуха при 50°C. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-гексан, 1/3. Выход 58%, т.пл. 85-90°C. Спектр ЯМР ¹H: (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.22 (д, 3H, ³J=7.1, CH₃ ala); 1.41 (с, 9H, CH₃ t-Bu); 3.98 (дкв, 1H, ³J=8.1, ³J=7.1, CH ala); 4.42 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=8.8, NHCHCH₂); 4.50 (дт, 2H, ³J=5.4, ⁴J=1.5, CH₂ all); 4.67 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=4.9, NHCHCH₂); 4.81 (м, 1H, NHCHCH₂); 4.82 (дкв, 1H, ³J=17.1, ⁴J~²J 1.5, =CH₂ all); 5.00 (дкв, 1H, ³J=10.4, ⁴J~²J=1.5, =CH₂ all); 5.66 (ддт, 1H, ³J 17.1, ³J 10.4, ³J 5.4, =CH all); 6.16 (д, 1H, ³J=7.8, NH ala); 7.42-7.61 (м, 4H, C₆H₄); 7.89 (д, 1H, ³J=8.1, NHCHCH₂); 10.2 (ш, 1H, COOH).

Синтез ВОС-(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(2'-хлорфенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (12). Синтез трипептида проведен аналогично синтезу дипептида 7. Выход 75%, т.пл. 118-120°C. Спектр ЯМР ¹H: (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.23 (д, 3H, ³J=7.1, CH₃ Ala); 1.41 (с, 9H, CH₃ t-Bu); 3.71 (дд, 1H, ²J=17.0, ³J=5.3, NHCH₂ Gly); 3.75 (дд, 1H, ²J=17.0, ³J=5.3, NHCH₂ Gly); 3.98 (дкв, 1H, ³J=7.5, ³J=7.1, CH Ala); 4.40 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=8.7, NHCHCH₂); 4.50 (br, 2H, CH₂ all); 4.69 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=5.1, NHCHCH₂); 4.83 (д, 1H, ³J=17.3, =CH₂ all); 4.91 (ддд, 1H, ³J=8.7, ³J=8.4, ³J=5.1, NHCHCH₂); 5.01 (д, 1H, ³J=10.3, =CH₂ all); 5.66 (ддт, 1H, ³J=17.3, ³J=10.3, ³J=5.3, =CH all); 6.42 (д, 1H, ³J=7.5, NH ala); 7.45-7.58 (м, 4H, C₆H₄); 7.76 (т, 1H, ³J=5.3, NH Gly); 8.06 (д, 1H, ³J=8.4, NHCHCH₂); 10.2 (ш, 1H, COOH).

**β-ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ (S)-ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՇՄԱՆՑԱԼՆԵՐ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ**

**Վ. Տ. ԴԱՆԴՅԱՆ, Ա. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Տ. Հ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս.Մ. ԺԱՄՅԱՐՅԱՆ,
Է. Ա. ԳՅՈՒԼՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Յու. Մ. ԴԱՆԴՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՐԳՅԱՆ**

Ակտիվացված էսթերների եղանակով սինթեզվել են դի- և տրիպեպտիդներ N-ֆորմիլ-(S)-մեթիոնին, N-տրեոբուտոքսիկարբոնիլ-(S)-ալանին պաշտպանված ամինաթթուների և էնանթիոմերապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ (S)-β-[4-պրոպիլ-3-բուտիլ-5-թիոքս-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- և (S)-β-[4-ալլիլ-3-(2¹-քլորֆենիլ)-5-թիոքս-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինների կիրառմամբ:

Ելային ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և սինթեզված ֆորմիլպեպտիդների համար՝ իրականացվել է հնարավոր ֆերմենտ-պեպտիդ կոմպլեքսների մոդելավորում դոքինգ անալիզի եղանակի օգնությամբ, ինչպես նաև հետազոտվել է սինթեզված պեպտիդների և համապատասխան ամինաթթուների ազդեցությունը տրիպսինի և պրոտեինազ K-ի ակտիվության վրա: Ցույց է տրվել, որ հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուները և դրանցից կազմված ֆորմիլդի- և տրիպեպտիդներն ունեն ինչպես արգելակիչ, այնպես էլ խթանիչ ազդեցություն տրիպսինի և պրոտեինազ K-ի ակտիվության վրա:

**SYNTHESIS OF PEPTIDES CONTAINING β-HETEROCYCLE SUBSTITUTED
DERIVATIVES OF (S)-ALANINE AND STUDY OF THEIR INFLUENCE ON
THE ACTIVITY OF SERINE PROTEASES**

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

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

By the method of activated esters di- and tripeptides with the use of N-formyl-(S)-methionine, BOC-(S)-alanine and enantiomerically pure non-protein amino acids – (S)-β-[4-propyl-3-butyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine and (S)-β-[4-allyl-3-(2¹-chlorophenyl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine were synthesized. For some synthesized N-formylpeptides and corresponding non-protein amino acids, modeling of possible enzyme-peptide complexes by docking analysis was carried out and the effect of peptides and amino acids on activity of trypsin and proteinase K was studied. Heterocycle substituted amino acids and the obtained N-formyl-peptides were shown to have both inhibiting and activating effects on activity of proteinase K and trypsin.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Rivier J., Brown M., Vale W. // Biochem. Biophys. Res. Comm., 1976, v. 65, issue. 2, p. 746.
- [2] Затевахин И.И., Щегалов А.А., Аль-Сабунч О.А., Волков П.Ю. Применение октетро-тида в гастроэнтерологии. М., Медицина, 2000, с. 28.

- [3] *Hovhannisyan N.A., Harutyunyan Sh.S., Hovhannisyan A.M., Hambardzumyan A.A., Chitchyan M.B., Melkumyan M.A., Oganeseva G.G., Avetisyan N.S.* // *Amino Acid.*, 2009, v. 37, №3, p. 531.
- [4] *Mathur P., Jagannathan N.R., Chauhan V.S.* // *Journal of peptide Science*, 2007, v.13, №4, p. 253.
- [5] *Boldyrev A., Johnson P.* / In: P Johnson, A Boldyrev, eds., *Oxidative Stress at Molecular, Cellular and Organ Levels*, 2002, p. 101.
- [6] *Hartwig W., Carter E., Jimenez R., Werner J., Fischman A., Fernandez-Del Castillo C., Warshaw A.* // *J. Appl. Physiol.*, 1999, v. 87, №2, p. 743.
- [7] *Nefkens G., Tesser G.* // *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, v. 83, issue. 5, p. 1263.
- [8] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, v. 86, №9, p. 1839.
- [9] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, №3, с. 385.
- [10] *Gaade W., Brown J.* // *Biochemica and Biophysica Acta*, 1981, v. 13, №1, p. 86.
- [11] *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.* // *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, №4, с. 491.
- [12] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, №1, с. 95.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.72:547.72.8

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ
2,7-НАФТИРИДИНОВ: [1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*a*]-
И [1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*a*][2,7]НАФТИРИДИНЫ

С. Н. СИРАКАНЯН

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: shnnr@mail.ru

Поступило 20 VI 2013

Разработаны методы синтеза новых производных 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]-нафтиридинов на основе 1-гидразино-7-бензил-4-циано-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридина. Показано, что последние при нагревании в аминах (этаноламине, пирролидине, 2-гидроксипропилаmine) претерпевают перегруппировку Димрота по триазольному фрагменту, превращаясь в производные 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридина.

Библ. ссылок 4.

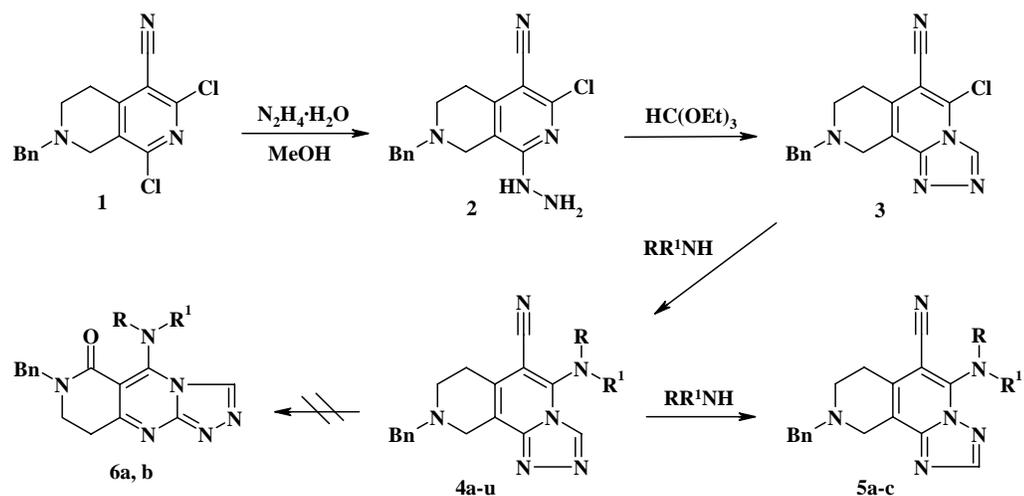
Интерес, проявляемый к производным 1,2,4-триазолов и 2,7-нафтиридинов, обусловлен широким спектром их биологической активности [1–3]. Исходя из этого нами предпринят синтез соединений, сочетающих в своей структуре одновременно эти два цикла. Целевые продукты получены на основе синтезированного нами ранее 7-бензил-1,3-дихлор-4-циано-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридина (**1**) [4]. Различие в реакционной способности атомов хлора в дихлориде **1** позволило осуществить замещение атома хлора гидразином при низких температурах исключительно в положении 1 2,7-нафтиридинового кольца. Взаимодействие полученного соединения **2** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты привело к образованию 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридина (**3**), являющегося представителем новой гетероциклической системы. Соединение **3** под действием различных аминов в метаноле переведено в соответствующие аминокпроизводные **4a-u**. В ходе изучения реакций замещения атома хлора в соединениях **2** и **3** различными аминами нами была выяв-

лена более высокая реакционная способность атома хлора в соединении **3** по сравнению с гидразидопроизводным **2**. Так, в соединении **2** нуклеофильное замещение хлора аминами происходит лишь при длительном (не менее 10 ч) кипячении в бутаноле.

Попытка перегруппировки соединений **4** с рециклизацией пиперидинового цикла, подобно проведенной нами ранее перегруппировке 1,3-диамино-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридинов [4], не увенчалась успехом. Однако нами было установлено, что в описанных условиях (кипячение в избытке аминов) вместо ожидаемых соединений **6a,b** происходит перегруппировка Димрота триазольного цикла с образованием представителей новой гетероциклической системы – 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридина **5a-c**.

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **5a-c** сигнал СН-протона триазольного кольца смещен в сильное поле на 1.18-1.21 м.д. по сравнению с аналогичным сигналом в спектрах изомерных соединений **4a,e,g**, в то время как остальные сигналы отличаются незначительно.

Схема



$R + R^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**4.a**); $R + R^1 = -(\text{CH}_2)_5-$ (**b**); $R+R^1=-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)-$ (**c**); $R = \text{H}$ (**d-u**); $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$ (**d**); $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**e**); $R^1 = 2\text{-метоксиэтил}$ (**f**); $R^1 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{Me}$ (**g**); $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (**h**); $R^1 = 2\text{-морфолиноэтил}$ (**i**); $R^1 = 2\text{-тетрагидрофурилметил}$ (**j**); $R^1 = 2\text{-фурилметил}$ (**k**); $R^1 = \text{Bn}$ (**l**); $R^1 = 2\text{-пиридилметил}$ (**m**); $R^1 = 3\text{-пиридилметил}$ (**n**); $R^1 = 4\text{-пиридилметил}$ (**o**); $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (**p**); $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{OMe}$ (**q**); $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ (**r**); $R^1 = 2\text{-морфолинопропил}$ (**s**); $R^1 = \text{CH}_2\text{Bn}$ (**t**); $R^1 = 3,4\text{-диметоксибенэтил}$ (**u**). $R + R^1 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**5.a**); $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**b**); $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$ (**c**); $R = \text{H}$, $R^1 = 2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**6.a**); $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$ (**b**).

Таким образом, в ходе проведенных нами исследований получены производные двух новых гетероциклических систем, являющихся потенциальными полупродуктами в синтезе новых гетероциклических соединений. Изучена перегруппировка Димрота конденсированных триазолов в основной среде. Наряду с этим широкий спектр биологической активности аналогичных производных предопределяет целесообразность исследований этих перспективных классов конденсированных соединений для создания новых физиологически активных веществ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Nicolet Avatar 330-FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе "Varian Mercury-300VX" (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254" в системе этанол – хлороформ, 2:3, проявитель – пары йода.

7-Бензил-1-гидразино-4-циано-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин (2). К раствору 3.2 г (0.01 моля) дихлорида **1** в 100 мл абсолютного метанола, охлажденному до 0-5°C, добавляют при перемешивании 5.00 г (0.10 моля) гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают 8 ч, постепенно повышая температуру до 20-25°C. Выпавшие кристаллы продукта **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 85%, т.пл. 218-220°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360, 3260 (NHNH₂), 2214 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.67 (м, 2H, 6-CH₂); 2.79 (м, 2H, 5-CH₂); 3.26 (т, 2H, 8-CH₂, $J = 1.5$); 3.70 (м, 2H, CH₂C₆H₅); 4.26 (уш. с, 2H, NH₂); 7.18-7.35 (м, 5H, C₆H₅); 8.45 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 61.15; Н 5.23; N 22.22. С₁₆Н₁₆ClN₅. Вычислено, %: С 61.24; Н 5.14; N 22.32.

9-Бензил-4-циано-5-хлор-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (3). Смесь 3.14 г (0.01 моля) соединения **2** и 50 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят в колбе с обратным холодильником 10 ч, излишек эфира отгоняют досуха, к остатку добавляют 25 мл гексана. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из хлороформа. Выход 85%, т.пл. 191-193°C, R_f 0.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.88 (м, 2H, 8-CH₂); 2.95 (м, 2H, 7-CH₂); 3.81 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.89 (м, 2H, CH₂C₆H₅); 7.21-7.39 (5H, м, C₆H₅); 9.32 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 63.17; Н 4.49; N 21.52. С₁₇Н₁₄ClN₅. Вычислено, %: С 63.06; Н 4.36; N 21.63.

Общая методика получения соединений 4а-и. Смесь 3.24 г (0.010 моля) хлорида **3** и 0.022 моля соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятят 2 ч. Этанол отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, выделив

шиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

9-Бензил-5-пирролидин-1-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,7]нафтиридин (4а). Выход 3.0 г (84%), 78%, т.пл. 120-122°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.10 (м, 4H, β, β' -CH₂, C₄H₈N); 2.78-2.82 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.72 (т, 2H, 10-CH₂, J = 1.8); 3.75 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.87-3.95 (м, 4H, α, α' -CH₂, C₄H₈N); 7.20-7.38 (м, 5H, C₆H₅); 9.27 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 70.44; H 6.22; N 23.52. C₂₁H₂₂N₆. Вычислено, %: C 70.37; H 6.19; N 23.45.

9-Бензил-5-пиперидин-1-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,7]нафтиридин (4б). Выход 3.2 г (86 %), т.пл. 152-154°C, R_f 0.63. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2221 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.73-1.90 (м, 6H, β, β', γ -CH₂, C₅H₁₀N); 2.81-2.85 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.43-3.51 (м, 4H, α, α' -CH₂, C₅H₁₀N); 3.77 (т, 2H, 10-CH₂, J = 1.8); 3.78 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 7.21-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 8.91 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 70.85; H 6.56; N 22.42. C₂₂H₂₄N₆. Вычислено, %: C 70.94; H 6.49; N 22.56.

9-Бензил-5-морфолин-4-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,7]нафтиридин (4с). Выход 2.8 г (75%), т.пл. 201-203°C, R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2218 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.80-2.88 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.48-3.52 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.77 (с, 2H, 10-CH₂, J = 1.8); 3.79 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.84-3.92 (м, 4H, O(CH₂)₂); 7.21-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 9.12 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.45; H 5.83; N 22.48. C₂₁H₂₂N₆O. Вычислено, %: C 67.36; H 5.92; N 22.44.

9-Бензил-5-изопентиламино-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,7]нафтиридин (4д). Выход 3.1 г (82%), т.пл. 185-187°C, R_f 0.58. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3310 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 0.99 (д, 6H, CH(CH)₂, J = 6.5); 1.65 (м, 2H, CHCH₂); 1.78 (сп, 1H, CH(CH₃)₂, J = 6.5); 2.80-2.88 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.67 (т, 2H, 10-CH₂, J = 1.8); 3.74 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.74-3.82 (м, 2H, NHCH₂), 7.20-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 7.70 (т, 1H, NH, J = 5.8); 9.32 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 70.65; H 6.93; N 22.55. C₂₂H₂₆N₆. Вычислено, %: C 70.56; H 7.00; N 22.44.

9-Бензил-5-(2-гидроксиэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,7]нафтиридин (4е). Выход 2.9 г (83%), т.пл. 109-111°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2217 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.77-2.81 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.67 (т, 2H, 10-CH₂, J = 1.8); 3.74 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.75 (м, 2H, OCH₂); 3.81-3.88 (м, 2H, NHCH₂); 4.74 (т, 1H, OH, J = 5.6); 7.19-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 7.79 (т, 1H, NH, J = 5.8); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 65.47; H 5.81; N 24.22. C₁₉H₂₀N₆O. Вычислено, %: C 65.50; H 5.79; N 24.12.

9-Бензил-5-(2-метоксиэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,7]нафтиридин (4ф). Выход 3.15 г (87%), т.пл. 71-73°C, R_f 0.66. ИК-

спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2221 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.77-2.81 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.37 (с, 3H, OCH_3); 3.67 (т, 2H, OCH_2 , $J = 5.1$); 3.69 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.90-3.98 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.93 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 9.40 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.22; H 6.21; N 23.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 66.28; H 6.12; N 23.19.

9-Бензил-5-(2-гидроксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4g). Выход 3.0 г (84%), т.пл. 108-110°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3280 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.18 (д, 3H, CHCH_3 , $J = 6.2$); 2.77-2.81 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.36 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 13.9$, $J_2 = 8.7$, $J_3 = 5.9$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.87-3.98 (м, 1H, CH); 4.01 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 13.9$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 3.0$); 4.81 (д, 1H, OH, $J = 4.5$); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 7.83 (д,д, 1H, NH, $J_1 = 5.9$, $J_2 = 6.3$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.32; H 6.24; N 23.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 66.28; H 6.12; N 23.19.

9-Бензил-5-(2-Диметиламиноэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4h). Выход 2.9 г (77%), т.пл. 81-83°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 2219 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.26 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.62 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.5$); 2.78-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.68 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.85 (т, 2H, NHCH_2 , $J = 6.5$); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 7.57 (т, 1H, NH, $J = 6.0$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.25; H 6.84; N 26.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7$. Вычислено, %: C 67.18; H 6.71; N 26.11.

9-Бензил-5-(2-морфолиноэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4i). Выход 3.3 г (79%), т.пл. 112-114°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3370 (NH), 2223 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.47 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$); 2.68 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $J = 6.5$); 2.74-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.55(м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$); 3.69 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.87 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 7.56 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.25; H 6.64; N 23.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 66.17; H 6.52; N 23.48.

9-Бензил-5-(2-тетрагидрофурилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4j). Выход 2.9 г (75%), т.пл. 88-90°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.60, 1.94 и 2.13 (м, 1H, 2H и 1H, β, β' - CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$); 2.73-2.81 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.66 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 6.2$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.71 и 3.87 (м, 1H и 1H, α' - CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.97 (д,д,д, 1H, NHCH_2 , $J_1 = 14.3$, $J_2 = 6.2$, $J_3 = 3.2$); 4.15-4.24 (м, 1H, α' -CH, $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.97 (т, 1H, NH, $J = 6.1$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 68.15; H 6.34; N 21.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 68.02; H 6.23; N 21.65.

9-Бензил-5-(2-фурилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4к). Выход 3.1 г (81%), т.пл. 101-103°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2216 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.72-2.82 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.69 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 4.97 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.9$); 6.35 (д,д, 1H, H-4' фур., $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.9$); 6.48 (д,д, 1H, H-3' фур., $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.8$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 7.46 (д,д, 1H, H-5' фур., $J_1 = 1.9$, $J_2 = 0.8$); 8.33 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.38 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 68.65; H 5.32; N 21.79. C₂₂H₂₀N₆O. Вычислено, %: C 68.73; H 5.24; N 21.86.

9-Бензил-5-бензиламино-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4л). Выход 3.4 г (86%), т.пл. 118-120°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2218 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.74-2.78 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.68 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.00 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.7$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 8.39 (т, 1H, NH, $J = 5.7$); 9.43 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 73.11; H 5.74; N 21.26. C₂₄H₂₂N₆. Вычислено, %: C 73.03; H 5.62; N 21.30.

9-Бензил-5-(2-пиридилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4м). Выход 3.2 г (81%), т.пл. 155-158°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.71-2.81 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.69 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.09 (д, 2H, NHCH₂, $J = 6.2$); 7.19-7.36 (м, 5H, C₆H₅); 7.24 (м, 1H, H-5' Py); 7.42 (д, 1H, H-3' Py, $J = 7.7$); 7.74 (т,д, 1H, H-4' Py, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.9$); 8.43 (т,д, 1H, NH, $J = 6.2$); 8.52 (д,д,д, 1H, H-6' Py, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 1.9$, $J_3 = 0.8$); 9.42 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 69.78; H 5.44; N 24.85. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: C 69.85; H 5.35; N 24.79.

9-Бензил-5-(3-пиридилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4н). Выход 3.3 г (83%), т.пл. 120-122°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3380 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.70-2.78 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.67 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.02 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.9$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 7.30 (м, 1H, H-5' Py); 7.78 (д,д,д, 1H, H-4' Py, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 2.4$ и $J_3 = 1.6$); 8.37 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 8.47 (д,д, 1H, H-6' Py, $J_1 = 4.8$ и $J_2 = 4.8$); 8.62 (д,д, 1H, H-2' Py, $J_1 = 2.4$ и $J_2 = 0.8$); 9.38 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 69.89; H 5.46; N 24.82. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: C 69.85; H 5.35; N 24.79.

9-Бензил-5-(4-пиридилметиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4о). Выход 3.4 г (86%), т.пл. 125-127°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH), 2219 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.70-2.80 (м, 4H, 7,8-CH₂); 3.69 (т, 2H, 10-CH₂, $J = 1.8$); 3.73 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 5.01 (д, 2H, NHCH₂, $J = 6.3$); 7.19-7.42 (м, 5H, C₆H₅); 7.34 (м, 2H, H-3', H-5' Py); 8.48 (т, 1H, NH, $J = 6.3$); 8.50 (м, 2H, H-2', H-6' Py); 9.40 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 69.91; H 5.49; N 24.72. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: C 69.85; H 5.35; N 24.79.

9-Бензил-5-(3-гидроксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4р). Выход 3.0 г (83%), т.пл. 118-120°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 2223 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.90 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.75-2.83 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.58 (м, 2H, NHCH_2); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.87 (м, 2H, OHCH_2); 4.35 (т, 1H, OH, $J = 5.1$); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.80 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.21; H 6.23; N 23.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 66.28; H 6.12; N 23.19.

9-Бензил-5-(3-метоксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4q). Выход 2.9 г (76%), т.пл. 74-75°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.98 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.73-2.81 (м, 2H, 7,8- CH_2); 3.30 (с, 3H, OCH_3); 3.47 (т, 2H, OCH_2 , $J = 6.0$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.83 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.79 (т, 1H, NH, $J = 6.0$); 9.33 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.12; H 6.38; N 22.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 67.00; H 6.43; N 22.32.

9-Бензил-5-(3-диметиламинопропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4r). Выход 2.8 г (72%), т.пл. 70-72°C, R_f 0.63. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.88 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.22 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.40 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.6$); 2.76-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.68 (т, 2H, CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.82 (т, 2H, NHCH_2 , $J = 7.0$); 7.19-7.37 (м, 5H, C_6H_5); 8.04 (уш.т, 1H, NH); 9.20 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 67.91; H 6.88; N 25.23. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7$. Вычислено, %: C 67.84; H 6.99; N 25.17.

9-Бензил-5-(3-морфолинопропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4s). Выход 3.4 г (79%), т.пл. 103-105°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 1.90 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 2.38 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.43 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $J = 6.8$); 2.74-2.82 (м, 4H, 7,8- CH_2); 3.56 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.67 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.81 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 7.78 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 9.31 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 66.74; H 6.69; N 22.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 66.80; H 6.77; N 22.72.

9-Бензил-5-(2-фенэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4t). Выход 3.5 г (86%), т.пл. 216-218°C, R_f 0.69. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2221 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.74-2.82 (м, 2H, 7,8- CH_2); 3.05 (м, 2H, NCH_2CH_2); 3.68 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.98 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 10H, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.92 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.27 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 73.43; H 5.89; N 20.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 73.51; H 5.92; N 20.57.

9-Бензил-5-(3,4-диметоксифенэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин (4u). Выход 3.8 г (81%), т.пл. 211-213°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2222 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.74-2.88 (м, 2H, 7,8- CH_2); 2.91-2.99 (м, 2H, NCH_2CH_2); 3.68 (т, 2H, 10- CH_2 , $J = 1.8$); 3.74 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.98 (м, 2H, NHCH_2); 7.19-7.42 (м, 10H, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.92 (т, 1H, NH, $J = 5.9$); 9.27 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 73.43; H 5.89; N 20.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 73.51; H 5.92; N 20.57.

= 1.8); 3.75 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$, 6H (OCH₃)); 3.92-3.98 (м, 2H, NH $\underline{\text{CH}_2}$); 6.71 (2H, д, $J=1.1$, H-5',6' Ar); 6.85 (1H, т, $J=1.1$, H-2' Ar); 7.19-7.37 (м, 5H, C₆H₅); 7.89 (т, 1H, NH, $J=6.2$); 9.29 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 69.29; Н 6.13; N 17.88. C₂₇H₂₈N₆O₂. Вычислено, %: С 69.21; Н 6.02; N 17.94.

Общая методика получения соединений 5а-с. Смесь 0.01 моля соединения 4а,е,г и 0.10 моля соответствующего амина кипятят 5 ч. После охлаждения добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

9-Бензил-5-пирролидин-1-ил-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-а][2,7]нафтиридин (5а). Выход 2.8 г (78%), т. пл. 105-107°C, R_f 0.57. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2220 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.06 (м, 4H, $\beta\beta'$ -CH₂, C₄H₈N); 2.76-2.81 (м, 2H, 8-CH₂); 2.83-2.89 (м, 2H, 7-CH₂); 3.66 (т, 2H, 10-CH₂, $J=1.8$); 3.73 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 4.18 (м, 4H, α,α' -CH₂, C₄H₈N); 7.19-7.35 (м, 5H, C₆H₅); 8.07 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 70.51; Н 6.30; N 23.56. C₂₁H₂₂N₆. Вычислено, %: С 70.37; Н 6.19; N 23.45.

9-Бензил-5-(2-гидроксиэтиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][2,7]нафтиридин (5б). Выход 2.6 г (75%), т.пл. 165-167°C, R_f 0.56. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3360 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 2.74-2.82 (м, 2H, 8-CH₂); 2.84-2.92 (м, 2H, 7-CH₂); 3.67 (т, 2H, CH₂, $J=1.8$); 3.74 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 3.75-3.80 (м, 2H, OH $\underline{\text{CH}_2}$); 3.90-3.96 (м, 2H, NH $\underline{\text{CH}_2}$); 4.77 (т, 1H, OH, $J=5.4$); 7.19-7.40 (м, 6H, C₆H₅, NH); 8.22 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 65.52; Н 5.85; N 24.19. C₁₉H₂₀N₆O. Вычислено, %: С 65.50; Н 5.79; N 24.12.

9-Бензил-5-(2-гидроксипропиламино)-6-циано-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а][2,7]нафтиридин (5с). Выход 2.6 г (71%), т. пл. 145-147°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3380 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.22 (д, 3H, CH $\underline{\text{CH}_3}$, $J=6.2$); 2.78-2.82 (м, 2H, 8-CH₂); 2.87-2.91 (м, 2H, 7-CH₂); 3.56 (д.д.д, 1H, NH $\underline{\text{CH}_2}$, $J_1=13.0$, $J_2=7.8$, $J_3=4.5$); 3.68 (т, 2H, 10-CH₂, $J=1.8$); 3.74 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 3.96 (д.д.д, 1H, NH $\underline{\text{CH}_2}$, $J_1=13.0$, $J_2=6.6$, $J_3=3.0$); 4.85 (д, 1H, OH, $J=4.9$); 7.19-7.36 (м, 6H, C₆H₅, NH); 8.22 (с, 1H, CH). Найдено, %: С 66.36; Н 6.19; N 23.26. C₂₀H₂₂N₆O. Вычислено, %: С 66.28; Н 6.12; N 23.19.

2,7-ՆԱՎԹԻՐԻՆԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻՎԼԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ՝
[1,2,4]ՏՐԻԱԶՈԼՈ[3,4-*a*]- ԵՎ [1,2,4]ՏՐԻԱԶՈԼՈ[5,1-*a*][2,7]ՆԱՎԹԻՐԻՆԻՆՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ն. ՄԻՐԱԿԱՆՅԱՆ

Մշակվել են նոր հետերոցիկլիկ համակարգի՝ [1,2,4]տրիազոլո[3,4-*a*][2,7]նավթիրիդինի, սինթեզի եղանակներ նախկինում ստացված 7-բենզիլ-1,3-դիքլորո-4-ցիանո-1,2,3,4-տետրահիդրո[2,7]նավթիրիդինից: Վերջինիս փոխազդեցությունը հիդրազին հիդրատի հետ բերել է համապատասխան 7-բենզիլ-1-հիդրազինո-4-ցիանո-3-քլորո-5,6,7,8-տետրահիդրո[2,7]նավթիրիդինի, իսկ այնուհետև օրթոէսթերի հետ՝ նպատակային 9-բենզիլ-6-ցիանո-5-քլորո-7,8,9,10-տետրահիդրո[1,2,4]տրիազոլո[3,4-*a*][2,7]նավթիրիդինի առաջացմանը: Վերջինիս փոխազդեցությունը ֆունկցիոնալ տեղակալված ամինների հետ բերել է տրիազոլո[3,4-*a*][2,7]նավթիրիդինի համապատասխան 5-ամինո ածանցյալների ստացմանը: Ցույց է տրվել, որ վերջիններս ամինի միջավայրում (էթանոլամին, պիրոլիդին, 2-հիդրօքսիպրոպիլամին) էռացելիս, ենթարկվում են Դիմրոտի վերախմբավորման տրիազոլային ֆրագմենտում՝ վերածվելով 7,8,9,10-տետրահիդրո[1,2,4]տրիազոլո[5,1-*a*][2,7]նավթիրիդինի ածանցյալների:

**SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED
ON 2,7-NAPHTHYRIDINES: [1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*a*]-
AND [1,2,4]TRIAZOLO[5,1-*a*][2,7]NAPHTHYRIDINES**

S. N. SIRAKANYAN

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: shnnr@mail.ru

Methods have been developed for the synthesis of new heterocyclic system – [1,2,4]triazolo[3,4-*a*][2,7]naphthyridine from 7-benzyl-4-cyano-1,3-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naphthyridine the previously obtained. The interaction of the latter with hydrazine hydrate led to the formation of corresponding 7-benzyl-3-chloro-6-cyano-1-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro[2,7]naphthyridine, reaction of which with triethyl orthoformate gave the target 9-benzyl-5-chloro-6-cyano-7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4] triazolo[3,4-*a*][2,7]naphthyridine. Further, the reaction of chloride with functional substituted amines led to the corresponding 5-amino derivatives of triazolo[3,4-*a*][2,7]naphthyridine. It was shown that on heating in an amine (ethanolamine, pyrrolidine, 2-hydroxypropylamine), they undergo a Dimroth rearrangement at the triazole fragment, being converted into 7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4]triazolo[5,1-*a*][2,7]naphthyridine derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Gall M., Lahti R.A., Rudzik A.D.* // J. Med. Chem., 1978, v. 21, p. 542.
- [2] *Holla B.S., Poojary K.N., Kalluraya B., Gowda P.V.* // Farmaco, 1996, v. 51, p. 793.
- [3] *Ukita T., Nakamura Y., Kubo A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, v. 13, p. 2341.
- [4] *Տիրականյան Ս.Ն., Կարժև Վ.Գ., Փարոնիկյան Ե.Գ., Որավյան Ա.Ս.* / в кн. Азотсодержащие гетероциклы / под ред. В.Г. Карцева, М., МБФНП, 2006, т. 1, с. 453.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.747

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНКАРБОНИТРИЛОВ

С. П. ГАСПАРЯН

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: g_sahak@yahoo.com

Поступило 26 III 2013

Осуществлен синтез новых производных 1-бензил-2-(1*H*-3-индолил)- и 1-арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов по ранее разработанной нами методике – внутримолекулярной циклизацией производных 2-индолил- и 2-фурил- α -аминонитрилов в условиях МФК. В качестве межфазного катализатора использован хлорид триэтилбензиламмония (ТЭБА).

Библ. ссылок 7.

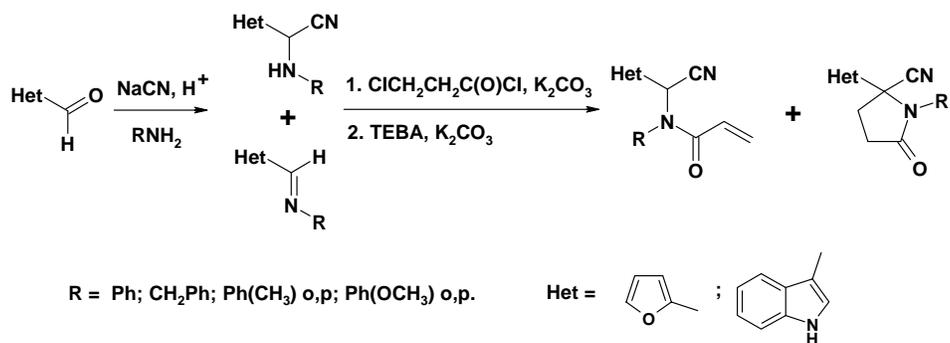
Изыскание новых антибиотиков, эффективных при лечении вирусных и раковых заболеваний, является актуальной задачей современности.

Ранее нами был разработан новый метод получения производных 2-арил-пирролидинкарбоновой кислоты внутримолекулярной циклизацией производных арилглицина в условиях МФК [1, 2]. В настоящей работе с использованием этого же метода нами осуществлен синтез ряда производных 2-индолил- и 2-фурилпирролидинкарбонитрилов, относящихся к ингибиторам класса β -галактозидазы [3-6].

Реакцией в кислой среде фурфурола или индол-3-альдегида с цианидом натрия и различными ароматическими аминами нами получены соответствующие 2-фурил- и 2-индолил α -аминонитрилы (схема 1). Отметим, что в отличие от фурилпроизводных индолилпроизводные в ходе реакции образуют смесь α -аминонитрилов и оснований Шиффа. Попытки извлечения из этой смеси чистого аминонитрила приводили лишь к увеличению относительного количества оснований Шиффа, поэтому вторая стадия проводилась нами без предваритель-

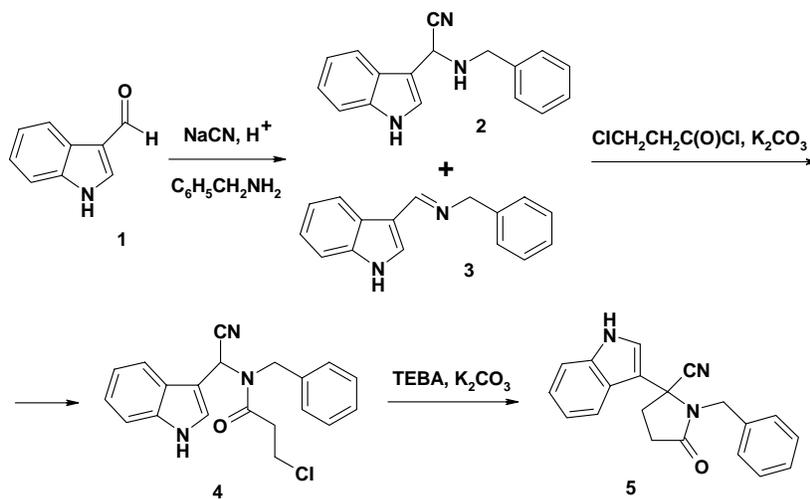
ного разделения реакционной смеси. Последующее ацилирование хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и внутримолекулярная циклизация α -аминонитрилов в случае фурилпроизводных сопровождались осмолением, в случае индолилпроизводных привело к смеси линейного продукта дегидрохлорирования и его циклического производного.

Схема 1



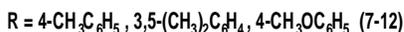
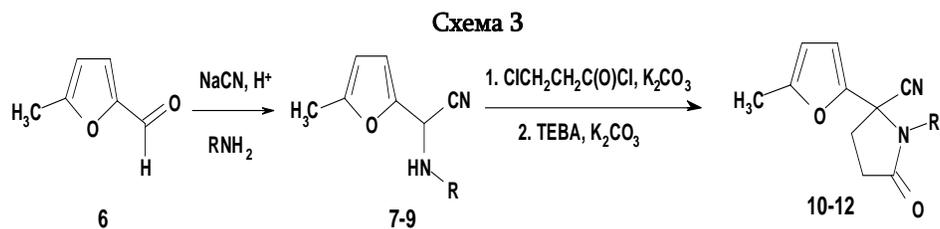
В результате проведенных исследований удалось синтезировать и выделить в чистом виде только 1-бензил-2-(1*H*-3-индолил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (**5**) с низким выходом (схема 2). Структура этого соединения доказана методом ЯМР, дополнительное подтверждение получено рентгеноструктурным исследованием [7].

Схема 2



В продолжение исследований в этом направлении в качестве исходного соединения был выбран 5-метил-2-фулфурол, который, реагируя в кислой среде с цианидом натрия и 4-толуидином, 3,5-диметиланилином или 4-анизидином, образует соответствующие замещенные 2-фурил-2-(ариламино)ацетонитрилы (**7-9**) (схема 3). Нами найдено, что при ацилировании соединений **7-9**

хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизации в условиях МФК образуются целевые продукты **10-12**.



Строение синтезированных соединений подтверждено спектрами ЯМР ¹H.

Таким образом, в результате проведенных исследований нам удалось получить новые производные 1-арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов (**10-12**) с хорошими выходами. Биологические данные будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений регистрировались на приборе "Varian Mercury-300Vx" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО-d₆. Контроль за ходом реакции и оценку чистоты веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах элюентов: ацетон–нонан, 1:1 (а), ацетон–нонан, 2:1 (б) и ацетон–нонан, 3:2 (в), проявление – парами йода.

N-1-Бензил-N-1-циан(1H-3-индолил)метил-3-хлорпропанамид (4). К раствору 1.5 г (10 ммоль) индол-3-альдегида **1** в 20 мл EtOH при перемешивании и комнатной температуре прибавляют раствор 0.5 г (10 ммоль) NaCN в 10 мл воды, перемешивают 10 мин, далее прибавляют 0.6 г (10 ммоль) AcOH, перемешивают еще 10 мин и приливают раствор 1.0 г (10 ммоль) бензиламина в 10 мл EtOH. Перемешивание продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Полученную смесь 2-бензиламино-2-(1H-3-индолил)ацетонитрила (**2**) и N-бензил-1H-3-индолилметанимина (**3**) растворяют в 20 мл 1,2-дихлорэтана, прибавляют 1.4 г (10 ммоль) сухого K₂CO₃ и при 10-15°C прикапывают 1.3 г (10 ммоль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре и 2 ч при 40-45°C, затем охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 2.4 г (67%), т.пл. 178-179°C, R_f 0.38 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.74 (ш, 2H, CH₂CO); 3.74-3.87 (м, 2H, CH₂Cl); 4.50 (уш.д, 1H) и 4.57 (уш.д, 1H, NCH₂, J = 18.0); 7.00-7.23 (м, 8H) и 7.37-7.47 (м, 3H, NCH и арил);

11.18 (уш.с, 1Н, NH). Найдено, %: Cl 10.32; N 12.18. C₂₀H₁₈ClN₃O. Вычислено, %: Cl 10.08; N 11.94.

1-Бензил-2-(1*H*-3-индолил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (5). Смесь 3.5 г (10 ммоль) *N*-1-бензил-*N*-1-циан(1*H*-3-индолил)метил-3-хлорпропанамид (3), 1.4 г (10 ммоль) сухого K₂CO₃, 0.1 г (5 ммоль) ТЭБА и 20 мл MeCN перемешивают при 45-50°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.32 г (10%), т.пл. 200-205°C, R_f 0.44 (в). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.63-2.85 (м, 4Н, CH₂CH₂); 3.78 (д, 1Н) и 4.68 (д, 1Н, CH₂C₆H₅, *J* = 14.9); 6.95-7.15 (м, 7Н), 7.28 (уш.д, 1Н, *J* = 8.0) и 7.42 (уш.д, 1Н, арил, *J* = 8.6); 7.43 (с, 1Н, =CHNH); 11.27 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: C 73.31; H 5.56; N 13.04. C₂₀H₁₇N₃O. Вычислено, %: C 76.17; H 5.43; N 13.32.

Общая методика получения замещенных 2-(ариламино)-2-фурилацетонитрилов (7-9). К раствору 1.1 г (10 ммоль) 5-метил-2-фурфурола (6) в 20 мл EtOH при перемешивании и комнатной температуре прибавляют раствор 0.5 г (10 ммоль) NaCN в 10 мл воды, перемешивают 10 мин, далее прибавляют 0.6 г (10 ммоль) AcOH, перемешивают еще 10 мин и прибавляют раствор 10 ммоль соответствующего амина в 10 мл EtOH. Перемешивание реакционной смеси продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

2-(5-Метил-2-фурил)-2-(4-толуидино)ацетонитрил (7). Выход 75%, т.пл. 91-93°C, R_f 0.57 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.25 (с, 3Н, C₆H₄CH₃); 2.35 (д, 3Н, CH₃-фурил, *J* = 1.0); 5.66 (д, 1Н, CHCN, *J* = 9.5); 6.01 (дк, 1Н, Н-4 фурил, *J* = 3.2, *J* = 1.0); 6.12 (д, 1Н, NH, *J* = 9.5); 6.41 (д, 1Н, Н-3 фурил, *J* = 3.2); 6.67-6.72 (м, 2Н) и 6.93-6.98 (м, 2Н, C₆H₄). Найдено, %: C 74.04; H 6.11; N 12.20. C₁₄H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 74.31; H 6.24; N 12.38.

2-(3,5-Диметиланилино)-2-(5-метил-2-фурил)ацетонитрил (8). Выход 65%, т.пл. 86-87°C, R_f 0.59 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 6Н, 3,3'-CH₃); 2.35 (д, 3Н, CH₃-фурил, *J* = 1.0); 5.65 (д, 1Н, CHCN, *J* = 9.5); 6.01 (дк, 1Н, Н-4 фурил, *J* = 3.2, *J* = 1.0); 6.11 (уш.д, 1Н, NH, *J* = 9.5); 6.36 (с, 1Н, Н-4 C₆H₃); 6.39 (с, 2Н, Н-2,2' C₆H₃); 6.41 (д, 1Н, Н-3 фурил, *J* = 3.2). Найдено, %: C 74.70; H 6.85; N 11.90. C₁₄H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 74.97; H 6.71; N 11.66.

2-(5-Метил-2-фурил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (9). Выход 61%, т.пл. 78-80°C, R_f 0.52 (в). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.35 (д, 3Н, CH₃-фурил, *J* = 1.0); 3.72 (с, 3Н, OCH₃); 5.61 (д, 1Н, CHCN, *J* = 9.7); 5.91 (д, 1Н, NH, *J* = 9.7); 6.01 (дк, 1Н, Н-4 фурил, *J* = 3.2, *J* = 1.0); 6.40 (д, 1Н, Н-3 фурил, *J* = 3.2); 6.70-6.78 (м, 4Н, C₆H₄). Найдено, %: C 69.25; H 6.12; N 11.73. C₁₄H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: C 69.41; H 5.82; N 11.56.

Общая методика получения 1-арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов (10-12). К смеси 8.2 ммоль соответствующего 2-(ариламино)-2-фурилацетонитрила (7-9) в 20 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 при 10-15°C прикапывают 1.3 г (10 ммоль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь 30 мин перемешивают при комнатной температуре, 2 ч при 40-45°C, затем охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, к остатку добавляют 0.7 г (5 ммоль) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (5 ммоль) ТЭБА, 15 мл MeCN и перемешивают при 45-50°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат над $CaCl_2$. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

1-(4-Метилфенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (10). Выход 82%, т.пл. 171-173°C, R_f 0.50 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.33 (д, 3H, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 2.35 (с, 3H, $C_6H_4CH_3$); 2.71-2.89 (м, 4H, CH_2CH_2); 5.95 (дк, 1H, H-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.33 (д, 1H, H-3 фурил, $J = 3.2$); 6.81-6.86 (м, 2H) и 7.10-7.15 (м, 2H, C_6H_4). Найдено, %: C 73.10; H 5.95; N 10.24. $C_{17}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: C 72.84; H 5.75; N 9.99.

1-(3,5-Диметилфенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (11). Выход 62%, т.пл. 70°C, R_f 0.54 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.27 (с, 6H, 3,3'- CH_3); 2.33 (д, 3H, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 2.70-2.89 (м, 4H, CH_2CH_2); 5.96 (дк, 1H, H-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.35 (д, 1H, H-3 фурил, $J = 3.2$); 6.55 (уш.с, 2H, H-2,2' C_6H_3) и 6.91 (уш.с, 1H, H-4 C_6H_3). Найдено, %: C 73.55; H 5.90; N 9.37. $C_{18}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52.

1-(4-Метоксифенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (12). Выход 55%, т.пл. 154-155°C, R_f 0.55 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.34 (д, 3H, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 2.71-2.86 (м, 4H, CH_2CH_2); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 5.96 (дк, 1H, H-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.34 (д, 1H, H-3 фурил, $J = 3.2$); 6.84 (с, 4H, C_6H_4). Найдено, %: C 69.13; H 5.60; N 9.24. $C_{17}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C 68.91; H 5.44; N 9.45.

2-ՀԵՏԵՐԻԼՊԻՐՈԼԻԴԻՆԿԱՐԲՈՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

1-Բենզիլ-2-(1H-3-ինդոլիլ)- և 1-արիլ-2-(5-մեթիլ-2-ֆուրիլ)-5-օքսո-2-պիրոլիդինկարբոնիտրիլների նոր ածանցյալներ սինթեզելու նպատակով մեր կողմից մշակվել է նրանց ստացման մատչելի եղանակ, որը կայանում է համապատասխան 2-ինդոլիլ- և 2-ֆուրիլ-(-ամինոնիտրիլների ածանցյալների ստացման և միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմուլեկուլային ցիկլացման մեջ: Որպես միջֆազային կատալիզատոր օգտագործվել է տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդը (ՏԷԲԱ):

SYNTHESIS OF NEW ANALOGS OF 2-HETERYLPYRROLIDINECARBONITRILES

S. P. GASPARYAN

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: g_sahak@yahoo.com

On the basis of the developed method the synthesis of new analogs of 1-benzyl-2-(1*H*-3-indolyl)- and 1-aryl-2-(5-methyl-2-furyl)-5-oxo-2-pyrrolidinecarbonitrile was carried out, that lies in the synthesis of corresponding derivatives of 2-indolyl- и 2-furyl- α -aminonitrile and intramolecular cyclization under phase transfer catalyzes conditions. As a phase transfer catalyst triethylbenzylammonium chloride (TEBA) was used.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гаспарян С.П.* // Хим. ж. Армении, 2011, №1, т.64, с.117.
- [2] *Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартиросян В. В., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Мартиросян А.О.* // Хим.-фарм.ж., 2012, №6, т. 46, с. 67.
- [3] *Merino P., Anoro S., Merchan F.L., Tejero T.* // *Molecules*, 2000, №5, p.132.
- [4] *Robina I., Moreno-Vargas A.J., Fernandez-Bolanos J.G., Fuentes J., Demange R., Vogel P.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, №11, p. 2555.
- [5] *Moreno-Vargas A.J., Demange R., Fuentes J., Robina I., Vogel P.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, №12, p. 2335.
- [6] *Scapecchi S., Nesi M., Matucci R., Bellucci C., Buccioni M., Dei S., Guandalini L., Manetti D., Martini E., Marucci G., Romanelli M.N., Teodori E., Cirilli R.* // *J. Med. Chem.*, 2008, №51, p. 3905.
- [7] *Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan A., Gasparyan S., Schinazi R.* // *Acta Crystallogr., Sect. E*, 2008, E64, p. 368.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.787

СИНТЕЗ (Z)-4-АРИЛИДЕНГЕКСАГИДРО-1H-ПИРИДО[1,2-a]
ПИРАЗИН-3(2H)-ОНОВ В УСЛОВИЯХ
МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

В. О. ТОПУЗЯН и А. Р. МАНВЕЛЯН

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

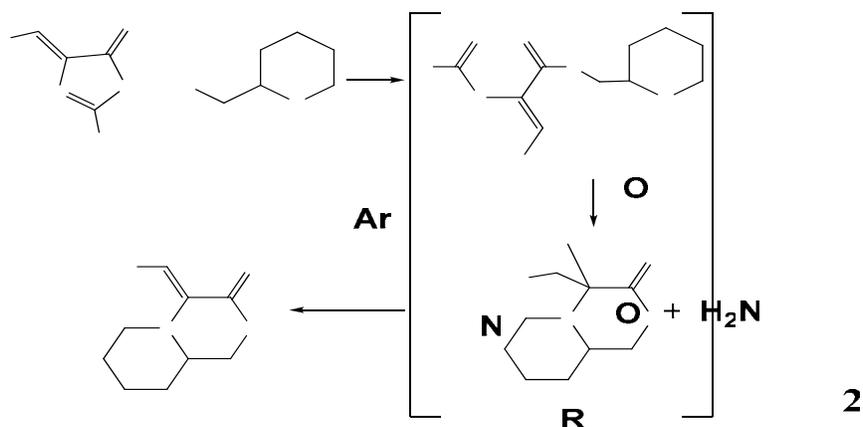
Поступило 20 V 2013

Осуществлен синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-3(2H)-онов взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 2-аминометилпиперидином при микроволновом облучении. Установлено, что наилучшие выходы целевых продуктов получаются при облучении реакционной смеси в 600 Вт в течение 10-15 мин.

Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны, будучи полифункциональными соединениями, представляют интерес в качестве исходных соединений в синтезе различных гетероциклических систем [1-5].

Ранее нами было установлено, что реакция 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолонна (**1a**) с 2-аминометилпиперидином (**2**) в зависимости от природы растворителя и температуры проведения реакции протекает с образованием соединений **3-5** (R=Ar=C₆H₅) [6].



1a-ж: Ar=R=C₆H₅ (**а**); Ar=4-CH₃OC₆H₄ (**б**), R=C₆H₅; Ar=4-(CH₂C₆H₄SO₃)C₆H₄, R=C₆H₅ (**в**); Ar=3,4-CH₂O₂C₆H₃, R=C₆H₅ (**г**);
 Ar= C₆H₅, R=4-(CH₃CONH)C₆H₄ (**д**); Ar=4-ClC₆H₄, R=4-((CH₃)₂CHCH₂O)C₆H₄ (**е**);
 Ar=C₆H₅, R=4-((CH₃)₂CHCH₂O)C₆H₄ (**ж**).
5а-д: Ar= C₆H₅ (**а**); Ar=4-CH₃OC₆H₄ (**б**); Ar=4-(CH₂C₆H₄SO₃)C₆H₄ (**в**);
 Ar=3,4-CH₂O₂C₆H₃ (**г**); Ar=4-ClC₆H₄ (**д**).

Ar Таблица
Зависимость выхода соединения 5а от условий реакции

Опыт 1	Растворитель	Мощность облучения, Вт	Время облучения, мин	Наличие соединений 3-5 в полученной смеси*			Выход соед. 5, % д. 5
				соед. 3а R _f 0.02	соед. 4а R _f 0.2	соед. 5а R _f 0.4	
1	ДМФА	90	8	+	+	-	0
2	ДМФА	90	10	+	+	+	2.6
3	ДМФА	120	20	+	+	+	6.7
4	ДМФА	120	27	+	+	+	48.9
5	ДМФА	360	5	+	+	+	46.4
6	ДМФА	360	6	-	+	+	56.8
7	ДМФА	600	5	+	+	+	31.6
8	ДМФА	600	10	-	+	+	58.4
9	ДМФА	600	15	-	-	+	71.6
10	диглим	600	7.5	-	+	+	23.7
11	диглим	600	10	-	-	+	60.8
12	диглим	600	12.5	-	-	+	68.1

*Обнаружение методом ТСХ: + имеется; - не имеется.

**После обработки опыта.

В настоящей работе осуществлен синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-онов (**5**) взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-окса

золонов с 2-аминометилпиперидином при микроволновом облучении. В качестве модели была исследована реакция оксазолон (1a) с 2-аминометилпиперидином (2) с варьированием мощности и времени микроволнового облучения в различных растворителях. Полученные результаты приведены в таблице. Как видно из таблицы, при микроволновом облучении мощностью в 90 Вт реакционной смеси в ДМФА в течение 8 мин целевой продукт 5a не образуется, при этом полученная смесь, по данным ТСХ, состоит из соединений 3a и 4a (оп.1). Соединение 5a в малых количествах получается при увеличении времени облучения до 10 мин (2.6 % оп.2) или мощности до 120 Вт в течение 20 мин (оп. 3).

Облучение мощностью в 120 Вт в течение 27 мин приводит к ощутимому выходу целевого продукта 5a (оп. 4). Тот же эффект наблюдается при облучении реакционной смеси мощностью в 360 Вт в течение 5 мин (оп. 5). Дальнейшее увеличение мощности и времени облучения приводит к повышению выхода соединения 5a, при этом наилучший выход наблюдается при облучении реакционной смеси в 600 Вт в течение 15 мин. Замена реакционной среды – ДМФА, на диглим (оп. 10-12) при облучении мощностью в 600 Вт также приводит к положительным результатам. При этом, исходя из данных ТСХ, можно заключить, что в среде диглима трехстадийная тандемная реакция завершается уже после 10-минутного облучения (оп. 11), тогда как в среде ДМФА облучение в тех же условиях приводит к образованию смеси, состоящей из продуктов второй и третьей стадий той же тандемной реакции. Однако выход полученного в среде диглима соединения 5a сравнительно низкий, что, очевидно, связано с обработкой реакционной смеси при выделении целевого продукта. Исходя из вышеизложенного с целью синтеза новых производных пиридопиразинов 5 реакцию проводили в среде ДМФА при облучении мощностью в 600 Вт в течение 10-15 мин.

Нами также исследована возможность синтеза соединения 5a двухстадийной тандемной реакцией исходя из амида 3. Установлено, что целевой продукт 5a получается с выходом 75% при микроволновом облучении раствора 3 в ДМФА мощностью в 600 Вт в течение 10 мин. Следует отметить, что ранее соединение 5a из оксазолон 1a или амида 3 в среде ДМФА нами было получено с 70-75% выходом кипячением реакционной смеси в течение 1.5-2 ч [6].

Согласно данным ЯМР спектра NOESY, соединение 5b имеет Z-конфигурацию. В спектре наблюдается NOE между протонами o-положения бензольного кольца и одним из протонов NCH₂-группы пиперидинового кольца, тогда как протон двойной связи не имеет NOE с этой группой. В пользу Z-конфигурации синтезированных соединений 5a-в свидетельствует также факт идентичности данных РСА и ЯМР ¹H спектра соединения 5a с данными, приведенными в работе [6].

Отметим, что исходные вещества, ненасыщенные 5(4H)-оксазолон, тоже имеют Z-конфигурацию [7]. В связи с этим можно заключить, что трехстадийный тандемный синтез гетероцикла **5** протекает с сохранением конфигурации экзоциклической двойной связи.

Таким образом, нами предложен новый способ синтеза (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-онов с микроволновым иницированием реакции.

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-метанол (10:1), проявитель – пары йода и УФ-лучи. Микроволновое облучение осуществлено в бытовой микроволновой печи.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолон получены согласно методу [7]. Синтез соединений **3a** и **4a** описан в работе [6].

Синтез соединения 5a. А. Смесь 0.2 г (0.0008 моля) 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (**1a**) и 0.1 мл (0.0008 моля) 2-аминометилпиперидина (**2**) в 1 мл ДМФА (или в диглиме) облучают при 90–600 Вт 8–15 мин в микроволновой печи. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20 мл воды. Образовавшуюся твердую массу отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученную смесь обрабатывают кипящим этилацетатом, отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученные выходы приведены в таблице.

Б. Раствор 0.2 г (0.00055 моля) соединения **3a** в 1 мл ДМФА облучают при 600 Вт 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20 мл воды. Образовавшуюся твердую массу отфильтровывают и сушат на воздухе. Очистку проводят согласно методу А. Выход 0.1 г (75%). Физико-химические данные идентичны веществу, полученному методом А.

Аналогично методу А были синтезированы пиридопиразины **5б-д**.

(Z)-4-Бензилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-он (5a), полученный из оксазолонов **1a**, **д**, **ж** и **3a**, имеет следующие физико-химические характеристики: т.пл. 235–238°C. R_f 0.4. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3170, 1665. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.32–1.86 (м, 6H, CH_2), 2.46 и 2.39 (м, 2H, NCH_2), 3.11–3.23 (м, 2H, NCH_2), 3.32 (д.т, 1H, CH, $J_1=12.5$, $J_2=3.5$), 6.40 (с, 1H, C=CH), 7.08–7.44 (м, 5H, C_6H_5), 7.90 (ш.с., 1H, NH). Найдено, %: C 74.16; H 7.54; N 11.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 74.39; H 7.49; N 11.57.

(Z)-4-(4-Метоксибензилиден)гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-он (5б). Выход 48.4%, т.пл. 212–215°C. R_f 0.32. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3153, 1664. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.34–1.49, 1.52–1.66 и 1.67–1.83 (м, 2H, CH_2); 2.44 (ддд, 1H, $J_1=12.4$, $J_2=10.1$, $J_3=3.3$, NCH_2); 2.90–2.99 (м, 1H, NCH); 3.11 (ддд, 1H, $J_1=12.4$,

$J_2 = 5.2$, $J_3 = 3.3$, NCH₂); 3.18-3.33 (м, 2H, NCH₂); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.41 (с, 1H, =CH); 6.77-6.83 и 7.40-7.45 (м, 2H, C₆H₄); 7.80 (уш. д, 1H, J = 4.5).

(Z)-4-((3-Оксодигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-4(6H,7H,8H,9H,9aH)-илиден)метил)фенил-4-метилбензенсулфонат (5в). Выход 10%, т.пл. 173-175°C. R_f 0.4. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3175, 1673. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.29-1.59 (м, 4H) и 1.66-1.85 (м, 2H, CH₂); 2.47 (с, 3H, CH₃); 2.87-2.98 (м, 2H) и 3.09-3.23 (м, 3H, NCH₂ и NCH); 6.34 (с, 1H, =CH); 6.84-6.90 (м, 2H) и 7.64-7.69 (м, 2H, C₆H₄); 7.33-7.43 (м, 4H, C₆H₄); 7.93 (уш с, 1H, NH).

(Z)-4-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-3(2H)-он (5г). Выход 55%, т.пл. 214-217°C. R_f 0.4. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3166, 1659. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д, Гц: 1.38-1.50, 1.54-1.67 и 1.69-1.85 (м, 2H, CH₂); 2.46 (ддд, 1H, J₁ = 12.4, J₂ = 9.5, J₃ = 4.0, NCH₂); 2.90-3.00 (м, 1H, NCH); 3.11 (ддд, 1H, J₁ = 12.4, J₂ = 5.2, J₃ = 3.4, NCH₂); 3.17-3.34 (м, 2H, NCH₂); 5.93-5.97 (м, 2H, OCH₂); 6.38 (с, 1H, =CH); 6.72 (д, 1H, J = 8.1, =CH); 6.92 (дд, 1H, J₁ = 8.1, J₂ = 1.4, =CH); 7.12 (д, 1H, J = 1.4, =CH); 7.84 (уш. д, 1H, J = 4.6, NH).

(Z)-4-(4-Хлорбензилиден)гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-3(2H)-он (5д). Выход 50%, т.пл. 204-207°C. R_f 0.3. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3157, 1667. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33-1.50, 1.51-1.65 и 1.66-1.87 (м, 2H, CH₂); 2.42-2.53 (м, 1H, NCH₂); 2.90-3.00 (м, 1H, NCH); 3.13-3.30 (м, 2H, NCH₂); 3.22-3.31 (м, 1H, NCH₂); 6.36 (с, 1H, =CH); 7.20-7.27 и 7.40-7.46 (м, 2H, C₆H₄); 7.95 (м, 1H, NH).

(Z)-4-ԱՐԻԼԻԴԵՆՀԵՔՍԱՀԻԴՐՈ-1H-ՊԻՐԻԴՈ[1,2-а]ՊԻՐԱԶԻՆ-3(2H)-ՕՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ՄԻԿՐՈԱԼԻԲՍՅԻՆ ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ ՊՅՄՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Վ.Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Ա.Ռ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ

Հետազոտվել է (Z)-4-արիլիդենհեքսահիդրո-1H-պիրիդո[1,2-а]պիրազին-3(2H)-օնների սինթեզի հնարավորությունը համապատասխան չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և 2-ամինոմեթիլպիպերիդինի փոխազդեցությամբ միկրոալիքային ճառագայթման պայմաններում: Այդ նպատակով փոփոխվել է ինչպես ռեակցիոն խառնուրդի միջավայրը, այնպես էլ ճառագայթման հզորությունը և տևողությունը: Լավագույն արդյունքները ստացվել են ռեակցիոն խառնուրդը 10-15 րոպեների ընթացքում 600 Վտ հզորությամբ միկրոալիքային ճառագայթման դեպքում: NOESY մեթոդով 4-ֆենիլիդենհեքսահիդրո[1,2-а]պիրազին-3(2H)-օնների ՄՄՌ սպեկտրի հետազոտության արդյունքում հաստատվել է, որ չհագեցած (Z)-5(4H)-օքսազոլոնից նպատակային արդյունքի ձևավորման եռաստիճան տանդեմային ռեակցիան ընթանում է կրկնակի կապի կոնֆիգուրացիայի պահպանմամբ:

SYNTHESIS OF (Z)-4-ARYLIDENEHEXAHYDRO-1H-PYRIDO [1,2-a]PYRAZIN-3(2H)-ONES BY MICROWAVE IRRADIATION

V. O. TOPUZYAN and A. R. MANVELYAN

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: vtop@web.am

The possibility of synthesis of (Z)-4-arylidenhexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-3(2H)-ones by the reaction of the corresponding unsaturated 5(4H)-oxazolones with 2-aminomethylpiperidine by microwave irradiation was studied. For this purpose both the reaction mixture environment, the power and the time of radiation were varied. It was found that the best results of the target products are obtained in the case of irradiation of the reaction mixture at 600 watt for 10-15 min. The study of NMR spectrum of 4-phenylidenhexahydro[1,2-a]pyrazin-3(2H)-one by NOESY has revealed that the three-stage tandem reaction of the target product formation from the corresponding unsaturated (Z)-5(4H)-oxazolone proceeds with retention of configuration of the double bond.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Gelmi M.L., Clerici F., Melis A.* // Tetrahedron, 1997, v. 53, 15, p. 1843.
- [2] *Bratusek U., Hvala A., Stanovnik B.* // J. Heterocyclic Chem., 1998, v. 35, p. 1281.
- [3] *Чебанов В.А., Десенко С.М., Кузьменко С.А., Боровской В.А., Мусатов В.И., Садчикова Ю.В.* // Известия РАН, Сер. химическая, 2004, 112, с. 2730.
- [4] *Zhuang Q., Li C., Tu S., Cao L., Zhou D., Shao Q., Guo C.* // J. Heterocyclic Chem., 2008, v. 45, p. 1299.
- [5] *Топузян В.О., Казанджян М.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // ЖОрХ, 2009, т. 45, 12, с. 227.
- [6] *Топузян В.О., Манвелян А.Р., Григорян В.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // ЖОрХ, 2013, т. 49, 16, с. 901.
- [7] *Манвелян А.Р.* // Хим.ж.Армении, 2013, т. 66, 12, с. 310.

рол, циантранилипрол, диметилан, изолан, тебуфенпирад, толфенпирад, ацетопрол, этипрол, фипронил, пираклофос, пирафлупрол, пирипрол, пиролан, ризазол, ванилипрол), гербицидов (азимсульфурон, галосульфурон, пиразосульфурон, метазахлор, пироксасульфен, дифензокват) и акарицидов (циенопирафен, фенпироксимат, пифлубумид, тебуфенпирад). Арсенал пестицидов ряда 1,3,4-оксадиазола намного ограничен. Среди них могут быть отмечены только оксадиазолоновые гербициды (оксадиаргил, оксадиазон димефурон, метазол,) и инсектицид метоксадиазон.

Учитывая привыкание вредных организмов к применяемым химическим средствам защиты растений, исследования по поиску новых пестицидов и регуляторов роста растений среди производных тиазола [3-11], оксадиазола [12-23] и пиразола [24-31] продолжаются. Вместе с тем, в литературе практически отсутствуют данные о производных неконденсированных бигетероциклических систем с сочетанием в молекулах двух отмеченных гетероциклов, по отношению к которым резистентность отсутствует. Помимо этого, полученные соединения могут быть наделены новыми полезными свойствами.

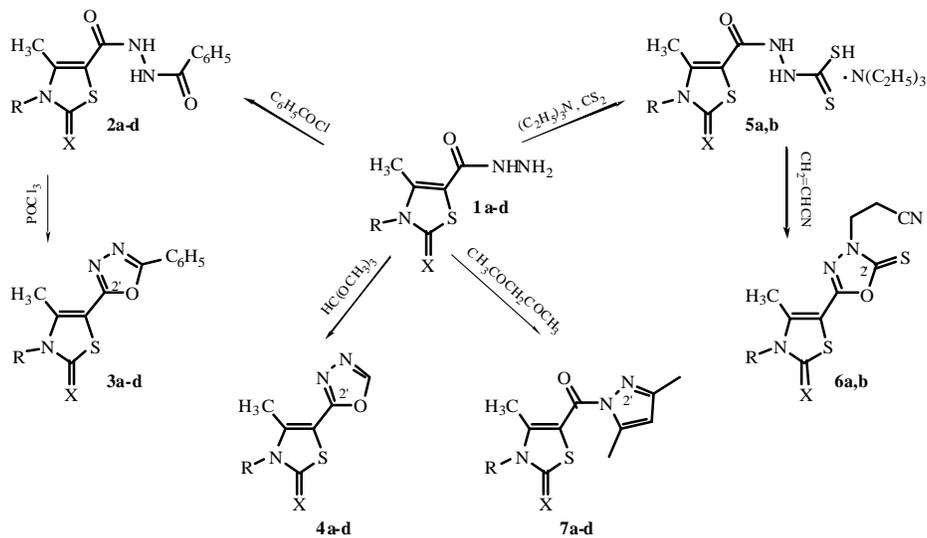
Ранее нами были синтезированы новые гетероциклические системы, сочетающие в молекулах тиазольное кольцо с 1,3,4-тиадиазольным [32-35], 1,2,4-триазольным [36] и 1,3,4-оксадиазольным [32,34,37] циклами, которые проявляют как отдельно выраженное ростстимулирующее действие, так и в сочетании с фунгицидной активностью [36].

Целью настоящего исследования явилась разработка доступных методов синтеза новых производных неконденсированных бигетероциклических систем, в молекулах которых тиазольное кольцо непосредственно связано с пиразольным или 1,3,4-оксадиазольным циклами, изучение их физиологических свойств и сравнение со свойствами синтезированных ранее бигетероциклических систем.

В качестве исходных соединений применялись гидразиды 2-тиоксо- (**1a,b**) или 2-арилиминозамещенных (**1c,d**) 2,3-дигидротиазол-5-карбоновых кислот. Их кипячением с бензоилхлоридом в среде диоксана получены соответствующие бензоилгидразиды **2**, гетероциклизация которых приводит к образованию 5-фенил-1,3,4-оксадиазолилтиазолов (**3**). Реакцией исходных гидразидов **1** с триметилортоформиатом синтезированы сходные с **3** производные оксадиазола **4**, не имеющие заместителей во втором положении. Взаимодействием тех же гидразидов **1** с триэтиламином и сероуглеродом синтезированы триэтиламмониевые соли 2-замещенных 2,3-дигидротиазол-5-карбонилгидразинкарбодитионовых кислот (**5**), которые с акрилонитрилом образуют соответствующие 4-N-цианэтилпроизводные (**6**). (3,5-Диметилпиразол-1-ил)-(2-замещенные-2,3-дигид

ротиазол-5-ил)-метаноны (**7**) получены взаимодействием гидразидов **1** с ацетилацетоном в ледяной уксусной кислоте при 20°C.

Схема



R=CH₃, X=S (a); R=C₂H₅, X=S (b); R=CH₃, X=C₆H₅SO₂N (c); R=CH₃, X=*p*-CH₃-C₆H₄SO₂N (d)

Предварительный биологический скрининг показал, что полученные бициклические соединения не обладают заметным фунгицидным действием, однако проявляют ростстимулирующую активность в интервале 56-95% по сравнению с гетероауксином. Аналогичной активностью (60-98%) обладают также полученные ранее 1,3,4-оксадиазолилтиазолы и похожие по строению 1,3,4-тиадиазолил- и 1,2,4-триазолилтиазолы [32-37]. Последние проявляют также высокую фунгицидную активность. Эти данные свидетельствуют о том, что синтезированные новые гетероциклические системы с сочетанием в молекулах тиазольного кольца с 1,3,4-тиадиазольным, 1,3,4-оксадиазольным, 1,2,4-триазольным и пиразольным циклами перспективны в плане поиска новых регуляторов роста растений и фунгицидов.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР сняты на приборе “Mercury-300” в чистом ДМСО-d₆ или в растворе ДМСО-d₆ + CCl₄ (1:3). ТСХ проведено на пластинках “Silufol UV-254”, элюент – ацетон-гексан (1:1). Исходные гидразиды получены по методикам, приведенным в [37,38].

Синтез соединений 2a-d. К раствору 0.01 моля гидразида **1** в 20 мл диоксана при 0°C при перемешивании прикапывают 0.01 моля бензоилхлорида и кипятят 4 ч при 100°C. Диоксан отгоняют при низком давлении, остаток обрабатывают водой, фильтруют и перекристаллизовывают из этанола.

1-(3,4-Диметил-2-тиоксо-2,3-дигидротиазол-5-ил)-2-бензоилгидразин (2a). Выход 90%, т.пл. 232-234°C. Найдено, %: N 13.33; S 20.60. $C_{13}H_{13}N_3O_2S_2$. Вычислено, %: N 13.67; S 20.86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.65 (с, 3H, 4-CH₃); 3.69 (с, 3H, 3-NCH₃); 7.40-7.98 (м, 5H, C₆H₅); 10.12 и 10.40 (ш.с, по 1H, NHNH).

1-(3-Этил-4-метил-2-тиоксо-2,3-дигидротиазол-5-ил)-2-бензоилгидразин (2b). Выход 89%, т.пл. 218-220°C. Найдено, %: N 12.79; S 19.62. $C_{14}H_{15}N_3O_2S_2$. Вычислено, %: N 13.07; S 19.95. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.34 (т, 3H, J=7.0, NCH₂CH₃); 2.69 (с, 3H, 4-CH₃); 4.29 (к, 2H, J=7.0, NCH₂CH₃); 7.40-7.98 (м, 5H, C₆H₅); 10.04 и 10.35 (ш.с, по 1H, NHNH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.20 (NCH₂CH₃); 13.96 (4-CH₃); 41.83 (NCH₂CH₃); 113.05 (C-5); 127.43, 127.74, 131.04, 132.23 (Ar); 143.99 (C-4); 158.97 (C=O); 165.18 (C=O); 185.65 (C=S).

1-(2-Фенилсульфонилимино-3,4-диметил-2,3-дигидротиазол-5-ил)-2-бензоилгидразин (2c). Выход 89%, т.пл. 193-195°C. Найдено, %: N 12.77; S 14.61. $C_{19}H_{18}N_4O_4S_2$. Вычислено, %: N 13.01; S 14.90. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.58 (с, 3H, 4-CH₃); 3.48 (с, 3H, 3-NCH₃); 7.35-7.92 [м, 10H, (C₆H₅)₂]; 10.22 и 10.46 (с, по 1H, NHNH).

1-(2-р-Толилсульфонилимино-3,4-диметил-2,3-дигидротиазол-5-ил)-2-бензоилгидразин (2d). Выход 76%, т.пл. 232-234°C. Найдено, %: N 12.29; S 14.19. $C_{20}H_{20}N_4O_4S_2$. Вычислено, %: N 12.60; S 14.43. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, CH₃-толил); 2.55 (с, 3H, 4-CH₃); 3.45 (с, 3H, 3-NCH₃); 7.35-7.95 (м, 9H, C₆H₅ и C₆H₄); 10.25 и 10.50 (с, по 1H, NHNH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.22 (4-CH₃); 20.91 (CH₃-толил); 32.76 (3-NCH₃); 108.36 (C-5); 125.96, 126.00, 127.40, 128.45, 128.49, 129.42, 131.92, 132.26, 138.80, 142.68 (2Ar); 142.18 (C-4); 160.06 (C=O); 164.74 (C=O); 165.66 (C-2).

Синтез соединений 3a-d. Раствор 0.01 моля соединения **2** в 15 мл POCl₃ кипятят 4 ч при температуре 100-120°C. Удаляют POCl₃, к остатку добавляют холодную воду, нейтрализуют 20% раствором NH₄OH, фильтруют и перекристаллизуют из этанола.

2-Тиоксо-3,4-диметил-5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (3a). Выход 80%, т.пл. 188-190°C. Найдено, %: N 12.29; S 14.19. $C_{13}H_{11}N_3OS_2$. Вычислено, %: N 14.52; S 22.16. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.75 (с, 3H, 4-CH₃); 3.70 (с, 3H, 3-NCH₃); 7.58-8.07 (м, 5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.77 (4-CH₃); 34.71 (3-NCH₃); 102.57 (C-5); 122.77, 126.60, 129.38, 132.10 (Ar); 145.05 (C-4); 157.55 (C-2'); 163.20 (C-5'); 186.24 (C=S).

2-Тиоксо-3-этил-4-метил-5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (3b). Выход 85%, т.пл. 169-171°C. Найдено, %: N 13.58; S 20.77. $C_{14}H_{13}N_3OS_2$. Вычислено, %: N 13.85; S 21.14. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.35 (т, 3H, J=7.0, NCH₂CH₃); 2.72 (с, 3H, 4-CH₃); 4.28 (к, 2H, J=7.0, NCH₂CH₃); 7.58-8.07 (м, 5H, C₆H₅).

2-Фенилсульфонилимино-3,4-диметил-5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (3c). Выход 73%, т.пл. 266-268°C. Найдено, %: N 13.22; S

15.23. $C_{19}H_{16}N_4O_3S_2$. Вычислено, %: N 13.58; S 15.55. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.68 (с, 3H, 4- CH_3); 3.60 (с, 3H, 3- NCH_3); 7.33-8.10 [м, 10H, $(C_6H_5)_2$].

2-*p*-Толилсульфонилимино-3,4-диметил-5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (3d). Выход 78%, т.пл. 258-260°C. Найдено, %: N 12.82; S 14.77. $C_{20}H_{18}N_4O_3S_2$. Вычислено, %: N 13.14; S 15.04. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, CH_3 -толил); 2.68 (с, 3H, 4- CH_3); 3.60 (с, 3H, 3- NCH_3); 7.33-8.10 (м, 9H, C_6H_5 и C_6H_4).

Синтез соединений 4a-d. Смесь 0.01 *моля* гидразида **1** и 20 *мл* свежеперегнанного триметилортоформиата кипятят 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют, осадок промывают эфиром и перекристаллизовывают из 50% этанола.

2-Тиоксо-3,4-диметил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (4a). Выход 80%, т.пл. 188-190°C. Найдено, %: N 19.38; S 29.75. $C_7H_7N_3OS_2$. Вычислено, %: N 19.70; S 30.07. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.75 (с, 3H, 4- CH_3); 3.75 (с, 3H, 3- NCH_3); 9.28 (с, 1H, SH).

2-Тиоксо-3-этил-4-метил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (4b). Выход 67%, т.пл. 122-124°C. Найдено, %: N 18.12; S 27.85. $C_8H_9N_3OS_2$. Вычислено, %: N 18.49; S 28.21. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., *Гц*: 1.35 (т, 3H, $J=7.0$, NCH_2CH_3); 2.75 (с, 3H, 4- CH_3); 4.30 (к, 2H, $J=7.0$, NCH_2CH_3); 9.36 (с, 1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.12 (NCH_2CH_3); 14.21 (4- CH_3); 42.68 (NCH_2CH_3); 102.89 (C-5); 144.43 (C-4); 153.65 (C-5'); 157.24 (C-2'); 185.91 (C=S).

2-Фенилсульфонилимино-3,4-диметил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (4c). Выход 80%, т.пл. 215-217°C. Найдено, %: N 16.32; S 18.71. $C_{13}H_{12}N_4O_3S_2$. Вычислено, %: N 16.66; S 19.06. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.68 (с, 3H, 4- CH_3); 3.56 (с, 3H, 3- NCH_3); 7.44-7.93 (м, 5H, C_6H_5); 9.09 (с, 1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.29 (4- CH_3); 33.18 (3- NCH_3); 99.23 (C-5); 125.84, 128.98, 132.44, 141.38 (Ar); 141.33 (C-4); 153.53 (C-5'); 157.94 (C-2'); 165.03 (C-2).

2-*p*-Толилсульфонилимино-3,4-диметил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазол (4d). Выход 68%, т.пл. 172-174°C. Найдено, %: N 15.62; S 17.93. $C_{14}H_{14}N_4O_3S_2$. Вычислено, %: N 15.99; S 18.30. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, CH_3 -толил); 2.69 (с, 3H, 4- CH_3); 3.55 (с, 3H, 3- NCH_3); 7.34-7.90 (м, 4H, C_6H_4); 9.10 (с, 1H, SH).

Синтез соединений 5a,b. К раствору 0.01 *моля* гидразида **1** в 15 *мл* абсолютного бензола при 0°C и перемешивании прикапывают 1.7 *мл* (0.013 *моля*) триэтиламина, затем 0.77 *мл* (0.013 *моля*) CS_2 . Смесь выдерживают при 20 °C 24 ч, осадок фильтруют и промывают гексаном.

Триэтиламонийная соль 2-(3,4-диметил-2-тиоксо-2,3-дигидротиазол-5-карбонил)-гидразинкарбодитионовой кислоты (5a). Выход 95%, т.пл. 126-128°C. Найдено, %: S 33.33. $C_{13}H_{24}N_4OS_4$. Вычислено, %: S 33.70. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., *Гц*: 1.28 [уш.т., 9H, $J=6.8$, $N(CH_2CH_3)_3$]; 2.70 (с, 3H, 4- CH_3); 3.35 [уш.м, 6H,

м.д.: 2.25 (с, 3H, 3'-CH₃); 2.55 (с, 3H, 5'-CH₃); 2.69 (с, 3H, 4-CH₃); 3.52 (с, 3H, 3-NCH₃); 6.25 (с, 1H, CH); 7.40-7.91 (м, 5H, C₆H₅).

(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-(2-р-толилсульфонилимино-3,4-диметил-2,3-дигидроthiazol-5-ил)-метанон (7d). Выход 85%, т.пл. 213-215°C. Найдено, %: N 13.51; S 15.46. C₁₈H₂₀N₄O₃S₂. Вычислено, %: N 13.85; S 15.85. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, 3'-CH₃); 2.38 (с, 3H, CH₃-толил); 2.52 (с, 3H, 5'-CH₃); 2.68 (с, 3H, 4-CH₃); 3.50 (с, 3H, 3-CH₃); 6.28 (с, 1H, CH); 7.33-7.80 (м, 4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.36 (3'-CH₃); 13.95 (4-CH₃); 14.26 (5'-CH₃); 20.87 (CH₃-толил); 32.34 (3-CH₃); 106.15 (C-5); 111.67 (C-4'); 126.20, 129.31, 138.56, 144.22 (Ar); 142.61 (C-4); 150.65 (C-5'); 151.23 (C-3'); 158.93 (C=O); 167.63 (C-2).

**ՆՈՐ ԶԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ԲԻԶԵՏԵՐՈՑԻՎԼԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ 2-ԹԻՕՔՍՈ- ԵՎ 2-ԱՐԻԼՍՈՒԼՖՈՆԻԼԻՄԻՆՈԹԻԱԶՈՒԼ-5
ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՀԻՂՏԱԶԻՂՆԵՐԻ ՀԻՄՔԻ ՎՐԱ**

**Վ. Ա. ԷԼԻԱԶՅԱՆ, Ռ. Ս. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Վ. Ա. ՊԻՎԱԶՅԱՆ,
Է. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ և Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ**

Ելնելով 2-թիօքսո- և 2-արիլսուլֆոնիլիմինոթիազոլ-5-կարբոնաթթուների հիդրազիդներից սինթեզվել են նոր չկոնդենսված բիհետերոցիկլիկ համակարգերի ածանցյալները մոլեկուլներում թիազոլի օղակի և 1,3,4-օքսադիազոլային և պիրազոլային ցիկլերի համադրությամբ: Ստացված 2-թիօքսո- և 2-արիլսուլֆոնիլիմինոթիազոլիլ-1,3,4-օքսադիազոլները, դրանց 5-ֆենիլ- և 3-ցիանթիազոլադանցյալները, ինչպես նաև (պիրազոլ-1-իլ)-(թիազոլ-5-իլ)-մեթանոնները նախնական կենսաբանական հետազոտությունների ժամանակ ցուցաբերում են արտահայտված աճախթանիչ ազդեցություն բույսերի վրա:

**SYNTHESIS OF NEW NONFUSED BIHETEROCYCLIC SYSTEMS
DERIVATIVES ON THE BASIS OF 2-THIOXO- AND 2-ARYLSULFONYL-
IMINO-THIAZOLE-5 CARBOXYLIC ACIDS HYDRAZIDES**

**K. A. ELIAZIAN¹, R. S. HAKOBYAN¹, V. A. PIVAZYAN¹,
E. A. GHAZARYAN¹ and A. P. YENGOYAN^{1,2}**

¹National Agrarian University of Armenia
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

²SEI HVE Russian-Armenian (Slavonic) University
123, H.Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
Fax: (+37410) 567079; E-mail: ayengoyan@mail.ru

On the basis of 2-thioxo- and 2-arylsulfonylimino-3,4-dialkyl-2,3-dihydrothiazole-5-carboxylic acids hydrazides the derivatives of new nonfused biheterocyclic systems with the combination of thiazole ring with [1,3,4]-oxadiazole and pyrazole cycles in the molecules are synthesized. The obtained 2-thioxo- and 2-arylsulfonyliminothiazolyl-[1,3,4]-oxadiazols, their 5phenyl- and 3-cyanoethyl derivatives as well as (pyrazol-1-yl)-(thiazol-5-yl)-methanones at preliminary biological screening showed the expressed stimulant action on plants growth.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая Волна, Изд. С.Б.Дивов, 2002, в 2-х томах.
- [2] См. пестициды на сайте http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html
- [3] *Kumar R.V., Kotha V.S.R., Kumar S.* // J. Heterocycl. Chem., 2005, v.42, p.1191.
- [4] *Manju S.L., Devi S.K.S., Rajasekharan K.N.* // J. Heterocycl. Chem., 2009, v.46, p.455.
- [5] *El-Aasar N.K., Saied K.F.* // J. Heterocycl. Chem., 2008, v.45, p.645.
- [6] *Dayan F.E., Vincent A.C., Romagni J.G., Allen S.N., Duke S.O., Duke M.V., Bowling J.J., Zjawiony J.K.* // J. Agric. Food Chem., 2000, v.48, p.3689.
- [7] *Wang Q., Li H., Li Y., Huang R.* // J. Agric. Food Chem., 2004, v.52, p.1918.
- [8] *Sanemitsu Y., Kawamura Sh., Satoh J., Katayama T., Hashimoto Sh.* // J. Pestic. Sci., 2006, v.31, p.305.
- [9] *Mori M., Takag, M., Noritake Ch., Kagabu Sh.* // J. Pestic. Sci., 2008, v.33, p.357.
- [10] *Kayagil I., Demirayak S.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem., 2009, v.184, p.2197.
- [11] *Tingting W., Guifang B., Xin Z., Qin Z., Yu H., Xue Q., Hong D., Wenke M., Wu Fang S.* // J. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, v.20, p.3348.
- [12] *Chen H., Li Zh., Han Y.* // J. Agric. Food Chem., 2000, v.48, p.5312.
- [13] *Fang Liu, Xiao-Qiong Luo, Bao-An Song, Pinaki S. Bhadury, Song Yang, Lin-Hong Jin, Wei Xue, De-Yu Hu.* // Bioorg. Med. Chem., 2008, v.16, p.3632.
- [14] *Husain A., Ajmal M.* // Acta Pharm., 2009, v.59, p.223.
- [15] *Li-Li Jiang, Ying Tan, Xiao-Lei Zhu, Zhi-Fang Wang, Yang Zuo, Qiong Chen, Zhen Xi, Guang-Fu Yang* // J. Agric. Food Chem., 2010, v.58, p.2643.
- [16] *Macaev F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S., Boldescu V., Rusu Gh., Shvets N., Dimoglo, A., Geronikaki A., Reynolds R.* // Bioorg. Med. Chem., 2011, v.19, p.6792.
- [17] *Padmavathi V., Reddy S.N., Reddy G.D., Venkatesh B.Ch., Padmaja A.* // J. Heterocycl. Chem., 2011, v.48, p.1197.
- [18] *Xia-Juan Zou, Lu-Hua Lai, Gui-Yu Jin, Zu-Xing Zhang.* // J. Agric. Food Chem., 2002, v.50, p.3757.
- [19] *Zarghi A., Hamedi S., Tootooni F., Amini B., Sharifi B., Faizi M., Tabatabai S., Shafiee A.* // Sci. Pharm., 2008, v.76, p.185.
- [20] *Pattan S.R., Rabara P.A., Pattan J.S., Bukitagar A.A., Wakale V.S., Musmade D.S.* // Ind. J. Chem., 2009, v.48B, p.1453.
- [21] *Almasirad A., Shafiee A., Abdollahi M., Noeparast A., Shahrokhinejad N., Vousooghi N., Tabatabai S., Abbas R.* // Med. Chem. Res., 2011, v.20, p.435.
- [22] *Dash S., Ashok B., Singh J., Maiti B., Maity T.* // Med. Chem. Res., 2010, v.20, p.1206
- [23] *Tajik H., Dadras A. J.* // Pest. Sci., 2011, v.36, p.27.
- [24] *Vicentini Ch.B., Romagnoli C., Andreotti E., Mares D.* // J. Agric. Food Chem., 2007, v.55, p.10331.
- [25] *Guiping Ouyang, Xue-Jian Cai, Zhuo Chen, Bao-An Song, Pinaki S. Bhadury, Song Yang, Lin-Hong Jin, Wei Xue, De-Yu Hu and Song Zeng* // J. Agric. Food Chem., 2008, v.56, p.10160.
- [26] *Yan Li, Hong-Quan Zhang, Jie Liu, Xiang-Ping Yang, and Zhao-Jie Liu* // J. Agric. Food Chem., 2006, 54, p.3636.
- [27] *Wei-Min Liu, You-Quan Zhu, Yi-Feng Wang, Bin Liu, Xiao-Mao Zou, Hua-Zheng Yang* // J. Heterocycl. Chem., 2007, v.44, p. 967.
- [28] *Jun-Fei Li, You-Quan Zhu, Xin Wang, Hua-Zheng Yang* // J. Heterocycl. Chem., 2007, v.44, p.749.

- [29] *Siddall Th.L., Ouse D.G., Benko Z.L., Garvin G.M., Jackson J.L., McQuiston J.M., Ricks M.J., Thibault Th.D., Turner J.A., VanHeertum J.C., Weimer M.R.* // *Pest Manag. Sci.*, 2002, v.58, p.1175.
- [30] *Culbreath A.K., Brenneman T.B., Kemerait R.C. Jr, Hammes G.G.* // *Pest Manag. Sci.*, v.65, p.66.
- [31] *Ohno R., Watanabe A., Nagaoka M., T.Ueda, Sakurai H., Hori M., Hirai K.* // *J. Pestic. Sci.*, 2004, v. 29, p.96.
- [32] *Князян А.М., Елизаян К.А., Пивазян В.А., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P.* // *Heterocycl. Commun.*, 2012, v.18, p.103.
- [33] *Князян А.М., Елизаян К.А., Пивазян В.А., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P.* // *J. Heterocyc. Chem.*, in press.
- [34] *Елизаян К.А., Накобуян Р.С., Пивазян В.А., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P.* // *Heterocycl. Commun.*, 2013, v.19, p.121.
- [35] *Элизаян К.А., Акопян Р.С., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П.* // *Хим. ж. Армении*, 2013, т.66, №1, с.90.
- [36] *Князян А.М.* // *Хим. ж. Армении*, 2012, т.65, №1, с. 94.
- [37] *Елизаян К.А., Накобуян Р.С., Пивазян В.А., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P.* // *Heterocycl. Commun.*, 2013, т. 19, 14, с. 225.
- [38] *Довлатян В.В., Элизаян К.А., Пивазян В.А., Енгоян А.П.* // *ХГС*, 2003, т.39, с.1409; [*Chem. Heterocycl. Comp.*, 2003, v.39, p.1238].

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ, КОН-
ДЕНСИРОВАННЫХ С ТЕТРАГИДРОПИРАНОВЫМ
ИЛИ ЦИКЛОГЕКСАНОВЫМ ЦИКЛОМ

Ս. Ս. ԴԱՏՅԱՆ

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: shdashyan@gmail.com

Поступило 15 VII 2013

Разработан метод синтеза новых представителей 9-замещенных пирано[4'',3'':4',5']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-онов и пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8-онов. Взаимодействием конденсированных 4-цианпиридинтионов с амидами хлоруксусной кислоты получены продукты S-алкилирования, которые циклизованы в производные тиенопиримидинов. Наличие реакционноспособных NH₂ и CONH групп позволило получить конденсированные тиено[3,2-*d*]пиримидины.

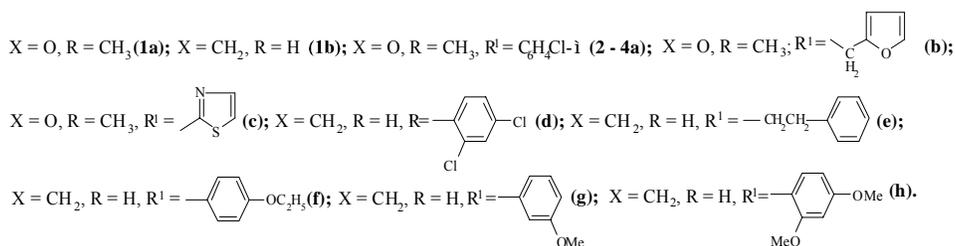
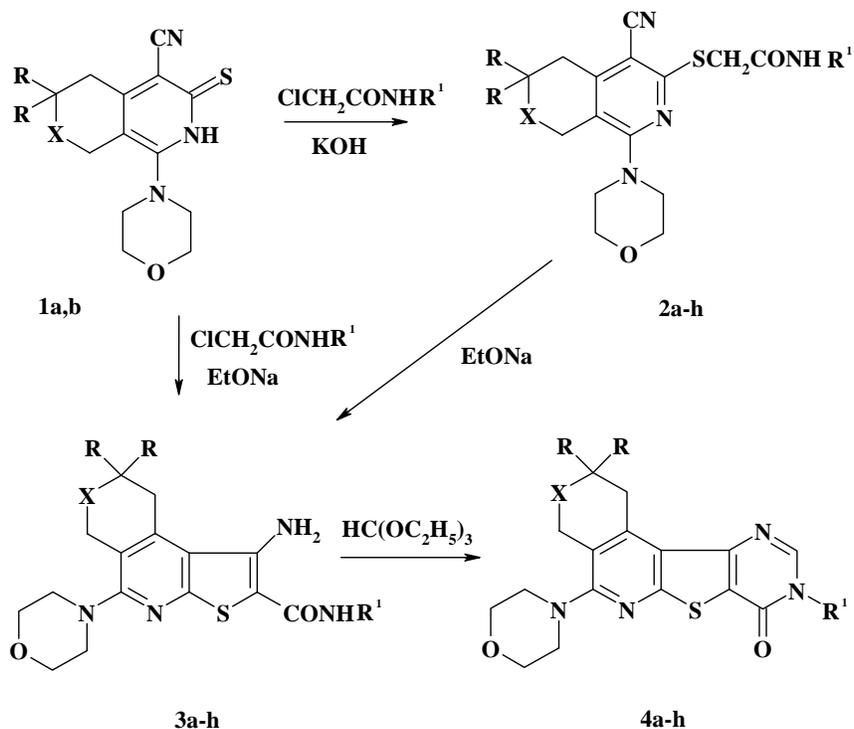
Библ. ссылок 5.

Производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов с различными функциональными группами представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1-3]. В связи с этим в настоящем исследовании продолжены работы по синтезу 9-замещенных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов.

Взаимодействием 4-цианпиридинтионов **1a,b** [4,5] с амидами хлоруксусной кислоты в присутствии гидроксида калия получены S-алкилзамещенные производные **2a-h**, циклизацией которых в этанольном растворе этилата натрия были получены соответствующие аминопроизводные тиенопиримидинов **3a-h**. Последние получены также в одну стадию взаимодействием соединений **1a,b** с амидами хлоруксусной кислоты в присутствии этилата натрия. Далее конденсацией соединений **3a-h** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты синтезированы новые производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов **4a-h** (схема). Структуры соединений **2-4** подтверждены данными ИК- и ЯМР ¹H спектров. Так, в ИК-спект-

рах соединений **2a-h** имеется полоса поглощения нитрильной группы в области 2220 см^{-1} . После замыкания тиофенового цикла (соединения **3a-h**) полоса в этой области исчезает и появляются полосы поглощения в области $3200\text{--}3450\text{ см}^{-1}$, характерные для групп NH_2 и NH . Сигналы этих групп исчезают после образования пиридинового цикла (соединения **4a-h**).

Схема



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury 300” в DMSO-d_6 . Температуру плавления определяли на микронагревательном столике “Боэциус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах этанол–хлороформ, 1:1 (**2a-h**); ДМФА–этанол, 1:2 (**3a-h**); этанол–хлороформ, 1:3 (**4a-h**); проявитель – пары йода.

Общая методика получения соединений 2a-h. К раствору соединений 0.003 моля **1a,b** в 10 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 2 мл водного раствора КОН (0.2 г, 0.0035 моля) и 0.0035 моля соответствующего амида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь прибавляют к 50 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из раствора этанол-хлороформ, 1:1. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 3530 (NH), 2210 (CN), 1660 (C=O).

N1-(3-Хлорофенил)-2-(5-циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2a). Выход 70%, т. пл. 222-224°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 58.57; Н 5.45; N 11.67; S 6.63. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.41; Н 5.33; N 11.85; S 6.78. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.30 (с, 6H, 2CH₃); 2.70 (с, 2H, 4-CH₂); 3.21-3.26 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.58-3.63 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.01 (с, 2H, SCH₂); 4.46 (с, 2H, 1-CH₂); 6.98 (ддд, 1H, H_{AГ-2}, $^1J = 8.0$, $^2J = 2.0$, $^3J = 1.0$); 7.22 (дд, 1H, H_{AГ-3}, $^1J = 8.2$, $^2J = 8.0$); 7.46 (ддд, 1H, H_{AГ-4}, $^1J = 8.2$, $^2J = 2.0$, $^3J = 0.9$); 7.74 (дд, 1H, H_{AГ-6}, $^1J = 1.0$, $^2J = 0.9$); 10.09 (с, 1H, NH).

N1-(2-Фурилметил)-2-(5-циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2b). Выход 68%, т. пл. 168-170°C, R_f 0.68. Найдено, %: С 59.87; Н 5.78; N 12.54; S 7.08. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.71; Н 5.92; N 12.66; S 7.24. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.30 (с, 6H, 2CH₃); 2.70 (с, 2H, 4-CH₂); 3.22-3.29 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.64-3.71 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.84 (с, 2H, SCH₂); 4.27 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.5$); 4.47 (с, 2H, 1-CH₂); 6.14 (дд, 1H, H_{AГ-3}, $^1J = 3.1$, $^2J = 0.8$); 6.28 (дд, 1H, H_{AГ-4}, $^1J = 3.1$, $^2J = 1.8$); 7.36 (дд, 1H, H_{AГ-5}, $^1J = 1.8$, $^2J = 0.8$); 8.22 (т, 1H, NH, $J = 5.5$).

N1-(1,3-Тиазол-2-ил)-2-(5-циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2c). Выход 74%, т. пл. 225-226°C, R_f 0.59. Найдено, %: С 54.11; Н 5.32; N 15.83; S 14.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.92; Н 5.20; N 15.72; S 14.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (с, 6H, 2CH₃); 2.70 (с, 2H, 4-CH₂); 3.17-3.22 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.55-3.60 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.11 (с, 2H, SCH₂); 4.45 (с, 2H, 1-CH₂); 6.97 (д, 1H, H_{AГ-5}, $J = 3.5$); 7.38 (д, 1H, H_{AГ-4}, $J = 3.5$); 12.23 (ш, 1H, NH).

N1-(2,4-Дихлорофенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2d). Выход 68%, т. пл. 153-154°C, R_f 0.63. Найдено, %: С 55.23; Н 4.75; N 11.67; S 6.83. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.35; Н 4.64; N 11.74; S 6.72. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.68-1.77 (м, 2H, 6-CH₂); 1.85-1.95 (м, 2H, 7-CH₂); 2.49-2.56 (м, 2H, 8-CH₂); 2.82-2.96 (м, 2H, 5-CH₂); 3.19-3.27 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.65-3.74 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.13 (с, 2H, SCH₂); 7.26 (дд, 1H, H_{AГ-5}, $^1J = 8.8$, $^2J = 2.3$); 7.40 (д, 1H, H_{AГ-3}, $J = 2.3$); 8.14 (д, 1H, H_{AГ-6}, $J = 8.8$); 9.37 (с, 1H, NH).

N1-Фенэтил-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2e). Выход 72 %, т. пл. 140-141°C, R_f 0.67. Найдено, %: С 66.27; Н 6.59; N 12.71; S 7.56. C₂₄H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.03; Н 6.46; N 12.83; S 7.34. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.67-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.84-1.93 (м, 2H, 7-CH₂); 2.64-2.70 (м, 2H, 8-CH₂); 2.77 (т, 2H, NHCH₂CH₂, J = 7.5); 2.82-1.93 (м, 2H, 5-CH₂); 3.23-3.38 (м, 6H, N(CH₂)₂, NHCH₂CH₂); 3.68-3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.78 (с, 2H, SCH₂); 7.12-7.24 (м, 5H, C₆H₅); 7.64-7.76 (т, 1H, NH, J = 5.6).

N1-(4-Этоксифенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2f). Выход 73%, т. пл. 213-214°C, R_f 0.69. Найдено, %: С 63.84; Н 6.41; N 12.53; S 6.92. C₂₄H₂₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 63.70; Н 6.24; N 12.38; S 7.08. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.40 (т, 3H, OCH₂CH₃, J = 7.1); 1.70-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 7-CH₂); 2.45-2.58 (м, 2H, 8-CH₂); 2.78-2.94 (м, 2H, 5-CH₂); 3.22-3.36 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.58-3.72 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.98 (к, 2H, OCH₂CH₃, J = 7.1); 4.08 (с, 2H, SCH₂); 6.72-6.80 (м, 2H, H_{Ar}-2,6); 7.45-7.51 (м, 2H, H_{Ar}-3,5); 9.77 (с, 1H, NH).

N1-(3-Метоксифенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2g). Выход 65 %, т. пл. 229-230°C, R_f 0.62. Найдено, %: С 62.78; Н 5.83; N 12.92; S 7.15. C₂₃H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С 62.99; Н 5.98; N 12.78; S 7.31. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.74-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.81-1.94 (м, 2H, 7-CH₂); 2.45-2.54 (м, 2H, 8-CH₂); 2.80-2.93 (м, 2H, 5-CH₂); 3.21-3.34 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.57-3.64 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 4.06 (с, 2H, SCH₂); 6.55 (дд, 1H, H_{Ar}-2, ¹J = 8.0, ²J = 2.0); 7.09-7.18 (м, 2H, H_{Ar}-4,5); 7.35 (т, 1H, H_{Ar}-6, J = 2.0); 9.87 (с, 1H, NH).

N1-(2,4-Диметоксифенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2h). Выход 68 %, т. пл. 181-182°C, R_f 0.69. Найдено, %: С 61.38; Н 5.89; N 12.15; S 6.92. C₂₄H₂₈N₄O₄S. Вычислено, %: С 61.52; Н 6.02; N 11.96; S 6.84. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.72-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.83-1.94 (м, 2H, 7-CH₂); 2.46-2.57 (м, 2H, 8-CH₂); 2.82-2.95 (м, 2H, 5-CH₂); 3.25-3.35 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.64-3.73 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 4.01 (с, 2H, SCH₂); 6.41 (дд, 1H, H_{Ar}-5, ¹J = 8.8, ²J = 2.5); 6.55 (д, 1H, H_{Ar}-3, J = 2.5); 7.98 (д, 1H, H_{Ar}-6, J = 8.8); 8.82 (с, 1H, NH).

Общая методика получения соединений 3a-h.

Метод А (из соединений 2a-h). К раствору этилата натрия, полученного из 0.23 г (0.01 моля) натрия и 50 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля соответствующих соединений 2a-h. Смесь нагревают при перемешивании в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из раствора этанол-хлороформ, 1:3. ИК-спектры, ν, см⁻¹: 3200-3450 (NH, NH₂), 1650 (C=O).

Метод В (из соединений 1a,b). К раствору этилата натрия, полученного из 0.46 г (0.02 моля) натрия и 50 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля соединений 1a,b. Перемешивают до растворения и прибавляют 0.01 моля соответствующего амида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 60°C. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из раствора этанол-хлороформ, 1:3.

N2-(3-Хлорофенил)-1-амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (3a). Выход 79(А) и 75(В)% , т. пл. 273-275°C, R_f 0.71. Найдено, %: С 58.57; Н 5.45; N 11.71; S 6.85. C₂₃H₂₅ClN₄O₃S. Вычислено, %: С 58.41; Н 5.33; N 11.85; S 6.78. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.32 (с, 6Н, 2СН₃); 3.12-3.17 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.21 (с, 2Н, 9-СН₂); 3.74-3.79 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 4.64 (с, 2Н, 6-СН₂); 6.88 (ш, 2Н, NH₂); 6.97 (ддд, 1Н, H_{Ar}-2, ¹J = 7.9, ²J = 1.9, ³J = 0.8); 7.21 (дд, 1Н, H_{Ar}-3, ¹J = 8.3, ²J = 7.9); 7.63 (ддд, 1Н, H_{Ar}-4, ¹J = 8.3, ²J = 1.9, ³J = 0.8); 7.91 (т, 1Н, H_{Ar}-6, J = 0.8); 9.08 (с, 1Н, NH).

N2-(2-Фурилметил)-1-амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (3b). Выход 82(А) и 78(В)% , т. пл. 225-226°C, R_f 0.68. Найдено, %: С 59.63; Н 5.72; N 12.77; S 7.31. C₂₂H₂₆N₄O₄S. Вычислено, %: С 59.71; Н 5.92; N 12.66; S 7.24. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.32 (с, 6Н, 2СН₃); 3.08-3.14 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.19 (с, 2Н, 9-СН₂); 3.73-3.78 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 4.42 (д, 2Н, NHСН₂, J = 5.7); 4.63 (с, 2Н, 6-СН₂); 6.19-6.22 (м, 1Н, H_{Ar}-3); 6.28-6.32 (м, 1Н, H_{Ar}-4); 6.65 (ш, 2Н, NH₂); 7.37-7.39 (м, 1Н, H_{Ar}-5); 7.60 (т, 1Н, NH, J = 5.7).

N2-(1,3-Тиазол-2-ил)-1-амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (3c). Выход 80(А) и 78(В)% , т. пл. 195-196°C, R_f 0.63. Найдено, %: С 53.77; Н 5.28; N 15.85; S 14.45. C₂₀H₂₃N₅O₃S₂. Вычислено, %: С 53.92; Н 5.20; N 15.72; S 14.39. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.32 (с, 6Н, 2СН₃); 3.09-3.15 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.21 (с, 2Н, 9-СН₂); 3.72-3.78 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 4.64 (с, 2Н, 6-СН₂); 6.94 (ш, 2Н, NH₂); 6.95 (д, 1Н, H_{Ar}-5, J = 3.5); 7.35 (д, 1Н, H_{Ar}-4, J = 3.5); 12.14 (ш, 1Н, NH).

N2-(2,4-Дихлорофенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротие-но[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксамид (3d). Выход 85(А) и 80(В)% , т. пл. 259-260°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 55.47; Н 4.74; N 11.83; S 6.89. C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 55.35; Н 4.64; N 11.74; S 6.72. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.69-1.78 (м, 2Н, 7-СН₂); 1.86-1.95 (м, 2Н, 8-СН₂); 2.64-2.70 (м, 2Н, 9-СН₂); 3.14-3.20 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 3.28-3.35 (м, 2Н, 6-СН₂); 3.73-3.79 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 6.88 (уш, 2Н, NH₂); 7.27 (дд, 1Н, H_{Ar}-5, ¹J = 8.8, ²J = 2.3); 7.42 (д, 1Н, H_{Ar}-3, J = 2.3); 7.97 (с, 1Н, NH); 8.27 (д, 1Н, H_{Ar}-6, J = 8.8).

N2-Фенэтил-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротие-но[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксамид (3e). Выход 77(А) и 74(В) % , т. пл. 209-210°C, R_f 0.61. Найдено, %: С 66.21; Н 6.36; N 12.75; S 7.52. C₂₄H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.03; Н 6.46;

N 12.83; S 7.34. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.69-1.78 (м, 2H, 7-CH₂); 1.84-1.94 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.71 (м, 2H, 9-CH₂); 2.86 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J = 7.1$); 3.11-3.17 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.28-3.35 (м, 2H, 6-CH₂); 3.41-3.49 (м, 2H, NHCH₂CH₂); 3.73-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 5.19 (ш, 2H, NH₂); 7.01 (т, 1H, NH, $J = 5.4$); 7.12-7.29 (м, 5H, C₆H₅).

N2-(4-Этоксифенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохиолин-2-карбоксамид (3f). Выход 83(A) и 79(B) %, т. пл. 245-246°C, R_f 0.66. Найдено, %: C 63.58; H 6.16; N 12.49; S 7.17. C₂₄H₂₈N₄O₃S. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 12.38; S 7.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.40 (т, 3H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.65-2.73 (м, 2H, 9-CH₂); 3.13-3.20 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.30-3.36 (м, 2H, 6-CH₂); 3.73-3.80 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.00 (к, 2H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 6.74 (ш, 2H, NH₂); 6.72-6.81 (м, 2H, H_{AГ}-2,6); 7.50-7.56 (м, 2H, H_{AГ}-3,5); 8.64 (с, 1H, NH).

N2-(3-Метоксифенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохиолин-2-карбоксамид (3g). Выход 82(A) и 78(B) %, т. пл. 207-208°C, R_f 0.70. Найдено, %: C 62.79; H 5.88; N 12.96; S 7.24. C₂₃H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: C 62.99; H 5.98; N 12.78; S 7.31. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.72 (м, 2H, 9-CH₂); 3.14-3.21 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.29-3.37 (м, 2H, 6-CH₂); 3.74-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.53 (дд, 1H, H_{AГ}-2, $^1J = 8.0$, $^2J = 2.0$); 6.81 (ш, 2H, NH₂); 7.11 (дд, 1H, H_{AГ}-4, $^1J = 8.0$, $^2J = 2.0$); 7.24 (дд, 1H, H_{AГ}-5, $^1J = 7.8$, $^2J = 2.0$); 7.40 (т, 1H, H_{AГ}-6, $J = 2.0$); 8.71 (с, 1H, NH).

N2-(2,4-Диметоксифенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохиолин-2-карбоксамид (3h). Выход 78(A) и 72(B)%, т. пл. 253-255°C, R_f 0.67. Найдено, %: C 61.63; H 6.13; N 11.78; S 6.71. C₂₄H₂₈N₄O₄S. Вычислено, %: C 61.52; H 6.02; N 11.96; S 6.84. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.71 (м, 2H, 9-CH₂); 3.13-3.19 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.30-3.36 (м, 2H, 6-CH₂); 3.73-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.94 (с, 3H, OCH₃); 5.49 (ш, 2H, NH₂); 6.43 (дд, 1H, H_{AГ}-5, $^1J = 8.8$, $^2J = 2.5$); 6.51 (д, 1H, H_{AГ}-3, $J = 2.5$); 7.65 (с, 1H, NH); 8.11 (д, 1H, H_{AГ}-6, $J = 8.8$).

Общая методика получения соединений 4a-h. Смесь соединений **3a-h** (0.01 моля), 20 мл ортоэфира муравьиной кислоты и 20 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 3 ч. Отгоняют избыток растворителя, к остатку прибавляют 20 мл этанола. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из раствора ДМСО-EtOH, 1:2. ИК-спектры, ν , см⁻¹: 1670 (C=O).

9-(3-Хлорофенил)-2,2-диметил-5-морфолино-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'',3'': 4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-он (4a). Выход 88%, т. пл. 266-268°C, R_f 0.59. Найдено, %: C 59.54; H 4.68; N 11.82; S 6.52. C₂₄H₂₃ClN₄O₃S.

Вычислено, %: С 59.68; Н 4.80; N 11.60; S 6.64. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 (с, 6H, 2CH₃); 3.23-3.29 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.44 (с, 2H, 1-CH₂); 3.77-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.69 (с, 2H, 4-CH₂); 7.46-7.63 (м, 4H, H_{Ar}-2,3,4,6); 8.33 (с, 1H, 10-CH).

9-(2-Фурилметил)-2,2-диметил-5-морфолино-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (4b). Выход 85%, т. пл. 217-218°C, R_f 0.64. Найдено, %: С 59.88; Н 5.47; N 12.53; S 7.24. C₂₂H₂₆N₄O₄S. Вычислено, %: С 61.05; Н 5.35; N 12.38; S 7.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.34 (с, 6H, 2CH₃); 3.19-3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.41 (с, 2H, 1-CH₂); 3.75-3.81 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.67 (с, 2H, 4-CH₂); 5.31 (с, 2H, NCH₂); 6.37 (дд, 1H, H_{Ar}-3, $^1J = 3.1$, $^2J = 1.8$); 6.49 (дд, 1H, H_{Ar}-4, $^1J = 3.2$, $^2J = 0.8$); 7.46 (дд, 1H, H_{Ar}-5, $^1J = 1.8$, $^2J = 0.8$); 8.45(с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-5-морфолино-9-(1,3-тиазол-2-ил)-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (4c). Выход 78%, т. пл. 308-°C, R_f 0.71. Найдено, %: С 55.53; Н 4.56; N 15.29; S 14.18. C₂₁H₂₁N₅O₃S₂. Вычислено, %: С 55.37; Н 4.65; N 15.37; S 14.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.34 (с, 6H, 2CH₃); 3.21-3.26 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.44 (с, 2H, 1-CH₂); 3.73-3.78 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.69 (с, 2H, 4-CH₂); 7.76 (д, 1H, H_{Ar}-5, $J = 3.5$); 7.84 (д, 1H, H_{Ar}-4, $J = 3.5$); 9.46 (с, 1H, 10-CH).

9-(2,4-Дихлорофенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4', 3':4',5'] тиено[2,3-с]изохинолин-8-он (4d). Выход 84%, т. пл. 286-288°C, R_f 0.63. Найдено, %: С 56.47; Н 4.23; N 11.63; S 6.49. C₂₃H₂₀Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 56.58; Н 4.14; N 11.49; S 6.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.74-1.85 (м, 2H, 3-CH₂); 1.89-2.00 (м, 2H, 2-CH₂); 2.71-2.77 (м, 2H, 1-CH₂); 3.24-3.31 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.54-3.60 (м, 2H, 4-CH₂); 3.76-3.82 (м, 4H, O(CH₂)₂); 7.56 (дд, 1H, H_{Ar}-5, $^1J = 8.5$, $^2J = 2.2$); 7.66 (д, 1H, H_{Ar}-3, $J = 8.5$); 7.70 (д, 1H, H_{Ar}-6, $J = 2.2$); 8.13 (с, 1H, 10-CH).

5-Морфолино-9-фенэтил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4', 3':4',5']тиено [2,3-с]изохинолин-8-он (4e). Выход 79%, т. пл. 236-238°C, R_f 0.73. Найдено, %: С 67.37; Н 5.74; N 12.33; S 7.05. C₂₅H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 67.24; Н 5.87; N 12.55; S 7.18. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.72-1.82 (м, 2H, 3-CH₂); 1.85-1.94 (м, 2H, 2-CH₂); 2.68-2.74 (м, 2H, 1-CH₂); 3.08 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J = 7.2$); 3.20-3.26 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.44-3.51 (м, 2H, 4-CH₂); 3.75-3.81 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.29 (м, 2H, NHCH₂CH₂); 7.16-7.30 (м, 5H, C₆H₅); 8.08 (с, 1H, 10-CH).

9-(4-Этоксифенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо [4', 3':4',5']тиено [2,3-с]изохинолин-8-он (4f). Выход 82%, т. пл. 215-216°C, R_f 0.68. Найдено, %: С 64.85; Н 5.74; N 12.23; S 6.79. C₂₅H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С 64.92; Н 5.67; N 12.11; S 6.93. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 1.75-1.85 (м, 2H, 3-CH₂); 1.89-1.99 (м, 2H, 2-CH₂); 2.70-2.77 (м, 2H, 1-CH₂); 3.24-3.30 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.51-3.58 (м, 2H, 4-CH₂); 3.76-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.12 (к, 2H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 7.01-7.07 (м, 2H, H_{Ar}-2,6); 7.35-7.41 (м, 2H, H_{Ar}-3,5); 8.22 (с, 1H, 10-CH).

9-(3-Метоксифенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропирими-
до[4',3':4',5']тиено [2,3-с]изохинолин-8-он (4g). Выход 84%, т. пл. 199-200°C, R_f
0.62. Найдено, %: С 64.36; Н 5.48; N 12.60; S 7.08. C₂₅H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С
64.27; Н 5.39; N 12.49; S 7.15. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.,: 1.75-1.85 (м, 2H, 3-CH₂);
1.90-1.99 (м, 2H, 2-CH₂); 2.70-2.78 (м, 2H, 1-CH₂); 3.24-3.30 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.51-
3.58 (м, 2H, 4-CH₂); 3.76-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.87 (с, 3H, OCH₃); 7.02-7.08 (м, 3H,
H_{Ar}-2,4,6); 7.42-7.49 (м, 1H, H_{Ar}-3); 8.26 (с, 1H, 10-CH).

9-(2,4-Диметоксифенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропирими-
до[4',3':4',5'] тиено[2,3-с]изохинолин-8-он (4h). Выход 78 %, т. пл. 295-296°C, R_f
0.65. Найдено, %: С 62.55; Н 5.29; N 11.86; S 6.78. C₂₅H₂₆N₄O₄S. Вычислено, %: С
62.75; Н 5.48; N 11.71; S 6.70. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.75-1.84 (м, 2H, 3-CH₂);
1.89-1.99 (м, 2H, 2-CH₂); 2.71-2.77 (м, 2H, 1-CH₂); 3.23-3.30 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.53-
3.60 (м, 2H, 4-CH₂); 3.77-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.84 (с, 3H, OCH₃); 3.89 (с, 3H,
OCH₃); 6.63 (дд, 1H, H_{Ar}-5, ¹J = 8.6, ²J = 2.2); 6.70 (д, 1H, H_{Ar}-3, J = 2.2); 7.26 (д, 1H,
H_{Ar}-6, J = 8.6); 8.01 (с, 1H, 10-CH).

**ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՑԻՆ ԿԱՍ ՑԻԿԼՈՆԵԲՄԱՆԱՑԻՆ ՑԻԿԼՈՎ
ԿՈՆԴԵՆՍԱՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ**

Շ. Շ. ԴԱՇՅԱՆ

Մշակվել է 9-տեղակալված
պիրանո[4'',3''':4',5']պիրիդոն[3',2':4,5]թիենո[3,2-d] պիրիմիդին-8-ոնների և
պիրիմիդոն[4',5':4,5]թիենո[2,3-с]իզոխինոլին-8-ոնների նոր ներկայացուցիչների
սինթեզի մեթոդ կոնդենսված 4-ցիանպիրիդինթիոնները քլորքացալաթթվի
ամիդների հետ փոխազդեցությամբ: Ստացվել են S-ալկիլացման
արգասիքներ, որոնք ցիկլացվել են թիենոպիրիդինների ածանցյալների:
Ռեակցիոնունակ NH₂ և CONH խմբերի առկայությունը թույլ տվեց ստանալ
կոնդենսված թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների նոր ածանցյալներ:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF THIENO[3,2-d]PYRIMIDINES
CONDENSED WITH THE TETRAHYDROPYRANE
OR CYCLOHEXANE RING**

Sh. Sh. DASHYAN

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: shdashyan@gmail.com

The method of synthesis of the new derivatives of 9-substituted pyrano[4'', 3''':
4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine-8-ones and pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-
c]isoquinoline-8-ones was developed by reacting the condensed 4-cyanopyridinthiones

with the amides of chloroacetic acid. Obtained S-alkylation products were cyclized to the thienopyridine derivatives. Presence of the reactive NH₂ and CONH groups has enabled to obtain the condensed thieno[3,2-*d*]pyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Agarwal A., Louise-May Sh., Thanassi J.A., Podos S.D., Cheng J., Thoma Ch., Liu C., Wiles J.A., Nelson D.M., Phadke A.S., Bradbury B.J., Desphande M.S., Pucci M.J.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, v. 17, p. 2807.
- [2] *Пароникян Е.Г., Акопян А.Ш., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, №4, с. 19.
- [3] *Taltavull J., Serrat J., Gracia J., Gawalda A., Andres M., Grhoba M., Miralpeix M., Villeta D., Beleta J., Ryder H., Pages Z.* // *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53, p. 6912.
- [4] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Т.В., Норавян А.С., Авакимян Д.А., Тар-Захарян Ю.З.* // *Хим.-фарм. ж.*, 1993, №11, с. 29.
- [5] *Gewald K., Hentschel M., Illigen U.* // *J. prakt. Chem.*, 1974, v. 316, p. 1030.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.841+ 547.814.1

СИНТЕЗ N-(1,4-БЕНЗОДИОКСАНИЛАЛКИЛ)-
И ИЗОХРОМАНИЛМЕТИЛАМИДОВ
2-N`-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

А. С. АВАКЯН, С. О. ВАРТАНЯН, А. Б. САРГСЯН, Э. А. МАРКАРЯН,
Т. О. АСАТРЯН, О. С. НОРАВЯН и А. С. ЦАТИНЯН

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: avagal@mail.ru

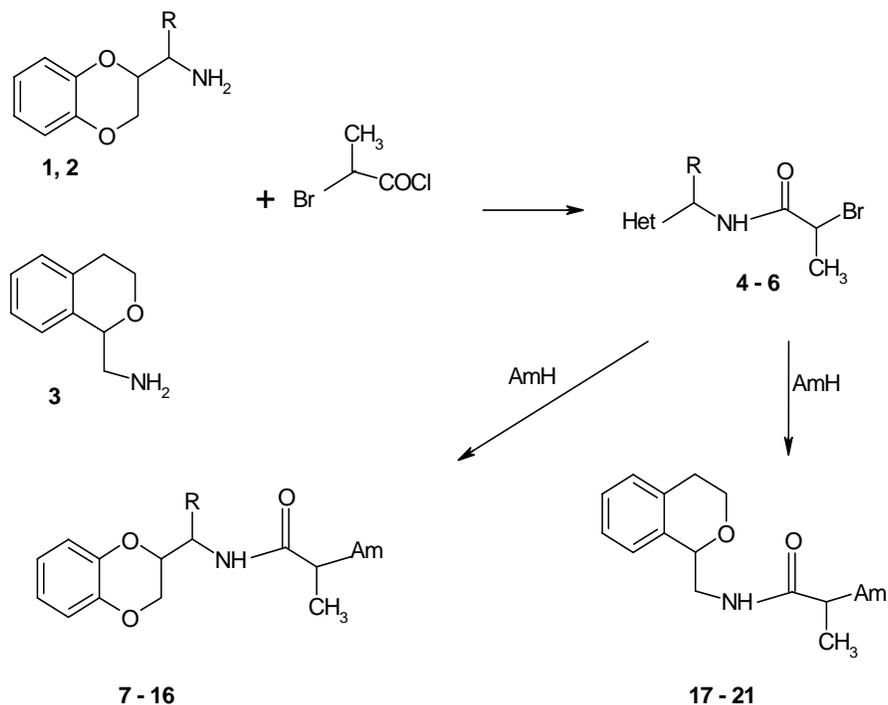
Поступило 27 III 2013

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илалкиламинов и изохроман-1-илметиламина с хлорангидридом 2-бромпропионовой кислоты синтезированы соответствующие бромамиды, которые действием разнообразных вторичных аминов переведены в новые N-гетерилалкилзамещенные аминоамиды. Изучены их антиаритмические свойства, а также действие на симпато-адреналовую систему.

Библ. ссылок 12.

Широкий спектр биологической активности производных кислородсодержащих гетероциклических соединений – 1,4-бензодиоксана и изохромана, послужил основанием для многочисленных исследований по поиску новых физиологически активных веществ в этом ряду [1-4]. Ранее нами был предпринят синтез разнообразных производных N-(1,4-бензодиоксан-2-алкил)- и N-(изохроман-1-метил)амидов гетерилуксусных и β-гетерилпропионовых кислот [5,6]. К сожалению, выраженной активности в отношении симпато-адреналовой системы выявлено не было. Предстояло выяснить, как отразится на фармакологических свойствах соединений введение метильной группы в α-положение к карбонилу, вследствие чего конфигурация молекул станет более жесткой.

С этой целью нами были синтезированы новые замещенные аминоксидные производные, содержащие фрагмент N-замещенной 2-аминопропионовой кислоты.



R = H (**1**); R = CH₃ (**2**); R = H, Het = 1,4-бензодиоксан-2-ил (**4**); R = CH₃, Het = 1,4-бензодиоксан-2-ил (**5**); R = H, Het = изохроман-1-ил (**6**); R = H, Am = N(CH₂)₄ (**7**); R = H, Am = N(CH₂)₅ (**8**); R = H, Am = N(CH₂CH₂)₂O (**9**); R = H, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (**10**); R = H, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (**11**); R = CH₃, Am = N(C₂H₅)₂ (**12**); R = CH₃, Am = N(CH₂)₅ (**13**); R = CH₃, Am = N(CH₂CH₂)₂O (**14**); R = CH₃, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (**15**); R = CH₃, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (**16**); Am = N(C₂H₅)₂ (**17**); Am = N(CH₂)₅ (**18**); Am = N(CH₂CH₂)₂O (**19**); Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (**20**); Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (**21**).

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илметиламина (**1**), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламина (**2**) и изохроман-1-илметиламина (**3**) с хлорангидридом 2-бромпропионовой кислоты в присутствии пиридина получены соответствующие бромамиды (**4-6**), которые действием различных вторичных (в том числе и циклических) аминов переведены в соответствующие аминоксиды ряда бензодиоксана (**7-16**) и изохромана (**17-21**). Реакция аминирования проведена в смеси диоксан-этанол (1:10) при 75-80°C, выходы составили 51-65%. Аминоксиды **7-11** представляют собой белые кристаллические вещества, остальные соединения – маслообразные продукты, которые действием эфирного раствора HCl пере-

дены в кристаллические гидрохлориды (**12**, **14** -**21**), а действием эфирного раствора щавелевой кислоты – в соответствующий оксалат (**13**).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H и масс-спектров, чистота проверена хроматографически. Полученные соединения выделены в виде смеси диастереомеров, что обусловлено наличием двух и более оптических центров в их структурах. Это несколько осложнило расшифровку данных ЯМР ^1H спектров, поэтому в отдельных случаях нами приведены лишь данные масс-спектров.

Изучены β -адреноблокирующие, симпатолитические и адренолитические свойства синтезированных соединений. Для оценки свойств соединений воздействовать на β_1 - и β_2 -адренорецепторы сердца и сосудов использовали *in vivo* метод, основанный на влиянии адренопозитивных веществ на положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина (0.5 мг/кг). Испытуемые соединения (в 3-х дозах 0.05, 0.5 и 5 мг/кг) вводили внутривенно [7]. О симпатолитических свойствах судили по сокращению изолированного семявыносящего протока крыс на трансмуральное электрическое раздражение длительностью 0.1 м/с до и после воздействия исследуемых соединений в дозе 0.05 мкмоль/мл. Для выявления α -адренолитических свойств регистрировались амплитуды сокращений семяпротока, вызванные уже норадреналином ($1 \cdot 10^{-6}$ г/мл) [8].

Выявлено, что синтезированные соединения, в основном, не обладают β -адреноблокирующими эффектами, а также свойством угнетать проведение импульсов через симпатические нервы и блокировать α -адренорецепторную реакцию органа на экзогенный норадреналин. Лишь соединение **7** в опытах *in vitro* вызывало кратковременное умеренное симпатолитическое действие, а в *in vivo* исследованиях в дозе 5 мг/кг проявляет β_2 -адреноблокирующую активность на 55.2%.

Изучено антиаритмическое действие синтезированных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г [9]. Аминоамиды **7-9** и **15** обладают едва заметным действием на данной модели (25%). Соединения **12**, **17** и **21** проявляют слабое действие, предупреждая гибель животных от фибрилляции сердца при применении аритмогена в 50% экспериментов (10% в контроле). Остальные вещества не проявляют антиаритмической активности.

Таким образом, как показали фармакологические испытания, введение метильной группы в алкильный фрагмент между атомами азота, к сожалению, не приводит к повышению активности.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на “Varian Mercury-300 “ в DMSO-d_6 , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты на спектрометре “MX-1321 А” с прямым вводом образца в зону ионизации. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Боззиус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, подвижная фаза – бензол-ацетон, 3:1; проявитель – пары йода.

1,4-Бензодиоксан-2-илметиламин (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламин (2) и изохроман-1-илметиламин (3) получены по прописям [10-12], соответственно.

N-(1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил)амид 2-бромпропионовой кислоты (5). К бензольному раствору 8.6 г (0.05 моля) хлорангидрида 2-бромпропионовой кислоты, охлажденному до 5°C, прибавляют по каплям смесь 9.0 г (0.05 моля) 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламина и 4.0 г (0.05 моля) пиридина, оставляют на ночь. Реакционную смесь промывают 5% HCl, затем H_2O , 10% раствором NaOH и снова H_2O . Бензольный раствор сушат Na_2SO_4 , растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из смеси эфир-гексан (1:5). Выход 9.4 г (60%), т.пл. 59-60°C, R_f 0.45. Найдено, %: С 49.54; Н 4.98; N 4.20. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 49.70; Н 5.13; N 4.46. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH), 1647 (O=C-N), 1500, 1600 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28-1.35 (четыре д, 3H, CH_3); 1.68-1.72 (четыре д, 3H, CH_2CHBr); 3.80-4.52 (м, 5H, CHN, CHBr , OCHCH_2O); 6.70-6.85 (м, 4H, C_6H_4); 8.20 (ш, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-илметил)амид 2-бромпропионовой кислоты (4) получен аналогично. Выход 64%, т.пл. 70-71°C (гексан), R_f 0.55. Найдено, %: С 48.34; Н 4.62; N 4.39. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 48.02; Н 4.70; N 4.67. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (NH), 1646 (O=C-N), 1500, 1610 (аром.).

N-(Изохроман-1-илметил)амид 2-бромпропионовой кислоты (6) получен аналогично. Выход 59%, т.пл. 77-78°C (гексан), R_f 0.43. Найдено, %: С 52.74; Н 5.81; N 4.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 52.36; Н 5.41; N 4.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (NH), 1646 (O=C-N), 1500, 1610 (аром.).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(пирролидин-1-ил)пропанамид (7). Смесь 1.5 г (0.05 моля) соединения 4, 0.7 г (0.1 моля) пирролидина и 2-3 кристалликов KJ нагревают при 75-80°C в 60 мл смеси этанол-диоксан (10:1) в течение 10-12 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 50 мл бензола и 5% водный раствор HCl до кислой реакции. Водный слой отделяют, подщелачивают 10% раствором NaOH и экстрагируют бензолом. Сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана, перекристаллизовывают из толуола. Выход соединения 7 0.9 г (62 %), т.пл. 80-81°C, R_f 0.53. Найдено, %: 482

C 66.44; H 7.38; N 9.56. C₁₆H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 66.18; H 7.64; N 9.65. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.22 (д, 3H, J = 6.8, CH₃); 1.75 (м, 4H, (CH₂)₂); 2.54 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.86 (к, 1H, J = 6.8, CH); 3.42 (м, 2H, NHCH₂); 3.86 и 4.23 (оба м, по 1H, OCH₂); 4.19 (м, 1H, OCH); 6.69-6.81 (м, 4H, C₆H₄); 7.60 (уш., 1H, NH).

Аминоамиды 8-21 получены аналогично. Аминоамиды **12-21**, представляющие собой маслообразные вещества, охарактеризованы в виде соответствующих солей – гидрохлоридов и оксалата.

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(пиперидин-1-ил)пропанамид (8). Выход 65 %, т.пл. 61-62°C (толуол), R_f 0.50. Найдено, %: C 66.84; H 7.68; N 9.04. C₁₇H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: C 67.08; H 7.95; N 9.20. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.12 (д, 3H, J = 6.9, CH₃); 1.41-1.48 и 1.54-1.64 (оба м, 2H и 4H, (CH₂)₃); 2.36-2.52 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.99 и 3.02 (оба к, по 0.5H, J = 6.9, CHCH₃); 3.30-3.57 (м, 2H, NHCH₂); 3.87 (д.т., 1H, J = 11.3 и 6.8, OCH₂); 4.20 (м, 1H, OCH); 4.25 (м, 1H, OCH₂); 6.73-6.80 (м, 4H, C₆H₄); 7.76 (уш., 1H, NH).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-морфолинопропанамид (9). Выход 67%, т.пл. 103-104°C (толуол), R_f 0.46. Найдено, %: C 62.35; H 7.46; N 9.57. C₁₆H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 62.73; H 7.24; N 9.14. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: два диастереомера, 1/1; 1.16 (д, 3H, J = 6.9, CH₃); 2.41-2.55 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.98 и 3.01 (оба к., по 0.5 H, J = 6.9, CHCH₃); 3.34-3.52 (м, 2H, NCH₂CH); 3.62 (т, 4H, J = 4.7, O(CH₂)₂); 3.88 и 4.17-4.28 (оба м, 1H и 2H, OCHCH₂O); 6.73-6.80 (м, 4H, C₆H₄); 7.77-7.86 (м, 1H, NH).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид (10). Выход 62 %, т.пл. 118-119°C (толуол), R_f 0.40. Найдено, %: C 63.57; H 7.49; N 13.42. C₁₇H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: C 63.93; H 7.89; N 13.16. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: два диастереомера, 3/2; 1.15(д, 3H, J = 6.9, CH₃CH); 2.19 и 2.19 (оба с, 1.8H и 1.2H, NCH₃); 2.37 и 2.42 – 2.54 (оба м, по 4H, C₄H₈N₂); 2.99 и 3.01 (оба к, 0.6H и 0.4H, J = 6.9, CHCH₃); 3.33-3.53 (м, 2H, NHCH₂); 3.83-3.91 и 4.22-4.28 (оба м, по 1H, OCH₂); 4.16-4.24 (м, 1H, OCH); 6.73-6.80 (м, 4H, C₆H₄); 7.74 (ш, 1H, NH).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропанамид (11). Выход 64 %, т.пл. 120-121°C (толуол), R_f 0.49. Найдено, %: C 69.43; H 7.72; N 10.91. C₂₃H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: C 69.85; H 7.39; N 10.62. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: два диастереомера, 1/1; 1.15 (д, 3H, J = 6.9, CH₃); 2.40-2.58 (оба м, по 4H, C₄H₈N₂); 3.00 и 3.03 (оба к, по 0.5 H, J = 6.9, CHCH₃); 3.34-3.51 (м, 2H, NHCH₂); 3.46 и 3.47 (оба с, по 1H, CH₂Ph); 3.86 и 3.88 (оба д.д., по 0.5 H, J = 11.3 и 3.8, OCH₂); 4.16-4.27 (м, 2H, OCH₂CHO); 6.76 (с, 4H, C₆H₄); 7.14-7.28 (м, 5H, C₆H₅); 7.75 (уш, 1H, NH).

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)-N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)пропанамид (12·HCl). Выход 57%, т.пл. 154-155°C (эфир-этанол, 3:1), R_f 0.34 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH₃). Найдено, %: C 59.98; H 7.54; N 8.53. C₁₇H₂₇ClN₂O₃. Вычис

лено, %: С 59.55; Н 7.94; N 8.17. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.27-1.41 (9H, м) и 1.55 (3H, два д, J = 6.9, CH_3); 3.14-3.35 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.85-4.44 (5H, м, CH и OCH_2); 6.73-6.81 (4H, м, Ar); 9.12-9.24 (0.4H, два уш. д, J = 8.2) и 9.37 (0.6H, ш, NH); 10.76 (0.6H, ш) и 10.91 (0.4H, ш, HCl).

Оксалат N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)-2-(пиперидин-1-ил)пропанамида (13(COON) $_2$). Выход 54 %, т.пл. 93-94°C (эфир-ацетон, 4:1), R_f 0.41 (бензол-ацетон, 2:1, пары аммиака). Найдено, %: С 58.49; Н 7.23; N 7.04. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 58.81; Н 6.91; N 6.86. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.25-1.34 (6H, м, CH_3); 1.47-1.59 (2H, м) и 1.64-1.79 (4H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 2.70-2.84 (2H, м) и 2.86-3.00 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.49-3.67 (1H, м, CH); 3.79-3.96 (1H, м, CH); 4.00-4.32 (3H, м, OCH_2CHO); 6.71-6.82 (4H, м, Ar); 8.26 и 8.45 (0.4H и 0.6H, оба ш, NH); 6.80 (2H, ш, 2 COOH).

Гидрохлорид N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)-2-морфолинопропанамида (14HCl). Выход 52 %, т.пл. 107-108°C (эфир-этанол, 3:1), R_f 0.44 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 57.63; Н 7.27; N 7.61. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.22; Н 7.06; N 7.85. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.28 (0.75H, д, J = 6.8), 1.29, 1.33 и 1.34 (по 0.75 H, все д, J = 6.3, CH_3); 1.52, 1.53, 1.54 и 1.55 (3H, все д, J = 6.9, CH_3); 3.00, 3.10, 3.34 и 3.47 (4H, все ш, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.85-4.39 (5H, м, CH и CH_2); 3.86-4.00 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.73-6.82 (4H, м, C_6H_4); 9.04 и 9.21 (1H, оба ш, NH); 11.99 и 12.17 (1H, оба ш, HCl).

Гидрохлорид N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (15HCl). Выход 50 %, т.пл. 140-141°C (эфир-ацетон, 5:1), R_f 0.36 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 58.62; Н 7.88; N 11.27. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.45; Н 7.63; N 11.36. Масс-спектр, m/e, (J_{отн.}, %): 333 [M]⁺ (6.54).

Гидрохлорид 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)пропанамида (16HCl). Выход 48 %, т.пл. 138-139°C (эфир-ацетон, 5:1), R_f 0.48 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 64.98; Н 7.56; N 19.76. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.63; Н 7.23; N 9.42. Масс-спектр, m/e, (J_{отн.}, %): 409 [M]⁺ (11.05).

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)-N-(изохроман-1-илметил)пропанамида (17HCl). Выход 61%, т.пл. 158-159°C (ацетон), R_f 0.54 (бензол-ацетон, 4:1, пары аммиака). Найдено, %: С 62.88; Н 8.75; N 8.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.47; Н 8.33; N 8.57. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.18 и 1.29 [оба т, по 3H, J = 7.3, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 1.50 (д, 3H, J = 6.9, CH_3CH); 2.61-2.74 (м, 2H, OCH_2CH_2); 2.85-3.05, 3.05 и 3.24 [м, 2H, 1H и 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 3.40 (ддд, 1H, J = 14.0, 4.0 и 2.8, NHCH_2); 3.72 (ддд, 1H, J = 11.4, 9.1 и 3.7, OCH_2); 3.89 (ддд, 1H, J = 14.0, 7.6 и 6.5, NHCH_2); 4.13 (ддд, 1H, J = 11.4, 5.3 и 3.7, OCH_2); 4.24 и 4.26 (оба к, по 0.5 H, J = 6.9, CHCH_3); 4.83 (дд, 1H, J = 6.5 и 2.8, OCH); 7.05-7.18 (м, 4H, C_6H_4); 8.87 (дд, 1H, J = 7.6 и 4.0, NH); 11.18 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-(изохроман-1-илметил)-2-(пиперидин-1-ил)пропанамида (18HCl). Выход 50 %, т.пл. 167-168°C (ацетон), R_f 0.39(бензол-ацетон, 4:1, пары NH₃). Найдено, %: С 63.45; Н 7.79; N 7.94. C₁₈H₂₇ClN₂O₂. Вычислено, %: С 63.80; Н 8.03; N 8.27. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.51, 1.72 и 1.80-2.05 (м, 1H, 2H и 3H, (CH₂)₃); 1.44 (д, 3H, J = 6.8, CH₃); 2.65 (дт, 1H, J = 16.0 и 3.5), 2.96 (уш.д., 1H, J = 12.0), 3.04 (ддд, 1H, J = 16.0, 9.8 и 5.3), 3.23 (уш.д, 1H, J = 12.0), 3.35 (дт., 1H, J = 13.9, 3.1), 3.71 (ддд, 1H, J = 11.0, 9.8 и 3.5), 3.97-4.07 (м, 2H), 4.14 (ддд, 1H, J = 11.0, 5.3 и 3.3) – все эти сигналы относятся к N-CH; 4.84 (дд, 1H, J = 5.3 и 2.4, OCH); 7.04-7.20 (м, 4H, арил); 8.71 (дд, 1H, J = 8.0 и 3.5, NH); 11.47 (ш., 1H, HCl).

Гидрохлорид N-(изохроман-1-илметил)-2-морфолинопропанамида (19HCl). Выход 56%, т.пл. 161-162°C (ацетон), R_f 0.45 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH₃). Найдено, %: С 60.27; Н 7.69; N 8.48. C₁₇H₂₅ClN₂O₃. Вычислено, %: С 59.90; Н 7.39; N 8.22. Спектр ЯМР ¹H (DMCO + CF₃COOD), δ, м.д., Гц: 1.38 (д, 3H, J = 6.7, CH₃); 2.54-2.65 (м, 3H), 2.79-3.13 (м, 3H), 3.37 (дд, 1H, J = 14.0 и 2.5, NCH₂); 3.55-3.87 (м, 5H), 3.91-4.00 (м, 2H), 4.10 (ддд, 1H, J = 11.2, 4.9 и 3.0), 4.81 (дд, 1H, J = 4.3 и 2.5, OCH); 7.01-7.15 (м, 4H, C₆H₄); 8.68 (ш., 1H, NH).

Гидрохлорид N-(изохроман-1-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (20HCl). Выход 52 %, т.пл. 175-176°C (ацетон), R_f 0.51 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH₃). Найдено, %: С 58.62; Н 7.88; N 11.27. C₁₈H₂₈ClN₃O₂. Вычислено, %: С 61.09; Н 7.97; N 11.87. Спектр ЯМР ¹H (DMSO + CF₃COOD), δ, м.д., Гц: два диастереомера, 3/2; 1.30 и 1.45 (оба д, 1.2H и 1.8H, J = 6.7, CHCH₃); 2.61-2.71 и 2.90-3.05 (оба м, по 1H, CH₂); 2.84 и 2.86 (оба с, 1.8H и 1.2H, NCH₃); 3.44-3.84 (м, 10H, NCH₂); 4.05-4.22 и 4.79-4.89 (оба м, 2H и 1H, OCH и OCH₂); 7.05-7.15 (м, 4H, C₆H₄); 8.50 (ш., 1H, NH).

Гидрохлорид 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-N-(изохроман-1-илметил)пропанамида (21HCl). Выход 48%, т.пл. 205-207°C (ацетон), R_f 0.46(бензол-ацетон, 4:1, пары NH₃). Найдено, %: С 67.48; Н 7.82; N 9.93. C₂₄H₃₂ClN₃O₂. Вычислено, %: С 67.04; Н 7.50; N 9.77. Масс-спектр, m/e, (J_{отн.}, %): 393 [M]⁺(9.56).

2-N`-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՍԻՆԱՊՐՈՂԻՈՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ N-(1,4-ԲԵՆԶՈՂԻՓԵՍԱՆԻԼԱԼԿԻԼ)- ԵՎ ԻԶՈՔՐՈՍԱՆԻԼՍԵԹԻԼԱՍԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՄԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Թ. Օ. ԱՍՏՏՐՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Ա. Ս. ՇԱՏԻՆՅԱՆ

1,4-Բենզոլիոքսան-2-իլմեթիլամինի, 1-(1,4-բենզոլիոքսան-2-իլ)-էթիլամինի և իզոքրոման-1-իլմեթիլամինի և 2-բրոմպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան բրոմամիդներ: Ջանազան ամինների ազդեցությամբ նրանք վերածվել են նպատակային ամինամիդների: Ուսումնասիրվել են նրանց ադրենապաշարիչ և հակաադրիմիկ հատկությունները:

**SYNTHESIS OF N-(1,4-BENZODIOXANYLALKYL)-
AND ISOCHROMANYLMETHYL AMIDES OF 2-N`-SUBSTITUTED
AMINOPROPIONIC ACID**

**A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN, A. B. SARGSYAN, E. A. MARGARYAN,
T. O. ASATRYAN, H. S. NORAVYAN and A. S. TSATINYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutian Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of 1,4-benzodioxan-2-methylamine, 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamine and isochromane-1-methylamine with the chloranhydride of 2-brompropionic acids the corresponding bromamides have been synthesized. The latter on action of some amines (diethylamine, pyrrolidin, piperidin, morpholin, N-methylpiperazin, N-phenylpiperazin) were converted into different aminoamides. Some of them were converted into corresponding salts (hydrochloride or oxalate). The antiarrhythmic, sympato- and adrenolitic properties of these compounds have been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Маркарян Э.А.* // Хим.-фарм. ж., 1988, №8, с.925.
- [2] *Маркарян Э.А., Самодурова А.Г.* // Успехи химии, 1989, т. 58, вып. 5, с. 812.
- [3] *Ly P.C., Wang K.R., Mao W.J., Xiong J., Li H.Q., Yang Y., Shi L., Zhu H.L.* // Chem. Med. Chem., 2009, v. 4, №9, p.1421.
- [4] *Дьяченко В.И., Семенов В.В.* // Известия АН, Сер. хим., 2010, №4, с.851.
- [5] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Норавян О.С., Ширинян Э.А., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 372.
- [6] *Вартамян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 488.
- [7] *Норавян О.С., Авакян О.М.* // Журнал экспер. и клин. мед., 1976, №8, с. 8.
- [8] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [9] *Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Пасхина О.Е.* / Сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ", М., 2000, с. 209.
- [10] *Landi-Vittory R., Mariny-Bettolo G.* // Croat. Chem. Acta, 1957, v.29, s. 363.
- [11] *Misiti D., de Marchi F., Rosnati V.* // J.Med. Pharm. Chem., 1962, v. 5, №6, p. 1285.
- [12] *Bohme H., Lindenberk K., Priesner H.* // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, p. 326.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.787

СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА
(Z)-ДИМЕТИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ
N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ
И ИХ ЙОДМЕТИЛАТОВ

В. О. ТОПУЗЯН¹, С. Р. ТОСУНЯН¹, И. Р. КАРАПЕТЯН¹,
К. Ю. АМИРБЕКЯН² и Ш. А. МАРКАРЯН²

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

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26

²Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: vtop@web.am

Поступило 5 VIII 2013

Реакцией ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с N,N-(диметиламино)алкиламидами осуществлен синтез и описаны физико-химические характеристики N,N-(диметиламино)алкиламидов некоторых N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (фенилаланина, O-метилтирозина) и их четвертичных аммониевых солей. Определены константы скоростей псевдопервого порядка реакций раскрытия цикла ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов N,N-диметиламиноалкиламидами. Приведены результаты их реакций с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БуХЭ) человека. Для всех синтезированных соединений определены значения IC_{50} (концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза 0.1 мМ ацетилтиохолина). Установлено, что все синтезированные вещества обладают антихолинэстеразной активностью и в основном специфичны по отношению к БуХЭ.

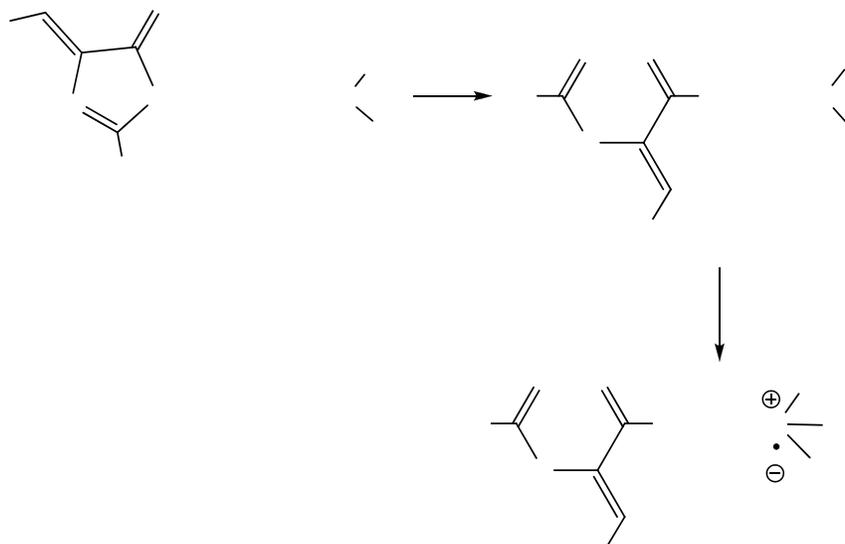
Табл. 2, библиографические ссылки 8.

Ранее [1-3] нами было обнаружено, что холиновые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот проявляют антихолинэстеразные свойства. С целью выявления связи между химической структурой и биологической активностью этого ряда соединений нами предпринят синтез 2-(диметиламино)этиловых и 3-(диметиламино)пропиловых амидов N-замещенных производных α,β -

дегидрофенилаланина и α,β -дегидро-О-метилтирозина (**5-8**). Последние получены взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов (**1** и **2**) с N,N-диметиламиноалкиламинами (**3** и **4**) в среде эфира. В случае аминоконида **5** в качестве реакционной среды использовались также ДМФА и этанол, при этом реакция завершается в течение 0.5 и 2 ч, соответственно, с выходами конечных продуктов 91 и 85%, тогда как проведение реакции в среде эфира приводит к образованию амида **5** с выходом 97%. При применении эфира в качестве реакционной среды наблюдается выпадение осадка, чем упрощается процедура выделения целевого продукта.

Отметим, что синтез сходно построенных амидов α,β -дегидротриптофана азлактонным методом проводится кипячением в течение 1-2 ч в среде смеси бензол-ацетонитрил [4]. По данным [5], 2-метил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолон реагирует с диалкиламиноалкиламинами в среде хлороформа в течение 1 ч.

Кватернизацию полученных амидов **5-8** осуществляли взаимодействием с йодистым метилом в ацетоне (схема).



Ar = C₆H₅, n=2 (**1,3,5,9**);

Ar = C₆H₅, n=3 (**1,4,6,10**);

Ar = C₆H₄OCH₃, n=2 (**2,3,7,11**);

Ar = C₆H₄OCH₃, n=3 (**2,4,8,12**).

Выходы полученных указанным способом аминоконидами **5-8** колеблются в пределах 92-98%, а их йодметилатов **9-12** – 78-96%.

Строения всех полученных соединений подтверждены данными ИК- и ЯМР ¹H спектров. В ИК-спектрах соединений **5-12** имеются максимумы поглощения при 1642-1652, 1650-1660 см⁻¹, характерные для двойной связи и амидной карбонильной группы, соответственно. Частота валентных колебаний 488

Ph

1,2

3,4

CH₃

CH₃

N H₂N(CH₂)_nN

NH-амидной группы находится в области 3200-3240 $см^{-1}$. Данные ЯМР 1H спектров показывают, что синглетный сигнал протона β -положения дегидроаминокислотного остатка проявляется в пределах 7.16-7.25 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений [5].

При одинаковых концентрациях аминов **3** и **4** изучали константы скорости раскрытия ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1** и **2**. Найденные константы псевдопервого порядка приведены в табл. 1, из которой видно, что удлинение метиленовой цепочки между первичной и третичной аминогруппами в аминном компоненте приводит к возрастанию скорости реакции раскрытия оксазолонового цикла в случае обоих оксазолонов. Однако введение метоксигруппы в положение 4 бензольного кольца оксазолона приводит к уменьшению скорости исследуемой реакции. Иными словами, электронодонорная группа увеличивает электронную плотность на реакционном центре (углерод C5 оксазолонового цикла), уменьшая скорость раскрытия оксазолонового кольца. Такая же картина ранее наблюдалась и в реакциях 2-метил-4(замещенных бензилиден)-5-оксазолонов с бензиламином [6].

Таблица 1

**Константы псевдопервого порядка реакции раскрытия цикла
2-фенил-4-арилиден-5(4H)-оксазолонов (1 и 2)
диметиламиноалкиламинами (3 и 4) в этаноле при 25°C**

5(4H)-Оксазолон	Амин	K, $с^{-1}$
1	3	1.44×10^{-3}
1	4	9.36×10^{-3}
2	3	3.22×10^{-4}
2	4	3.41×10^{-3}

Исследованы антихолинэстеразные свойства аминомидов **5-8** и их йодметилатов **9-12**. Для всех синтезированных амидов определяли значения IC_{50} для эритроцитарной ацетилхолинэстеразы и для плазменной бутирилхолинэстеразы человека.

Данные, приведенные в табл.2, показывают, что в случае АХЭ наиболее сильным ингибитором является 2-(диметиламино)пропиловый амид N-бензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (**8**).

В случае же БУХЭ сравнительно высокое антихолинэстеразное свойство проявляет йодметилат 2-(диметиламино)этилового амида N-бензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (**11**).

Таблица 2

Антихолинэстеразные свойства диметиламиноалкиловых амидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот 5-8 и их четвертичных аммониевых солей 9-12

Соединение	IC ₅₀ , мМ (АХЭ)	IC ₅₀ , мМ (БуХЭ)	А/Б
5	2.50	0.00454	550
6	2.00	0.0083	240
7	0.63	0.00026	2431
8	0.40	0.0042	96
9	0.71	0.00175	405
10	1.67	0.0015	1116
11	0.70	0.000076	11944
12	1.43	0.00096	1485

Приведенные в табл. 2 величины IC₅₀ показывают, что, кроме соединения **11**, остальные амиды являются менее специфичными ингибиторами по отношению к БуХЭ. В табл. 2 эта специфичность обозначена как соотношение А/Б, где А и Б являются значениями IC₅₀ данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно. Исследованные аминокислоты проявляют от ~96 до ~11944 раз большую специфичность по отношению к БуХЭ. Для сравнения отметим, что селективность холинового эфира 2-метоксибензоил- α,β -дегидрофенилаланина по отношению к БуХЭ составляет 384 [2]. Однако в работе [7] приводятся данные о том, что производное гексагидрофуоро[3,2-*b*]-фурана проявляет специфичность по отношению к БуХЭ до 51000 раз.

Изучены антибактериальные свойства синтезированных амидов **5-12** в отношении грамположительных стафилококков (*St. aureus* 1 и 209p) и грамотрицательных палочек (*Sh. Dysenteriae Flexneri* 6858 и *E. Coli* 0-55). Установлено, что соединения **6, 8-11**, обладают умеренными антибактериальными свойствами ($d=10-19$ мМ), уступая контрольному препарату фуразолидону ($d=24-25$ мМ). Остальные соединения лишены активности.

Таким образом, на основе N-бензоил-2-(диметиламино)алкиловых амидов α,β -дегидрофенилаланина и тирозина созданы ингибиторы холинэстераз, а также получены данные, указывающие на перспективность дальнейших поисков в этом направлении.

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-

дб. УФ-спектры сняты на спектрометре "Helios Gamma". ТСХ проведена на пластинках силуфол "UV-254", элюент – пропанол-вода (7:3), проявитель – пары йода. Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолонны получены аналогично [8].

Синтез соединений 5-8.

(Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (5). К смеси 0.004 *моля* 2-фенил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолонна (1 или 2) в 50 *мл* диэтилового эфира добавляют 0.004 *моля* диамина (3 или 4) и смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Выпавший при этом осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

Синтез соединения 5 проведен также в среде ДМФА (5 *мл*) или этанола (10 *мл*). Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 0.5 или 2 ч. К реакционной смеси добавляют 50 *мл* воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. При этом выходы составляли 91.14 и 85.2%, соответственно.

(Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (5). Выход 98.5%, т.пл. 138-140°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (СО-амидн.); 3221,3272 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.20 (с, 6H, NMe₂); 2.40 (т, 2H, J=6.7, NCH₂); 3.29 (дт, 2H, J₁=6.7, J₂=5.5, NHCH₂); 7.16 (с, 1H, =CH); 7.21-7.34 (м, 3H, Ar); 7.42-7.56 (м, 5H, Ar); 7.62 (уш. т, 1H, J=5.5, NHCH₂); 7.98-8.02 (м, 2H, Ar); 9.73 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , *нм*: $\lambda_1=205$ (lg $\epsilon_1=4.68$), $\lambda_2=223$ (lg $\epsilon_2=4.58$), $\lambda_3=278$ (lg $\epsilon_3=4.54$). Найдено, %: С 71.03; Н 6.91; N 12.64. С₂₀H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: С 71.19; Н 6.87; N 12.45.

(Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (6). Выход 98.6%, т.пл. 128-131°C, R_f 0.47. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (СО-амидн.); 3220, 3276 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.64 (2H, кв, J=6.5, NCH₂CH₂); 2.04 (с, 6H, NMe₂); 2.30 (т, 2H, J=6.5, NCH₂); 3.24-3.31 (м, 2H, NHCH₂); 7.20-7.33 (м, 4H, Ar); 7.42-7.55 (м, 5H, Ar); 8.01-8.08 (м, 3H, Ar+NH); 9.68 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , *нм*: $\lambda_1=202$ (lg $\epsilon_1=4.54$), $\lambda_2=278$ (lg $\epsilon_2=4.32$). Найдено, %: С 71.46; Н 7.50; N 11.68. С₂₁H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 71.77; Н 7.17; N 11.96.

(Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (7). Выход 92.9%, т.пл. 196-198°C, R_f 0.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амидн.); 3237(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.19 (с, 6H, NMe₂); 2.39 (т, 2H, J=6.7, NCH₂CH₂ NH); 3.28 (тд, 2H, J₁=6.7, J₂=5.7, CH₂NH); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 6.81-6.86 (м, 2H, C₆H₄O); 7.17 (с, 1H, =CH); 7.43-7.55 (м, 6H, Ar, NHCH₂); 8.00-8.05 (м, 2H, орто-C₆H₅); 9.66 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , *нм*: $\lambda_1=202$ (lg $\epsilon_1=4.66$), $\lambda_2=227$ (lg $\epsilon_2=4.59$), $\lambda_3=304$ (lg $\epsilon_3=4.59$). Найдено, %: С 68.72; Н 6.42; N 11.63. С₂₁H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: С 68.64; Н 6.86; N 11.44.

(Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (8). Выход 93%, т.пл. 155-157°C, R_f 0.43. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (СО-амидн.); 3242 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.58-1.67 (2H, кв,

$J=6.5$, NCH_2CH_2); 2.02 (с, 6H, N Me₂); 2.29 (т, 2H, $J=6.5$, NCH_2); 3.27 (тд, 2H, $J_1=6.5$, $J_2=5.4$, NHCH_2); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 6.83 и 7.48 (по 2H, оба м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.23 (с, 1H, =CH); 7.44-7.56 (м, 3H, C_6H_5); 7.97 (уш. т, 1H, $J=5.4$, NHCH_2); 8.04-8.09 (м, 2H, C_6H_5); 9.62 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=202$ ($\lg \epsilon_1=4.69$), $\lambda_2=227$ ($\lg \epsilon_2=4.64$), $\lambda_3=303$ ($\lg \epsilon_3=4.64$). Найдено, %: С 69.33; Н 7.01; N 11.13. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.27; Н 7.13; N 11.02.

Кватернизация третиичных аминоксидов 5-8. К раствору 0.0006 моля амина 5-8 в 10 мл ацетона добавляют 0.13 г (0.06 мл, 0.0009 моля) йодистого метила и раствор оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из ацетона или смеси этанол-эфир (1:1).

Йодметилат (Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (9). Выход 96.4%, т.пл. 120-123°C, R_f 0.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1638 (СО-амидн.); 3400, 3214 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.25 (с, 9H, NCH_3); 3.58-3.64 (м, 2H, NCH_2); 3.65-3.73 (м, 2H, NCH_2); 7.22 (с, 1H, =CH); 7.24-7.36 (м, 3H, Ar); 7.44-7.59 (м, 5H, Ar); 8.01-8.05 (м, 2H, Ar); 8.38 (т, 1H, $J=5.5$, NHCH_2); 9.93 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=220$ ($\lg \epsilon_1=4.63$), $\lambda_2=282$ ($\lg \epsilon_2=4.39$). Найдено, %: J 26.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: J 26.47.

Йодметилат (Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (10). Выход 95%, т.пл. 231-234°C, R_f 0.76. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671 (СО-амидн.); 3229 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.96-2.07 (м, 2H, CH_2); 3.21 (с, 9H, NMe_3); 3.31-3.39 (м, 2H, NCH_2); 3.48-3.56 (м, 2H, NCH_2); 7.08 (с, 1H, =CH); 7.24-7.37 (м, 3H, Ar); 7.45-7.60 (м, 5H, Ar); 8.03-8.08 (м, 2H, Ar); 8.21 (т, 1H, $J=6.0$, NHCH_2); 10.00 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=202$ ($\lg \epsilon_1=4.72$), $\lambda_2=219$ ($\lg \epsilon_2=4.68$), $\lambda_3=282$ ($\lg \epsilon_3=4.45$). Найдено, %: J 26.04. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: J 25.72.

Йодметилат (Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (11). Выход 88%, т.пл. 135-138°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1646 (СО-амидн.); 3237 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.25 (с, 9H, NMe_3); 3.57-3.71 (м, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 6.83-6.89 (м, 2H, C_6H_4); 7.24 (с, 1H, =CH); 7.45-7.57 (м, 5H, Ar); 8.02-8.08 (м, 2H, C_6H_5); 8.29 (т, 1H, $J=5.5$, NH); 9.85 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=222$ ($\lg \epsilon_1=4.54$), $\lambda_2=307$ ($\lg \epsilon_2=4.38$). Найдено, %: J 25.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: J 24.91.

Йодметилат (Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (12). Выход 78%, т.пл. 167-170°C, R_f 0.8. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1656 (СО-амидн.); 3427, 3217 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.95-2.05 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 3.19 (с, 9H, NMe_3); 3.30-3.37 (м, 2H, NHCH_2); 3.45-3.53 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 6.84-6.89 (м, 2H, C_6H_4); 7.07 (с,

1H, =CH); 7.45-7.57 (m, 5H, Ar); 8.04-8.09 (m, 2H, C₆H₅); 8.11 (t, 1H, J=5.5, NHCH₂); 9.94 (yш. c, 1H, NH). УФ-спектр λ, нм: λ₁=221 (lgε₁=4.73), λ₂=304 (lgε₂=4.58). Найдено, %: J 24.53. C₂₃H₃₀N₃O₃. Вычислено, %: J 24.24.

**(Z)-N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵՀԻԴՐՈԱՄԻՆՈԹՈՒՆԵՐԻ
ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈԱԼԿԻԼԱՄԻՂՆԵՐԻ ՈՒ ՆՐԱՆՑ ՅՈՂԴԻՄԵԹԻԼԱՏՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՀԱԿԱՄՈԼԻԼԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Ս. Ռ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Ի. Ռ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Կ. ՅՈՒ. ԱՄԻՐԲԵԿՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

Ելնելով չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և N,N-(դիմեթիլամին)ալկիլամինների փոխազդեցությունից իրականացվել է N-բենզոիլ (-դեհիդրոամինոթթուների (ֆենիլալանինի, O-մեթիլտիրոզինի) N,N-(դիմեթիլամին)ալկիլամինների և նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի սինթեզը: Որոշվել է N,N-(դիմեթիլամին)ալկիլամիններով չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների ցիկլի բացման պակտոառաջին կարգի ռեակցիայի արագության հաստատունը: Բերված են մարդու էրիտրոցիտային ագեոլիտոլինէսթերազի և արյան սիճուկի բուֆիրիլիտոլինէսթերազի հետ սինթեզված միացությունների փոխազդեցության արդյունքները: Սինթեզված բոլոր միացությունների համար որոշվել են IC₅₀ (հետազոտվող միացության կոնցենտրացիան, որի դեպքում տեղի է ունենում էնզիմի ակտիվության ճնշում 50%-ով) արժեքները: Համաձայն ստացված տվյալների, սինթեզված բոլոր միացությունները ցուցաբերում են հակախոլինէսթերազային հատկություններ և հիմնականում սպեցիֆիկ են բուֆիրիլիտոլինէսթերազի հանդեպ:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE PROPERTIES OF (Z)-N-BENZOYL- α,β -DEHYDROAMINO ACID DIMETHYLAMINOALKYL AMIDES AND THEIR IODOMETHYLATES

**V. O. TOPUZYAN¹, S. R. TOSUNYAN¹, I. R. KARAPETYAN¹,
K. U. AMIRBEKYAN² and S. A. MARKARIAN²**

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
Yerevan State University
E-mail: vtop@web.am

A synthesis was carried out by the reaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones with N,N-(dimethylamino)alkyl amines and physicochemical characteristics of N,N-(dimethylamino)alkyl amides of some N-substituted α,β -dehydroamino acids (phenylalanine, O-methyltyrosine) and their quaternary ammonium salts were described. The rate constants of pseudo-first-order reactions for the cycle disclosure of unsaturated 5(4H)-oxazolones by N,N-dimethylaminoalkyl amines were determined. The results of their interaction with human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) were presented. For all synthesized compounds the values of IC₅₀ (concentration of the studied compound at which a 50% inhibition of the

rate of cholinesterase hydrolysis of 0.1mM acetylthiocholine was observed) were determined. According to the obtained data, all the synthesized compounds showed anticholinesterase activity and mainly they were specific towards BuChE.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Асатрян Р.С. // Хим.-фарм.ж., 2006, т. 40, с.18.
- [2] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // NAS RA Electronic Journal of Natural Sciences, 2006, v.1, 16, p.14.
- [3] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // Chemico-Biological Interactions, 2008, v.171, 11, p.108.
- [4] Спасов А.А., Яковлев Д.С., Суздалев Л.Ф. // Хим.-фарм.ж., 2012, т. 46, с.8.
- [5] Kawasaki A., Meakawa K., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Tetrahedron, 2004, v.60, p.9517.
- [6] Betlakiewska B., Vanecki B., Czaplowski C., Lankiewicz L., Wiczak W. // Int. J. Chem. Kinet., 2002, v.34, p.148.
- [7] Caloran C.G., Dillon G.P., Gaynor J.M., Reidy S., Ryber S.A., Khan D., Marquez J.F., Gilmer J.F. // J.Med.Chem., 2008, v.51, 120, p.6400.
- [8] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, 13, с.369.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

ХИМИЯ ПОЛИМЕРОВ

УДК 541.64:547.551

МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛИАНИЛИНА

А. А. МАТНИШЯН, Т. Л. АХНАЗАРЯН и Т. Т. ХАЧАТРЯН

Ереванский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений
Армения 0031, Ереван, ул. Саркисяна, 5а
E-mail: hakobm@rambler.ru

Поступило 3 III 2012

Проведен обзор работ по закономерностям синтеза полианилина, современным представлениям механизма окислительной поликонденсации анилина, сделан критический анализ предлагаемых механизмов. Рассмотрены реакции, приводящие к инициированию, росту цепи, образованию структурных неоднородностей – разветвлению, обрыву, сшивке и нарушению эффективного сопряжения цепей.

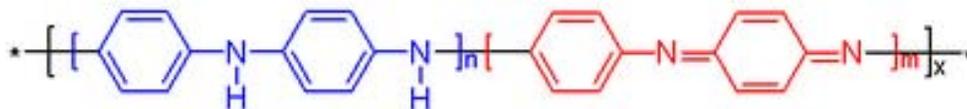
Анализируются закономерности получения полианилина, влияние различных добавок, условий синтеза и промежуточных продуктов, в том числе и образующихся при гидролизе, на структуру полученных материалов. Предложен механизм инициирования образующимся N-фенил-1,4-бензохинондииминном и рост макромолекул присоединением анилина к электрофильным хинониминным группам полимера.

Рис. 3, библиографических ссылок 69.

В последние годы резко возросло применение органических полупроводниковых материалов в технике. Уже существуют светоиспускающие диоды различного диапазона, дисплеи, материалы, поглощающие высокочастотные излучения, химические источники тока, высокоэффективные антикоррозионные покрытия и различные другие изделия [1-8]. В перспективе ожидается промышленный выпуск полимерных фотоизлучающих диодов высокой яркости, высокоемких конденсаторов, гибридных наноконпозиционных фотохимических преобразователей и дисплеев типографскими методами [9, 10].

В этом ряду материалов большой практический интерес представляет полианилин (ПАНИ), отличающийся стабильностью на воздухе, простотой синтеза

и уникальными электрофизическими свойствами [11-13]. Впервые полианилин был получен при электрохимическом окислении анилина (Ан) в 1862 году [14]. Химический синтез анилинового черного осуществил Willstatter в 1907 году [15]. Позже подробно были описаны методы получения различных форм ПАНи и предложена структура полностью восстановленного лейкоэмеральдина, промежуточно окисленного эмеральдина и полностью окисленного пернигроанилина [16]. Полученные результаты соответствуют современным представлениям структуры полианилина:



В связи с широким применением ПАНи и его производных в электронике и электротехнике оказалось, что полимеры, полученные в различных лабораториях, существенно отличаются по свойствам, и появилась необходимость получения продуктов регулярной структуры с контролируемым содержанием структурных неоднородностей, заданной морфологией и молекулярной массой (*ММ*).

В данном обзоре мы обсуждаем особенности синтеза полианилина, механизм окислительной поликонденсации анилина, реакции, приводящие к образованию структурных неоднородностей.

Одним из общих методов получения ароматических сопряженных полиаминов является каталитическая поликонденсация галоиданилинов [17]. Этот метод позволяет получать *o*-, *p*- и *m*-замещенные полиамины [18-19]. Регулярный ПАНи со степенью кристалличности 70-80% и $M_n = 3170$, допированный анионом J_3 , полученный термической поликонденсацией *p*-йоданилина, показывал поверхностную проводимость $5 \cdot 10^{-4} \text{ (ом}\cdot\text{см)}^{-1}$ [20]. Полимер с молекулярной массой 6000, полученный поликонденсацией *p*-броманилина (по Ульману), плохо растворим и обладает низкой электропроводностью – $10^{-6} \text{ (ом}\cdot\text{см)}^{-1}$ [21]. Регулярный полимер, полученный поликонденсацией *N*-хлорбензохинонимина, также получается с небольшой *ММ* и имеет низкую электропроводность [22]. Очевидно, образование низкомолекулярных продуктов поликонденсации связано с плохой растворимостью образующихся олигомерных полисопряженных продуктов в реакционной среде. Известны и другие методы синтеза ароматических полиаминов – каталитическая и биокаталитическая поликонденсация анилина и его производных [23-25], однако эти методы, как правило, приводят к образованию олигомерных продуктов с низкой электропроводностью, часто неизвестного строения. Анилин полимеризуется и механохимически в твердой фазе с образованием высококристаллического, допированного, плохо растворимого полимера, структура и свойства которого мало исследованы [26].

Наиболее доступным методом получения ПАНи и его производных является метод окислительной поликонденсации ароматических аминов, который позволяет синтезировать электропроводящие высокомолекулярные продукты. Несмотря на простоту синтеза полианилина, механизм его полимеризации достаточно сложен, и многие особенности реакций, приводящих к образованию полимера, не выяснены. Мало исследованы микроструктурные особенности полимеров, которые наиболее сильно влияют на электро-физические и физико-химические свойства материала. В литературе под названием ПАНи существует множество различных продуктов, которые отличаются как химическими, так и физическими свойствами [27-29]. Истинная структура ПАНи включает различные неоднородности – “дефекты”, такие, как дифениленовые, *m*-, *o*-замещенные фенильные фрагменты, галоид-, гидрокси-, азо-, третичные аминогруппы и др.

Химическое или электрохимическое окисление анилина и его производных в органических и неорганических средах является общим методом синтеза сопряженных полиаминов. Синтез ПАНи в водных средах начинается с индукционного периода, затем следует быстрая экзотермическая стадия поликонденсации, которая протекает практически с постоянной скоростью с выпадением полимера из реакционной среды. Кинетика этого процесса и увеличение вязкости полимера в процессе синтеза приведены на рис. 1.

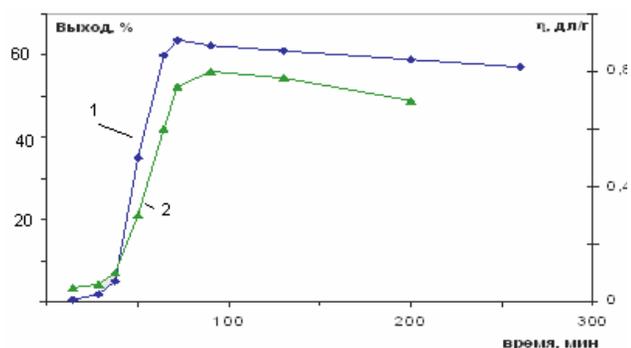


Рис. 1. Зависимость выхода (1) и вязкости (2) полианилина от времени реакции. $[A] = 0.13 \text{ моль/л}$, $[Ox] = 0.12 \text{ моль/л}$, $[HCl] = 1 \text{ моль/л}$, $T = 7^\circ\text{C}$.

Необходимо отметить, что растворимость димеров анилина уже достаточно низкая, а тримеры и тетрамеры плохо растворяются в водных средах и практически не полимеризуются при окислении [27, 30-31]. В сильноокислых средах после быстрой стадии поликонденсации (полного расходования окислителя) продолжается некоторое увеличение молекулярной массы полимера, далее следует длительный “постполимеризационный” период, где наблюдается уменьшение электропроводности, выхода и вязкости полимера [29, 32]. Потенциометрические измерения кислотности реакционной среды в процессе синтеза ПАНи

показали, что на стадии индукционного периода с высокой скоростью уменьшается рН среды [29].

Первичным продуктом реакции как при химическом, так и при электрохимическом окислении анилина является катион-радикал амина [31, 33-34], который, в зависимости от характера среды, претерпевает различные изменения, приводя к большому ряду продуктов конденсации (рис. 2) [35, 36].

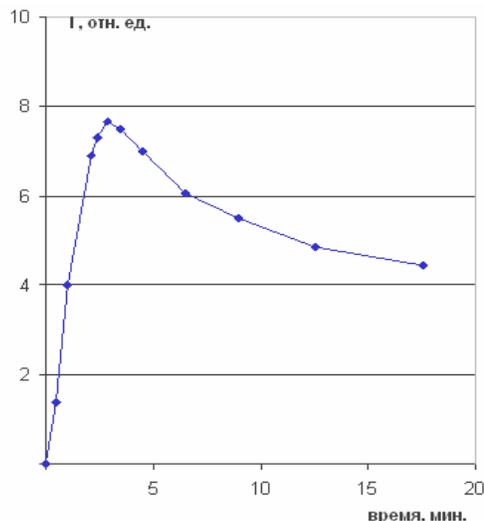
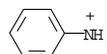


Рис. 2. Кинетика образования катион-радикала анилина в муравьиной кислоте по интенсивности сигнала ЭПР. $[A] = 0.2$ моль/л, $[Ox] = 0.2$ моль/л, $T = 25^{\circ}C$.

Образование низкомолекулярных продуктов в индукционном периоде регулируется устойчивостью комплекса анилина с катион-радикалом, который стабилизирован в сильноокислых средах [37-39]. В растворе муравьиной кислоты устойчивость комплекса анилина с катион-радикалом настолько возрастает, что на начальной стадии окисления анилина методом ЭПР был зарегистрирован катион-радикал, а при температуре ниже $0^{\circ}C$ происходит выделение кристаллического комплекса [40]. Катион-радикал димеризуется или в присутствии окислителя взаимодействует с избытком анилина, образуя в основном димер – *N*-фенилен-1,4-фенилендиамин (Д) [31, 33-34]. Предложен альтернативный путь образования Д, согласно которому, основным электрофильным реагентом в процессе иницирования является катион нитрония,

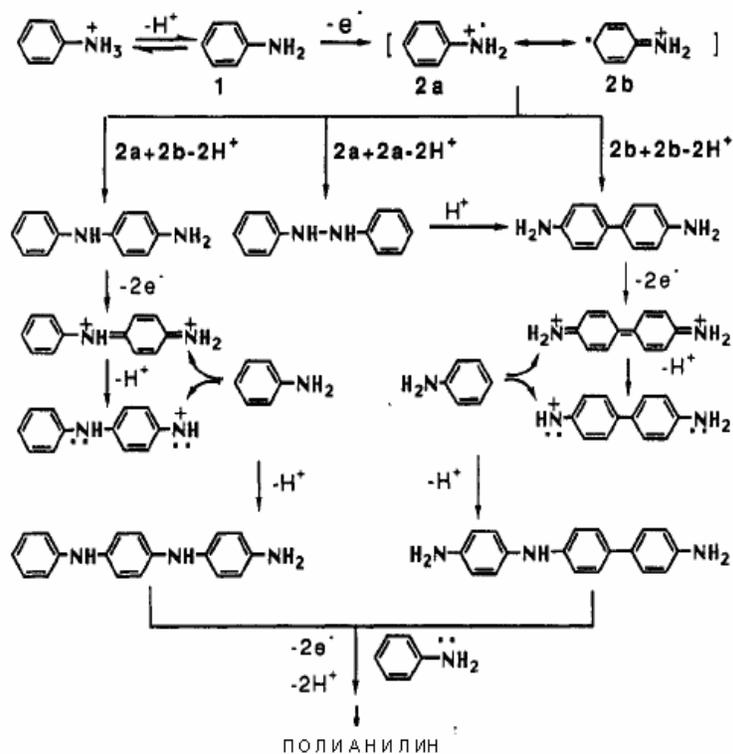


который, реагируя с анилином, приводит к димерам [41]. Подробный механизм димеризации анилина мало исследован, но имеется огромный объем экспериментальных работ, связанных условиями образования различных продуктов конденсации. В слабокислых средах основным промежуточным продуктом является *N*-фенилен-1,4-фенилендиамин. При электрохимическом окислении анилина ($pH = 5$) – это единственный промежуточный продукт окисления [34, 42]. Исследования УФ-спектров и изменение кислотности реакционной среды во время синтеза ПАНи

выявили три стадии процесса. На начальной стадии наблюдается резкое уменьшение рН среды и появляется пик поглощения в области 420 нм, характерный для хинониминов [43]. Это связано с образованием Д и его окислением в *N*-фенил-1,4-бензохинондиимин (Дх) с выделением четырех протонов; далее следует медленная стадия образования соли Дх, при этом кислотность среды практически не меняется. Дальнейшее уменьшение рН происходит более плавно и характеризует процесс поликонденсации с выделением двух протонов [29]. С увеличением кислотности среды и концентрации реагентов увеличивается выход других димеров – семидинов, в частности, выход бензидина может достигать 20% [33-34], а 2-аминодифениламина – до 7%, образование *m*-замещенных фрагментов – до 3% [44-45]. На начальной стадии синтеза ПАНи в воде, кроме димеров, хроматографически зафиксировано образование еще более 6 продуктов конденсации анилина: выделены 2-амино-5-анилино-*l*-бензохинондианил (тример), 2,5-дианилино-*N*-фенилбензохинондиимин (тетрамер), 2,5-дианилино-*N,N*-дифенилбензохинондиимин (пантамер) [45-46], а также феназины и фенилгидроксиламин [16, 33, 47].

Получаемые продукты, особенно димеры, активны в процессах поликонденсации и сополиконденсации с анилином, как правило, встраиваются в полимерную цепь, образуя множество структурных неоднородностей, которые трудно поддаются количественной оценке. Поэтому соотношение первичных продуктов конденсации существенно влияет на структуру и свойства конечного полимера [28, 34, 45, 48-50].

Обсуждаемые в литературе многочисленные схемы синтеза не объясняют достаточно сложный механизм образования полимеров и не позволяют даже качественно оценить побочные реакции, приводящие к структурным неоднородностям [29, 43, 47, 51]. Особенности некоторых реакций при поликонденсации анилина показаны на нижеприведенной схеме [30, 51, 52]:



Авторы установили, что *D*, бензидин и *p*-фенилендиамин увеличивают, а гидрохинон уменьшает скорость полимеризации. Процесс конденсации начинается с образования *D*, стационарная концентрация которого ($D \approx 10^{-5}$ моль/л) остается постоянной в процессе синтеза. Однако не объясняют, почему *D*, *p*-фенилендиамин также увеличивают скорость поликонденсации, а гидрохинон, дифениламин снижают ее.

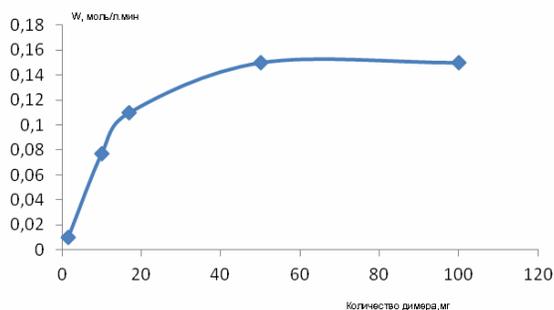
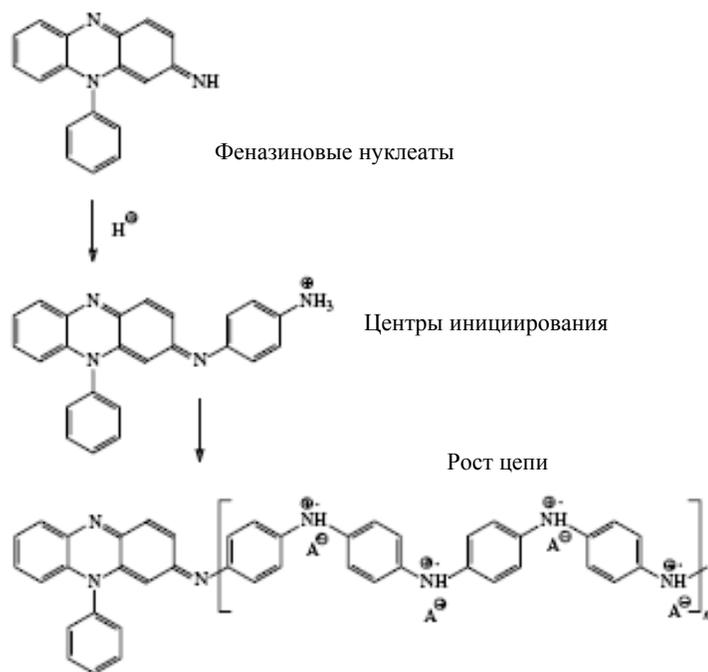


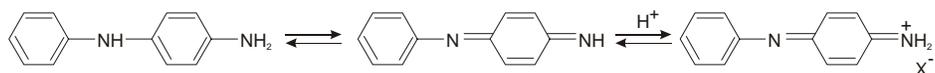
Рис. 3. Влияние димера на скорость образования полианилина, $[A] = 0.13$ моль/л, $[Ox] = 0.12$ моль/л, $[HCl] = 1$ моль/л; $T = 7^\circ C$.



Эти и другие особенности конденсации анилина подробно рассмотрены в работах [29,36,40,59]. Процессу поликонденсации при окислении ароматических аминов уделено большое внимание, наиболее дискутируется катион-радикальный механизм, доказано, что рост цепи происходит в пернигроанилиновой форме [43, 52-54]. Однозначно установлено, что поликонденсация анилина начинается с образования Д [28, 43, 48, 51]. Предлагались и другие пути синтеза, включающие феназиновые олигомерные промежуточные продукты, инициирующие поликонденсацию анилина (Ан) [12, 6, 47], однако их образование наблюдается на более поздней стадии – конденсации, и в основном при повышении температуры синтеза или при термообработке ПАНи [55, 56]. Мы показали, что присутствие в реакционной среде 0.005 моль/л 2,3-диаминофеназина или 3-амино-2-оксифеназина незначительно влияет на скорость поликонденсации анилина. Возможно, это связано с низкой основностью аминофеназинов и их плохой растворимостью в водных средах. Начальным продуктом, инициирующим поликонденсацию, как предложено в работе [57], может быть и фенилгидроксиламин, который обнаружен на первой стадии окисления анилина и может конденсироваться в ПАНи. Авторами показано, что образование катион-радикала Ан и его последующая димеризация катализируются гексахлоранионами ряда металлов; это является стадией, определяющей скорость электрохимического синтеза (ЭС) ПАНи. Введение каталитических добавок позволило резко уменьшить или вообще снять индукционный период и проводить ЭС ПАНи при более низких анодных потенциалах.

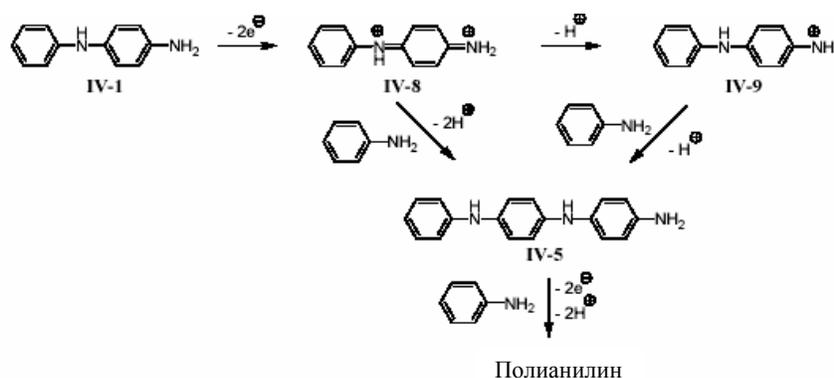
Дальнейшие исследования влияния ряда продуктов на кинетику поликонденсации анилина показали, что в присутствии 10^{-6} моль/л Д или $\sim 10^{-3}$ г/л конечного ПАНи растет скорость поликонденсации и резко уменьшается индукционный период [29]. Гидрохинон же увеличивает индукционный период и уменьшает скорость поликонденсации. Кинетическими методами подтверждено, что гидрохинон реагирует с катион-радикалом анилина, ингибирует образование димера и не влияет на скорость поликонденсации, когда димер уже образовался.

Таким образом, из анализа литературы следует, что индукционный период поликонденсации связан с накоплением димеров, в основном *N*-фенилен-1,4-фенилендиамин, который в присутствии окислителей обратимо окисляется в *N*-фенил-1,4-бензохинондиимин и является основным продуктом, инициирующим окислительную поликонденсацию анилина.



Окислительно-восстановительный потенциал Д достаточно низкий ($E_D = 0.52$ В), поэтому он в присутствии окислителя сразу же переходит в Дх. Наличие хинонимина на начальной стадии (иницировании) подтверждалось спектральными [43] и электрохимическими данными [57]. Накопленный на стадии иницирования Дх в кислых средах образует соли, которые реагируют с анилином или другими нуклеофилами. В отличие от известной в органической химии реакции анилина с хинонами, присоединение к хинониминам происходит в основном к иминной группе и достаточно исследовано для процессов, протекающих в цветной фотографии [58]. Из значений потенциалов окисления анилина ($E_A = 1.03$ В) и димера, а также условий квазиравновесия одноэлектронного процесса оценена константа равновесия реакции диспропорционирования: $A \cdot (A^{\cdot+}) + D \cdot (D^{\cdot+}) \rightleftharpoons A + D_x$, откуда $K \approx 10^{8.9}$ [59]. Из этого следует, что промежуточно образующиеся радикалы или катион-радикалы анилина и *l*-аминодифенилимина диспропорционируют практически полностью. В результате в реакционной системе накапливается Дх, поэтому предполагать катион-радикальный механизм роста цепи при столь малых концентрациях $A^{\cdot+}$ -или $A \cdot$ маловероятно. Образование димера и олигомеров с низкими значениями ОВ- потенциалов, возможно, приводит к ингибированию дальнейшего окисления анилина. Этим можно объяснить то, что пик окисления анилина проявляется на вольтамперограммах только в начале окисления – первом цикле сканирования [60-62]. Ингибирование дальнейшего окисления анилина димером, образующимся на начальной стадии поликонденсации, подтверждается увеличением индукционного периода и уменьшением скорости поликонденсации под влиянием гидрохинона [29].

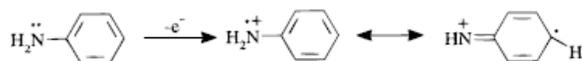
Однако эти данные не согласуются с тем, что концентрация Д практически остается постоянной на всем протяжении реакции [52].



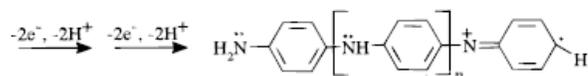
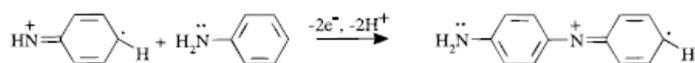
Предполагается, что образование полимера может происходить при нуклеофильном замещении анилина нитроний-ионом [63] или присоединением анилина к катион-радикалу макромолекулы [39, 51, 52], а также как разновидность катионной полимеризации, учитывая влияние электрохимического потенциала системы и ОВ-потенциала растущих цепей ПАНи [43]. Однако на основании кинетических исследований с применением различных типов ловушек в работе [54] опровергается образование промежуточных нитроний-ионов и утверждается катион-радикальный механизм “полимеризации” анилина. Эти вопросы, важные для понимания особенностей роста цепи ПАНи, окончательно не выяснены.

Кинетические исследования поликонденсации анилина также не объясняют особенности ее механизма [50, 51, 64].

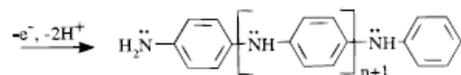
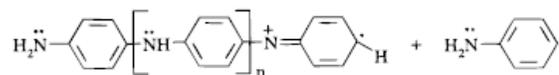
Инициирование

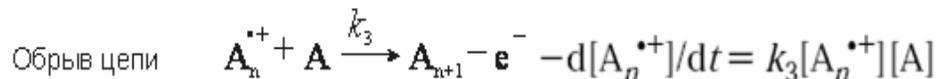
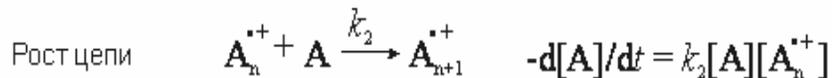
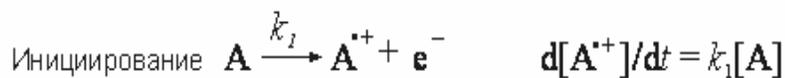


Рост цепи



Обрыв цепи

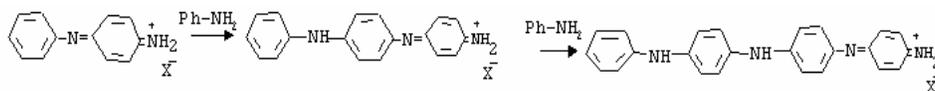




Исследования кинетики образования пленок ПАНи на кварцевых подложках окислением анилина персульфатом аммония в водных средах позволили доказать наличие индукционного периода, определить энергию активации реакции (39.79 кДж/моль), а также первый порядок скорости реакции по анилину и 0.5 по персульфату [64, 65].

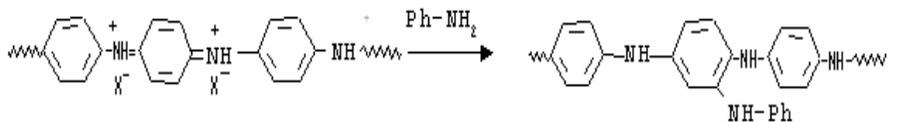
Таким образом, из анализа литературы однозначно можно утверждать, что на первой стадии окислительной конденсации A_n образуются димерные продукты из первичных катион-радикалов. Из-за чрезвычайно низкой стационарной концентрации димеров (максимально порядка 10^{-5} моль/л для Д) рост цепи конденсацией их друг с другом маловероятен. Полимер не образуется при окислении Д [42] и тетрамера [52]. Поликонденсация осложняется выпадением полимера из раствора, следовательно, рост цепи в гетерогенной среде вынужденно происходит за счет растворенного мономера – анилина, и зависит от реакционной способности его l -положения. Этим объясняется ряд особенностей поликонденсации производных анилина, пассивность его l - и N -замещенных производных, существенное изменение структуры и свойств продуктов поликонденсации Д по сравнению с анилином [28]. Практически Д при окислении образует олигомерные продукты с низкой электропроводностью и приведенной вязкостью 0.1–0.2 дЛ/г, не похожие на ПАНи. Идея, что рост цепи происходит присоединением мономера к активным концам цепи, обсуждалась неоднократно [6, 43, 50–51, 66]. При этом предлагались различные механизмы присоединения – преимущественно катион-радикальные. Обобщение этих работ приводит к предположению, что рост цепи и образование разветвлений при поликонденсации анилина происходит реакцией присоединения анилина к электрофильным центрам (хинониминным группам) макромолекулы. При этом элементарные акты присоединения могут иметь цепной характер, осуществляться через перенос электрона от анилина к хинонимину с появлением радикальных или катион-радикальных пар. Это позволило понять противоречия в механизмах роста цепи и объяснить многие особенности процесса поликонденсации анилина [29, 45]: возобновление поликонденсации при добавлении израсходованного компонента, способность к образованию сополимеров с другими нуклеофильными мономерами, увеличение скорости процесса в присутствии ряда ароматических аминов или конечного ПАНи, образование нерастворимого ПАНи и

разветвленных структур. Образующийся при присоединении анилина к Дх тример окисляется в соответствующий хинонимин, т.к. его ОВ-потенциал еще ниже, чем у Дх.

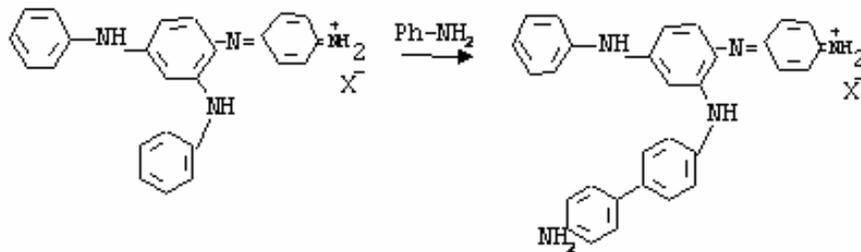


Далее процесс присоединения анилина к концевой протонированной хинониминной группе приводит к тетрамеру. Последовательным окислением промежуточно образующейся концевой аминной группы в хинониминную и присоединением к ней исходного мономера формируется линейный полимер. Из-за понижения ОВ-потенциала каждого последующего олигомера полимерная фаза растет, как было показано неоднократно, в пернигроанилиновой форме [12,43, 53]. Так как в процессе роста цепи общее количество хинониминных групп увеличивается, на начальной стадии растет и скорость реакции. Подтверждением роста цепи при присоединении нуклеофила (анилина) к электрофильным (хинониминным) группам является увеличение скорости поликонденсации (скорость присоединения анилина к электрофильным центрам) с повышением электрофильности хинонимина от концентрации протонов при образовании солей [29]. Экспериментально показано, что в присутствии наноразмерной суспензии ПАНи скорость окислительной поликонденсации анилина увеличивается, а период индукции сокращается пропорционально количеству введенной в реакцию систему ПАНи, что связано с наличием в нем хинониминных групп. Сополиконденсация анилина с другими аминами также объясняется присоединением аминов к хинониминной группе растущей цепи.

По мере полимеризации количество более активных концевых хинониминных групп уменьшается из-за побочных процессов, но общее количество их растет. Экспериментально это должно привести к увеличению скорости реакции из-за увеличения вероятности взаимодействия мономера с дизамещенными хинониминными группами. На самом деле скорость поликонденсации на стационарном участке практически не меняется, что, по-видимому, связано с более низкой электрофильностью дизамещенных хинониминных групп. Уже в тримере имеется два изомерных хинонимина, а в тетрамере количество их может достигать четырех. Присоединение анилина к дизамещенным хинониминам может происходить только через атом азота по следующей схеме:



Из этого следует, что по мере роста макромолекулы увеличивается вероятность разветвления цепей и появления концевых фенильных групп, что, казалось, должно приводить к прекращению роста макромолекул. Однако это не соответствует высоким значениям *ММ* полианилина, реально полученным в условиях поликонденсации ($M_w \sim 10^5$). Это можно объяснить конденсацией анилина с фенильными группами по *l*-положениям к аминогруппам (бензидиновая [33-34] или семидиновая [44-45] конденсация), что приводит к образованию новых, концевых хинониминов. Эти реакции способствуют не только росту, но и разветвлениям и сшивкам цепей.

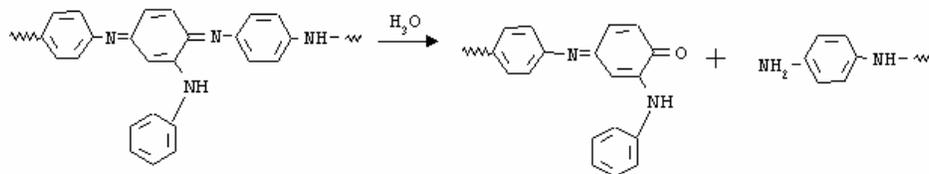


Не исключается и конденсация концевых фенильных групп промежуточных олигомеров между собой. Такого типа реакции происходят при окислительной поликонденсации ди- и трифениламинов в достаточно мягких условиях [24-25, 67]. Подтверждением этих процессов является также образование нерастворимого ПАНИ при проведении синтеза в избытке окислителя. Наличие разветвлений, сшивок и других неоднородностей в структуре ПАНИ следует и из анализа ИК-спектров. Поглощения внеплоскостных деформационных колебаний в С-Н области 790 и 880 $см^{-1}$ в сочетании с поглощением $1111-1117$ $см^{-1}$, двойной пик поглощения С-Н связи в областях 615 и 1232 $см^{-1}$ и поглощение С=N связи в интервале $1340-1350$ $см^{-1}$ характерны и для 1,2,4- и 1,2,4,5-замещенных ароматических производных [45]. Образование в процессе синтеза активных электрофильных групп – хинониминов, неминуемо приводит к ряду побочных реакций с другими нуклеофилами. Этим можно объяснить способность образования сополимеров с другими аминами и низкомолекулярных продуктов поликонденсации в присутствии *l*-замещенных ароматических аминов. В кислых средах хинониминные группы могут присоединять и другие нуклеофильные реагенты, такие, как OH^- , Cl^- , сульфогруппы, присутствующие в реакционной среде. Это приводит к ковалентно-связанному хлору (до 1.8%), гидроксилу (до 2.5%) и сульфогруппам в составе ПАНИ и уменьшению содержания углерода в элементном анализе до 76%, что обсуждалось неоднократно [27, 43-45, 52, 68]. Реакции, приводящие к разветвлениям, сшивкам и другим дефектам струк

туры, недостаточно исследованы. Особенно это осложнено в наноразмерных системах, образующихся при синтезе ПАНи.

Исходя из вышесказанного вызывает сомнение, что ПАНи, полученный окислительной поликонденсацией, имеет регулярную структуру, содержит более чем на 95% *l*-замещенных анилиновых фрагментов, связанных в положениях голова-хвост [12, 66]. Предполагается, что наиболее регулярный полимер получается при электрохимическом синтезе [69], по-видимому, из-за того, что хинониминные активные центры генерируются на цепи ПАНи, связанного с электродом. Однако и в этом случае отмечалось образование дефектов в полимерной цепи, особенно у ПАНи, синтезированного при постоянном анодном потенциале. Отмечено наличие в полимерной цепи структурных фрагментов бензохинона, *l*-аминофенола, бензидина, *l*-гидроксидифениламина, аминодифениламина и других групп, которые отражаются на поведении второго пика на циклической вольтамограмме ПАНи [57].

На структуру ПАНи влияет и гидролиз иминной связи в кислых средах в присутствии окислителей, особенно характерных для *o*-иминов. Влияние гидролиза на кинетику синтеза и структуру ПАНи подробно рассмотрено в обзоре [43]. Авторы доказали, что эндотермический процесс гидролиза оказывает наибольшее влияние на поликонденсацию в условиях $1.5 < \text{pH} < 4$ и подавляется в присутствии анилина. Так как скорость гидролиза намного меньше скорости роста цепи, то гидролиз превалирует в основном на участке постполимеризации, когда анилин израсходован. Доказательством гидролиза является понижение выхода полимера после завершения реакции, особенно заметное при избытке персульфата: уменьшение выделившегося при поликонденсации тепла с увеличением кислотности среды; появление в спектрах ПАНи поглощения при $3635 \text{ (} -\text{OH)}$ и 1680 см^{-1} ; уширение пика 1635 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); уменьшение интенсивности пика в области 3480 см^{-1} вторичных аминов. Это объясняется обрывом цепей из-за гидролиза $\text{C}=\text{N}$ связи и появлением *o*- и *m*-замещенных ароматических фрагментов в основной цепи полимера [59]. Эти неоднородности структуры – “дефекты”, как известно, уменьшают эффективное сопряжение, из-за чего ухудшаются электрофизические, механические и другие свойства полимера. Поэтому в сильноокислых средах происходит уменьшение выхода, вязкости и электропроводности полианилина.



Обнаружено, что в процессе реакции может отщепляться и фенильная группа, как в случае полимеризации *N,N*-дифенил-*p*-фенилендиамина [28], что приводит к уменьшению содержания азота в ПАНи.

На основании анализа литературы и результатов наших исследований мы предлагаем кинетическую схему процесса поликонденсации анилина:

$A + O_x \leftrightarrow [K_1] \leftrightarrow A^+$ $A^+ + [K_1] \leftrightarrow [K_2] \rightarrow A_2$	иницирование; образование активного центра – димера (D)
$A_2 + O_x \leftrightarrow [K_3]$ $[K_3] + A \leftrightarrow [K'_3] \rightarrow A_3$ $A_n + [K_1] \leftrightarrow [K'_{n+1}] \rightarrow A_{n+1}$	рост макромолекул, присоединение анилина к хинониминным олигомерным фрагментам
$[K'_{n+1}] + A_j \leftrightarrow A_{n+1} + A_j$	разветвление и катализ полимером

где $[K]$, $[K_j]$ – комплексы аминов и олигомеров с окислителями; A , O_x , A_n – текущие концентрации анилина, окислителя и олигомеров.

Таким образом, поликонденсация анилина начинается с индукционного периода, который связан, в основном, с накоплением Дх. При ингибировании этого процесса в присутствии гидрохинона скорость поликонденсации анилина существенно уменьшается, а индукционный период растет. Добавление димера увеличивает скорость поликонденсации из-за легкости образования концевых хинониминных активных групп, а индукционный период уменьшается. При этом происходит увеличение центров роста полимера, вследствие этого *ММ* падает. Присоединение анилина к концевой хинониминной группе приводит к росту линейной цепи, а к дизамещенной – является причиной разветвления и сшивки цепей, появлению *o*- и *m*-замещенных фрагментов в макромолекуле и нарушению сопряжения. Гидролиз иминных групп приводит к уменьшению *ММ* ПАНи, появлению дефектных структур и ухудшению электрофизических свойств материала.

Работа выполнена при поддержке Фонда фундаментальных исследований Комитета по науке РА, грант ¹ 11-1d 141 (2011-2013).

ՊՈԼԻԱՆԻԼԻՆԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻՉՄԱՆ

Հ.Ա. ՄԱՏՆԻՇՅԱՆ, Տ. Լ. ՀԱԽՆԱԶԱՐՅԱՆ և Տ. Տ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Պոլիանիլինի սինթեզի օրինաչափությունների վերաբերյալ կատարվել է գրականության և մեր հետազոտություններից ստացված տվյալների ամփոփում:

Վերլուծվել են անիլինի օքսիդիչ պոլիկոնդենսման մեխանիզմների ժամանակակից պատկերացումները, բացահայտվել դրանց թերությունները: Ուսումնասիրվել են ռեակցիայի հարուցման, պոլիմերի սինթեզի ընթացքում շղթայի աճման, ճյուղավորման, կարման, կառուցվածքային անհամասեռությունների առաջացման և մակրոմոլեկուլի արդյունավետ գույրոդման խախտման մեխանիզմները:

Առաջարկվել է անիլինի օքսիդիչ պոլիկոնդենսման նոր մեխանիզմ, որն, ի տարբերություն նախկին պատկերացումների, բացատրում է պոլիկոնդենսման օրինաչափությունները:

THE MECHANISM OF POLYANILINE FORMATION

H. A. MATNISHYAN, T. L. HAKHNAZARYAN and T. T. KHACHATRYAN

Institute of Optical and Physical Measurements
5a, Sarkisyan Str., Yerevan, 0031, Armenia
E-mail: hakobm@rambler.ru, hakob_m@yahoo.com Tel. 37410 241 439

Various aspects of the regularities of polyaniline synthesis are reviewed. The modern perspectives concerning the mechanism of aniline oxidative polycondensation are discussed. The review of works on the mechanism of oxidizing polycondensation of aniline is presented. The regularities of polyaniline formation, the influence of various additions, the conditions for the synthesis of the main product and intermediate, including hydrolysis, products on the structure of obtained materials are studied. Mechanisms of polycondensation by N-phenyl-1,4-benzoquinonediimine, initiation of macromolecules growth as result of anilines addition to electrophile quinone imine groups of the polymer are confirmed. The chemical aspects of reactions leading to formation of structural heterogeneities, branchings, breaching of effective conjugation, termination and sewing together of chains are analyzed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *MacDiarmid A. G.* // *Angew Chem. Int. Ed.*, 2001, v. 40, p. 2581.
- [2] *Фейнман Р.Ф.* // *Рос. хим.ж.*, 2000, т. 46, №5, с. 4.
- [3] *Hoppel H., Sariciftci N.S.* // *Adv. Polym. Sci.*, 2007, №1, p. 121.
- [4] *Prabhu Gnanakan S. R., Rajasekhar M., Subramanian A.* // *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2009, № 4, p. 1289.
- [5] *Saxena V., Malhotra B.D.* // *Current Applied Physics*, 2003, №3, p.293.
- [6] *Stejskal J., Sapurina I., Trchová M.* // *Progress in Polymer Science*, 2010, v. 35, p.1420.
- [7] *Александров Е.А.* // *Физика и техника полупроводников*, 2004, т. 38, №10, с. 1153.
- [8] *Mridha S., Basak D.* // *Applied Physics Letters*, 2008, v. 92, p.142111.
- [9] *Алешин А.Н.* // *Нанотехника*, 2009, т.1, №.17, с. 27.
- [10] *Aleshin A.N., Shcherbakov I.P.* // *J. Phys. D: Appl. Phys*, 2010, v.43, №31, p. 315104.
- [11] *Stakhira P.Y., Vertsimaha Ya.I., Aksimentyeva O.I., Cizh B.R., Cherpak V.V.* // *Physics and chemistry of solid state*, 2005, v. 6, № 1, p. 96.
- [12] *Сапурина И.Ю., Стейскал Я.* // *Успехи химии*, 2010, т.79, №12, с.1218.
- [13] *Tockary Th.A., Asijati W.E., Soebianto Y.S.* // *J. Applied Sci.*, 2008, v.8, p. 2041.
- [14] *Letheby H.* // *J. Chem.Soc.*, 1862, v. 15, p.161.
- [15] *Willstatter* // *Ber.*, 1907, v. 40, p. 2665.
- [16] *Green A.G., Woodhead A.E.* // *J. Chem. Soc.*, 1910, v. 97, p. 2388.
- [17] *Kochar H., Dutts* // *J. Indian Chem. Soc.*, 1953, v.6, p.415.
- [18] *Арзуманян А.М., Григорян С.Г., Мартиросян Г.В., Матнишян А.А.* // *ВМС, А*, 1989, т. 31, №9, с.1950.
- [19] *Yoshizawa K., Tanaka K., Yamabe T.* // *Chem. Letters.*, 1990, p. 1311.

- [20] Арзуманян А.М., Матнишян А.А., Федоров М.И., Мелконян Ш.Р. // ВМС, А, 1991, т. 33, №4, с.797.
- [21] Yoshizawa K., Ito A., Tanaka K., Yamabe T. // Synth. Met., 1992, v.48, p. 271.
- [22] Chen Y.Y., Hall N.K. // Polym. Bull., 1988, v. 20, p. 37.
- [23] Rasika Dias H.V., Gamini Rajapakse R.M., Milan Krishantha D.M., Fianchini M., Wang X., Elsenbaumer R.L. // J. Mater. Chem., 2007, v. 17, p. 1762
- [24] Seong-Cheol Kim, Pilho Huh, Jayant Kumar, Bongsoo Kim, Jang-O Lee, Bruno F.F., Samuelson L.A. // Green Chem., 2007, v. 9, p. 44.
- [25] Alva K.Sh., Marx K.A., Kumar J., Tripathy S.K. // Macromol.Rapid Commun., 1996, v. 17, p. 859.
- [26] Zhou C.F., Du X.S., Liu Z., Ringer S.P., Mai Y.W. // Synth. Met., 2009, v. 159, №13, p.1302.
- [27] Stejkal J., Gilbert R.G. // Pure Appl. Chem., 2002, v. 74, №5, p. 857.
- [28] Neoh K., Kang E., Tan K. // J. Phys.Chem., 1992, v. 96, p. 6777.
- [29] Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л., Акопян М.И., Егикян М.Г. // Хим.ж. Армении, 2010, т. 61, №3, с. 404.
- [30] Wei Y., Hsueh K. F., Jang G. W. // Polymer, 1994, v. 35, №16, p. 3572.
- [31] Monier D.M., Adams R.N. at al. // J.Am.Chem.Soc., 1962, v. 84, p. 3618.
- [32] Matnishyan H.A., Hakhnazaryan T.L., Grigoryan A.R., Artsruni G.V., Akopyan M.I. // Chem. J. Kazakhstan, 2008, v. 21, p. 42.
- [33] Органическая электрохимия / под ред. В.А.Петросяна и Л.Г.Феоктистова т. 1, М., Химия, 1988.
- [34] Cases F., Huerta F., Lapuente R., Quijada C., Morallo E., Vazquez J.L. // J. Electroanal. Chem., 2002, v. 529, p. 59.
- [35] Ding Y., Padias A.B., Hall Jr.H. // J. Polym. Sci. A. Polym Chem., 1999, v. 37, p. 2569.
- [36] Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л., Амбарцумян Г.В. // Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, №1-2, с. 122.
- [37] Yang H., Bard A. J. // J. Electroanal. Chem., 1992, v. 339, p. 423.
- [38] Mu S., Kan J. //Electrochim. Acta, 1996, v. 41, p. 1593.
- [39] Wnek G. //Am. Chem. Soc. Polym. Prepr., 1986, v. 27, № 1, p. 277.
- [40] Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л. // ВМС, А, 2004, т. 46, №12, с. 2004.
- [41] Ćirić-Marjanović G., Konyushenko E.N., Trchová M., Stejskal J. // Synth. Met., 2008, v. 158, №5, p. 200.
- [42] Cases F., Huerta F., Garcés P., Morallon E., Vazquez J.L. //J. Electroanal. Chem., 2001, v. 501, p. 186.
- [43] Gospodinova N., Terlemezyan L. //Prog. Polym. Sci, 1998, v. 23, p. 1443.
- [44] Hagiwara T., Demura T., Iwata K. // Synth. Met., 1987, v. 18, p. 317
- [45] Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л. // ВМС, В, 2007, т. 49, № 6, с. 1121.
- [46] Goldschmidt S., Strohmenger // Ber., 1922, v. 55, B, p. 3216.
- [47] Sapurina I., Stejskal J. // Polym Int., 2008, v. 57, p.1295.
- [48] Organic Electrochemistry /Ed. by M.M.Baizer. New York: Marcel Dekker, 1987.
- [49] Stejskal J., Sapurina I., Trchová M., Konyushenko E. // Macromolecules, 2008, v. 41, p. 3530.
- [50] Liu G., Preund M.S. // Macromolecules, 1997, v. 30, p.5660.
- [51] Wei Y., Jaa G., Chan C., Hsueh K., Hariharan R., Patel A., Whitecar C. // J. Phys. Chem., 1990, v. 94, p. 7716.
- [52] Wei Y., Tang X., Sun Y. //J. of Polym. Sci. Polym. Chem., 1989, v.27, p. 2385.
- [53] Monohar S., MacDiarmid A. // Synth. Met., 1991, v.41-43, p. 711.

- [54] *Yong Ding, Padias A.B., Hall H.K.* // *J. of Polym. Sci. A. Polym. Chem.*, 1999, v. 37, №14, p. 2569.
- [55] *Mathew R., Yang D., Mattes B.R., Espe M.P.* // *Macromolecules*, 2002, v. 35, p. 7575.
- [56] *Ding L., Wang X., Gregory R. V.* // *Synth. Met.*, 1999, v.104, №2, p.73.
- [57] *Абляева В.В., Ефимов О.Н.* // *Электрохимия*, 1998, т. 34, №12, с. 1500.
- [58] *Робертс Дж.* Основы органической химии. М., Мир, 1978, с. 468.
- [59] *Matnishyan A.A., Hakhnazaryan T.L.* // *Chem. J. of Armenia*, 2007, v. 6, №5, p. 801.
- [60] *Wei Y., Yang T.* // *Tetrahedron Lett.*, 1996, v. 37, p. 731.
- [61] *Sheng-Yun Cui, Su-Moon Park* // *Synth. Met.*, 1999, v. 105, №2, p. 91.
- [62] *Sun-Young Hong, Young Mee Jung, Seung Bin Kim, Su-Moon Park* // *J. Phys. Chem. B.*, 2005, v. 109, p. 3844.
- [63] *Ching-An Kung A.* Dis. Doctor of Philosophy "Photolytic Generation of Nitrenium ions: Kinetic Studies and Polymerization Reactions", Philadelphia, 2005.
- [64] *Ayad M.M., Salahuddin N., Sheneshin M.A.* // *J. of Colloid and Interface Sci.*, 2003, v. 263, p. 196.
- [65] *Ayad M.M., Salahuddin N., Sheneshin M.A.* // *Synth. Met.*, 2003, v. 132, №2, p. 185.
- [66] *Stejskal J., Kratochvil P., Jenkins A.D.* // *Polymer*, 1996, v. 37, p. 367.
- [67] *Takanishi C., Moriya S., Fugono N.* // *Synth. Met.*, 2002, v. 129, p. 123.
- [68] *Pron A, Genoud F, Menardo C, Mechtschein M.* // *Synth. Met.*, 1988, v. 24, p. 193.
- [69] *Genies E.M., Lapkowski M.* // *J. Electroanal. Chem.*, 1987, v. 23, p. 189.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547(711:79)

ЩЕЛОЧНОЙ ГИДРОЛИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ
1-(2'-АМИНОЭТИЛ)ПИРАЗОЛОВ

А. Э. АКОПЯН

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

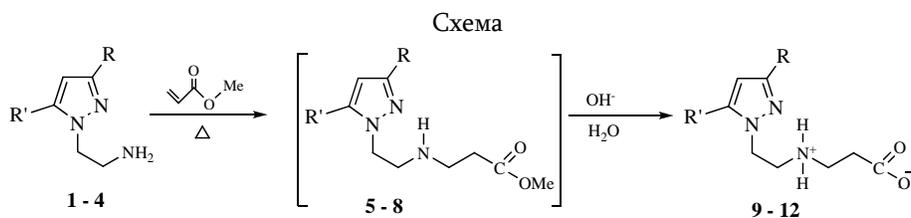
Поступило 14 V 2013

Осуществлен щелочной гидролиз аддуктов 1-(2'-аминоэтил)пиразолов с метиловым эфиром метакриловой кислоты, который приводит к соответствующим кислотам.

Библ. ссылок 5.

Биологически активный полимер хитозан входит в состав многих современных лекарственных препаратов, и потому представляет практический интерес с точки зрения получения новых биологически активных соединений как в виде единого компонента, так и в комплексе с другими соединениями [1-3]. Ранее Аттарьяном и сотр. [4] водным гидролизом метиловых эфиров 3-[2-(3-метилпиразол-1-ил)этиламино]- и 3-[2-(5-метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовых кислот (**6, 7**) были получены соответствующие кислоты **10, 11**. Реакция гидролиза протекала в отсутствие оснований при температуре 200 °С под давлением.

В настоящей работе показано, что легкодоступные эфиры аминоэтилпиразолов **5-8** [4, 5], как и следовало ожидать, легко гидролизуются уже при комнатной температуре в присутствии эквимольного количества водного раствора едкого натра (схема).



Следует отметить, что гидролиз интермедиатов **5-8** проводили без их предварительной перегонки. В результате проведенной реакции получены пиразолэтиламинопропионовые кислоты **9-12** с выходами 65-72%.

Ранее нами [4] с помощью рентгеноструктурного анализа было установлено, что соединение **10** находится в солевой форме. Сопоставляя ЯМР ^1H спектры соединения **10** со спектрами соединений **9, 11, 12**, можно заключить, что последние также находятся в солевой форме. Полученные соединения **9-12** представляют интерес как модификаторы хитозана в плане поиска биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на приборе "Specord 75 IR" в тонком слое, спектры ЯМР ^1H – на приборе "Varian Mercury 300 МГц".

3-[(2-Пиразол-1-ил)этиламино]пропионовая кислота (9). К 11.1 г (0.1 моля) 1-(2'-аминоэтил)пиразола (**1**) при температуре 5-10°С добавляли по каплям 9.6 г (0.12 моля) метилакрилата и оставили при комнатной температуре на 2 суток. После отгонки избытка метилакрилата остаток (20.2 г) гидролизовали 20 мл водного раствора гидроксида натрия в течение 1 ч. При охлаждении постепенно прибавляли раствор 0.15 моля NaOH в 20 мл воды так, чтобы температура смеси не превышала 20-30°С. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 ч, затем экстрагировали эфиром. Образовавшийся раствор натриевой соли 3-[(2-пиразол-1-ил)этиламино]пропионовой кислоты нейтрализовали соляной кислотой до слабокислой реакции и оставили при комнатной температуре в "чашке Петри" для испарения воды. Твердый остаток растворили в этиловом спирте, отфильтровали от кристаллов NaCl и после удаления спирта образовавшуюся массу перекристаллизовали из изопропилового спирта. Выход 12.4 г (68%), т.пл. 160-163°С. Найдено, %: С 52.85; Н 6.71; N 22.48. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.45; Н 7.10; N 22.95. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1530 (кольцо); 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.36 (т, 2H, CH_2CO , J=6.6); 2.81 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}$, J=6.6); 3.03 (т, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$, J=6.2); 3.59 (ш, 2H, NH_2); 4.23 (т, 2H, CH_2Ar , J=6.2); 6.14 (д,д, 1H, 4-H, J=2.3, J=1.9); 7.33 (д, 1H, 3-H, J=1.9); 7.56 (д, 1H, 5-H, J=2.3).

3-[2-(3-Метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовая кислота (10). Аналогично предыдущему из 12.5 г (0.1 моля) 1-(2'-аминоэтил)-3-метилпиразола (2) и 9.6 г метилакрилата получили 20.5 г метилового эфира 3-[2-(3-метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовой кислоты (6), гидролизом которого была получена 3-[2-(3-метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовая кислота (10). Выход 13.7 г (70%), т.пл. 170-173 °С (из изопропилового спирта). Найдено, %: С 54.31; Н 7.12; N 21.83. С₉Н₁₅Н₃О₂. Вычислено, %: С 54.82; Н 7.61; N 21.32. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1540 (кольцо); 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.14 (с, 3Н, 3-СН₃); 2.29 (т, 2Н, СН₂СО J=6.6), 2.74 (т, 2Н, СН₂СН₂СО); 2.91 (т, 2Н, NHСН₂СН₂Ar, J=6.3); 4.08 (т, 2Н, СН₂Ar, J=6.3); 4.36 (ш, 2Н, NH и СООН); 5.97 (д, 1Н, 4-Н, J=2.2); 7.55 (д, 1Н, 5-Н, J=2.2).

3-[2-(5-Метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовая кислота (11). Аналогично предыдущему из 12.5 г (0.1 моля) 1-(2'-аминоэтил)-5-метилпиразола (3) и 9.6 г метилакрилата получили 20.0 г метилового эфира 3-[2-(5-метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовой кислоты (7), гидролизом которого была получена 3-[2-(5-метилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовая кислота (11). Выход 12.8 г (65%), т.пл. 178-180 °С (из изопропилового спирта). Найдено, %: С 54.26; Н 7.09; N 21.88. С₉Н₁₅Н₃О₂. Вычислено, %: С 54.82; Н 7.61; N 21.32. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1550 (кольцо), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.25 (с, 3Н, 5-СН₃); 2.30 (т, 2Н, СН₂СО, J=6.6); 2.76 (т, 2Н, СН₂СН₂СО, J=6.6); 2.93 (т, 2Н, NHСН₂СН₂Ar, J=6.4); 4.08 (т, 2Н, СН₂Ar, J=6.4); 4.64 (ш, 2Н, NH и СООН); 5.99 (д, 1Н, 4-Н, J=1.9); 7.29 (д, 1Н, 3-Н, J=1.9).

3-[2-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)этиламино]пропионова кислота (12). Аналогично из 13.9 г (0.1 моля) 1-(2'-аминоэтил)-3,5-диметилпиразола (4) и 9.6 г метилакрилата получили 22.0 г метилового эфира 3-[2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовой кислоты (8), гидролизом которого была получена 3-[2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)этиламино]пропионовая кислота (12). Выход 15.2 г (72%), т. пл. 180-181 °С (из этилового спирта: изопропилового спирта, 1:1). Найдено, %: С 56.43; Н 8.36; N 19.44. С₁₀Н₁₇Н₃О₂. Вычислено, %: С 56.87; Н 8.05; N 19.90. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1540 (кольцо), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 2.10 (с, 3Н, 3-СН₃); 2.22 (д, 3Н, 5-СН₃, J=0.7); 2.32 (т, 2Н, СН₂О, J=6.6); 2.78 (т, 2Н, СН₂СН₂О J=6.6); 2.92 (т, 2Н, NHСН₂СН₂Ar, J=6.3); 3.52 (2Н, ш, NH₂); 3.97 (т, 2Н, СН₂-Ar, J=6.3), 5.65 (уш с, 1Н, 4-Н).

1-(2'-ԱՄԻՆՈԷԹԻԼ) ՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀԻՄԱՍՅԻՆ ՀԻՂՐՈՒԻԶՈՐ

Ա. Է. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Իրականացվել է 1-(2'-ամինոէթիլ)պիրազոլների էսթերների հիմնային հիդրոլիզը սենյակային ջերմաստիճանում: Էսթերների հիդրոլիզն իրականացվել է առանց թորման, քանի որ վերջիններս անկայուն են տաքացման պայմաններում: Հիդրոլիզն ընթացել է 65-72% ելքով:

THE BASIC HYDROLYSIS OF ESTERS OF 1-(2'-AMINOETHYL) PYRAZOLES

A. E. HAKOBYAN

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

The basic hydrolysis of esters of 1-(2'-aminoethyl)pyrazoles was performed at room temperature. The hydrolysis of esters was performed without their distillation, because of their instability in high temperature. The yields of the products were up to 65-72%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гальбрайт Л.С.* Хитин и хитозан. // Соросовский образовательный журнал, 2001, т. 7, ¹1, с. 51.
- [2] *Шиповская А.Б., Фомина В.И., Киреев М.Н., Казакова Е.С., Касьян И.А.* // Известия Саратовского университета. Сер. химия, биология, экология, 2008, т. 8, вып. 2, с. 46.
- [3] *Sahakyan A.A., Buloyan S.O.* Obtaining and study of biological activities of chitosan layers with 1-vinylpyrazole-4-carboxylic acids. 2nd International Conference of Young Chemists "Chemistry Today ICYC-2012", Tbilisi, 2012, p. 60.
- [4] *Аттарян О.С., Балтаян А.О., Асратян Г.В.* //ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 7, с. 1192.
- [5] *Аттарян О.С., Балтаян А.О., Сагателян Р.Е., Тагмазян К.Ц.* //ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 1, с. 144.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 548.737+541.124+547.314

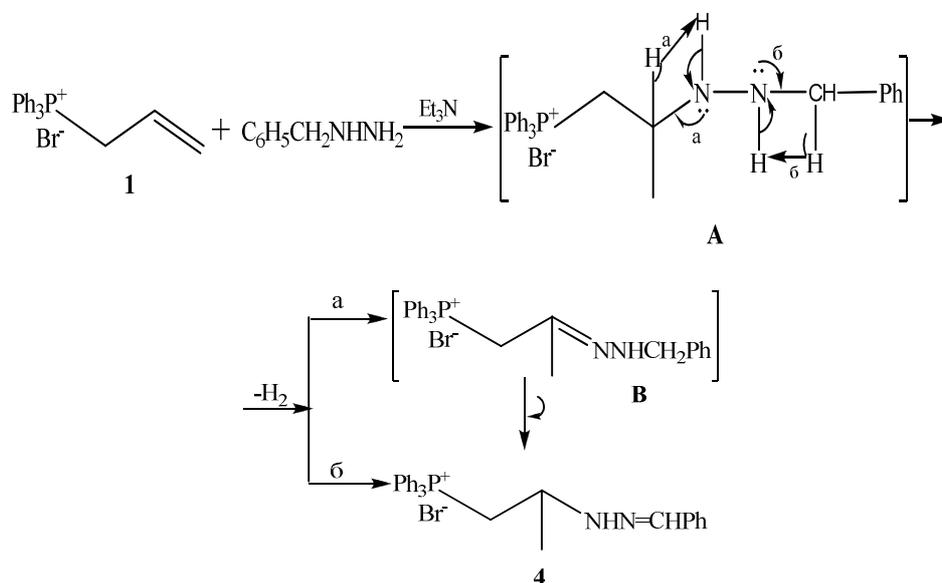
ОДНОСТАДИЙНЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА ТРИФЕНИЛ[2-(2-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗНИЛ)ПРОПИЛ]ФОСФОНИЙ БРОМИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫСОКОЙ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Интерес, проявляемый исследователями к четвертичным фосфониевым солям, содержащим в боковом радикале гидразоновую группировку, в значительной степени обусловлен их потенциальной фармакологической активностью. В ряде публикаций описан синтез гидразоновых производных трифенилфосфониевых солей исходя из трифенилпроп-2-инил- и 2-фенилэтинилфосфоний галогенидов с помощью реакций присоединения к ним соответствующих азотистых аддендов, а также из кетофосфониевых солей реакцией с гидразинами [1-5].

Ранее нами было найдено, что аддукт полученного изомеризацией аллилтрифенилфосфоний бромида (1) трифенилпроп-1-енилфосфоний бромида (2) с фенилгидразином – трифенил-2-N-фенилгидраинопропилфосфоний бромид (3), при умеренном нагревании в гетерогенной среде в присутствии триэтиламина образует продукт самостоятельного дегидрирования – фенилгидразон трифенилацетонилфосфоний бромида (3a) [6]. Впоследствии было установлено, что реакция носит более или менее общий характер для β -гидраиноэтил- и δ -гидраинобут-2-енилфосфониевых солей, а также сходно построенных фосфорильных соединений [7-9]. На основании результатов проведенных исследований была выдвинута гипотеза об ионном характере этой реакции с участием гидрид-иона.

В настоящей работе нами установлено, что реакция аллилтрифенилфосфоний бромида с бензилгидразином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при 30°C неожиданным образом приводит к образованию с высоким выходом трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромида (4), строение которого строго доказано данными ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров, а также с помощью РСА (рис.).

Для образования соли **4** теоретически возможны два пути – **а** и **б**. Согласно схеме **а**, сначала имеет место в промежуточно образовавшемся аддукте **А** самостоятельное дегидрирование, приводящее к гидразоновому интермедиату **В**, двойной прототропией которого получается соединение **4**. По пути **б** последнее может получиться непосредственно из аддукта **А** с участием атома водорода бензильной группы.



С целью получения основным гидролизом соединения **4** соответствующего дифенилфосфорильного производного нами было изучено его взаимодействие с *трет*-бутилатом калия в тетрагидрофуране. Однако вместо ожидаемого фосфиноксида был получен дифенилпропенилфосфиноксид с выходом 72%, образовавшийся, по-видимому, в результате 1,2-расщепления азо-изомера соединения **4**.

Исходя из ранее выявленной высокой бактерицидной активности полученной нами фосфониевой соли **3а** [10], соединение **4** также было подвергнуто биологическим испытаниям.

Антибактериальная активность соли **4** изучалась двумя методами [11, 12] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовались грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae* Flexneri 6858, *E. Coli* 0.55). Соединение испытывалось в разведении 1:20 приготовленным 0.9% раствором хлорида натрия. В качестве положительного контроля использовался известный лекарственный препарат фуразолидон [13]. Исследования методом «диффузии в агар» показали, что вещество проявляет высокую активность в отношении грамположительных стафилококков, подавляя их рост в зоне диаметром (d) 33-44 мм, что значительно превосходит активность фуразолидона (d=24-25 мм). В опытах с грамотрицательными штаммами микроорганизмов данное вещество

проявляет умеренную активность ($d=18$ мм) и несколько уступает контрольному препарату – фуразолидону ($d=23-24$ мм). Определялась также минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединения **6** методом «двукратных серийных разведений». Установлено, что МПК вещества на грамположительных стафилококках составляет 3.9, а на грамотрицательных – 500 мкг/мл. Фуразолидон подавляет рост микроорганизмов в концентрации 31.2 мкг/мл.

Выявлена также слабая противоопухолевая активность соединения **4** на мышинной саркоме 37.

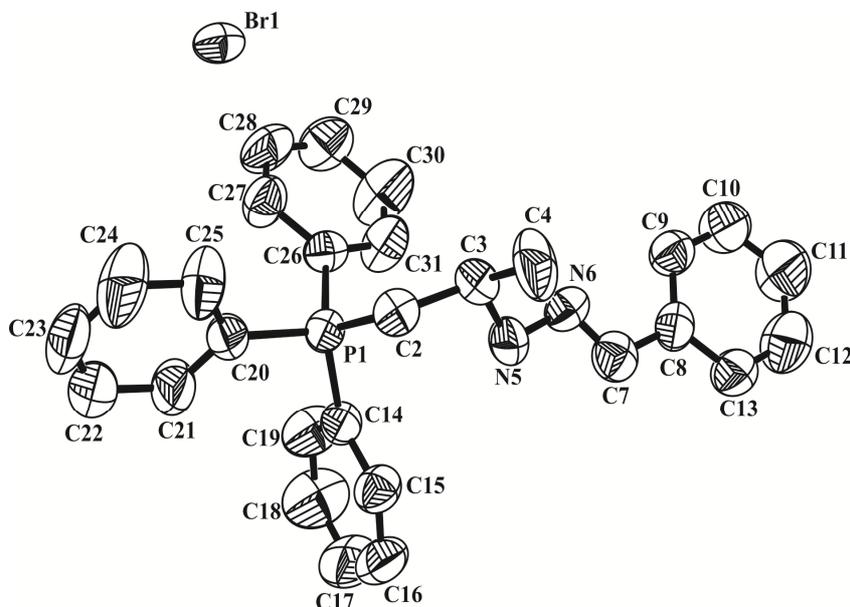


Рис. PCA соединения 4

Экспериментальная часть

Аллилтрифенилфосфоний бромид (1) синтезирован по известной методике [14]. Все реакции проводили в 50 мл трехтубусной колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P регистрировали на спектрометре «Varian Mercury-300» (300.077 МГц для протонов, 121.47 МГц ^{31}P) при 303 К, используя в качестве растворителя $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3. Химические сдвиги ^1H и ^{31}P приведены относительно ТМС и 85% H_3PO_4 в качестве внутреннего стандарта, соответственно. PCA проведен на автодифрактометре «Enraf Nonius» CAD-4.

Трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромид (4). К раствору 1.5 г (3.9 ммоль) соли **1** в 20 мл ацетонитрила прикапали 0.4 г (3.9 ммоль) триэтиламина и 0.48 г (3.9 ммоль) бензилгидразина. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 10 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс.эфиром и перекристаллизовали из смеси

этилацетат-изопропанол. Получили 1.5 г (76.5%) соли **4** с т.пл. 198-200°C. Найдено, %: Br 15.77; P 6.32. C₂₈H₂₈BrN₂P. Вычислено, %: Br 15.90; P 6.16. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., *Γ*_н): 1.36 (д.д. 3H, CH₃, J₁ = 6.3, J₂ = 2.4); 3.74 (м, 1H, CH); 3.83 (д.д.д, 1H, P⁺CHa(H_b), J₁ = 15.3, J₂ = 12.8, J₃ = 3.6); 4.11- (д.д.д, 1H, P⁺C(Ha)H_b, J₁ = 22.0, J₂ = 15.3, J₃ = 10.3); 7.18 (м, 1H, 4-H_{ph}); 7.25 (м, 2H, 3,5-H_{ph}); 7.37 (м, 2H, 2,6-H_{ph}); 7.42 с (1H, N=CH); 7.6-7.95 (м, 15H, P⁺Ph₃). Спектр ЯМР ¹³C (δс, м.д., *Γ*_н): 24.3 (д, CH₃, J = 15.1); 2.80 (д, CH₂, J = 50.5); 50.3 (д, CH, J = 4.8); 119.0 (д, 3^{1/2}1-C_{Ph}, J = 86.3); 125.179 (2-,6-C_{Ph}); 127.064 (4-C_{Ph}); 127.646 (3,5-C_{Ph}); 129.3 (д, 3x3-,5-C_{Ph}, J = 12.6); 133.6 (д, 3^{1/2}2-,6-C_{Ph}, J = 10.3); 133.81(д, 3^{1/2}4-C_{Ph}, J = 2.9); 135.436 (1-C_{Ph}); 138.138 (N=CH). Спектр ЯМР ³¹P: δ 29.2 (с).

**ԲԱՐՁՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ ՕԺՏՎԱԾ
[2-(2-ԲԵՆԻԶԻԼԻԴԵՆԶԻԴՐԱԶԻՆԻԼ)ՊՐՈՊԻԼ]ՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ ԲՐՈՄԻԴԻ
ՄԻԱՓՈՒԼ ՍՏԱՑՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿԸ**

**Մ. Ճ. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Ծ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Մ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ,
Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ**

Տրիֆենիլպրոպ-1-ենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի փոխազդեցությամբ բենզիլիդիդրազինի հետ մեղմ տաքացման պայմաններում ագետոնիտրիլում ստացվել է 2-բենզիլիդենհիդրազինոպրոպիլֆոսֆոնիում բրոմիդ: Ակնհայտ է, որ վերջինս հանդիսանում է ի սկզբանե ելային ռեագենտներից ստացված ադուկտի ինքնադեհիդրման արգասիքը:

**ONE-POT SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY HIGHLY ACTIVE TRIPHENYL
[2-(2-BENZYLIDENHYDRAZINYL)PROPYL]PHOSPHONIUM BROMIDE**

**M. Zh. OVAKIMYAN, G. Ts. GASPARYAN, M. R. GRIGORYAN,
G. M. STEPANYAN and R. W. PARONIKYAN**

By interaction of triphenylprop-2-enylphosphonium bromide with benzylhydrazine in the presence of triethylamine in mild conditions [2-(2-benzylidenehydrazinyl)propyl]phosphonium bromide has been obtained. It is obvious that the resulted substance is dehydrogenation product of the initially formed adduct.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ohler E., Zbiral E. //Chem.Ber., 1980, v. 113, p. 2852.
- [2] Шевчук М.И., Букачук О.М., Мерепа И.В. // ЖОХ, 1982, т. 52, вып. 4, с. 830.
- [3] Palacios F., Aparicio D., Jesus M. de los Santos // Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, №21, p. 3481.
- [4] Palacios F., Aparicio D., Jesus.M. de los Santos // Tetrahedron, 1994, v. 50, №44, p.12727.
- [5] Погосян П.С. // Арм.хим.ж., 2007, т. 60, № 1, с. 140.
- [6] Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Мовсисян М.Л., Григорян М.Р. // Изв. РАН, Сер.хим., 2012, №12, с. 2316.
- [7] Ovakimyan M.Zh., Barsegyan S.K., Karapetyan A.A., Panosyan N.A., Indjikian M.G. // Russ. Chem.Bull. Inter. Ed., 2007, v.51, №9, p. 1744.

- [8] *Овакимян М.Ж., Мовсисян М.Л., Гаспарян Г.Ц., Инджикян М.Г.*// ЖОХ, 2011, т. 81, вып.2, с. 346.
- [9] *Овакимян М.Ж., Барсебян С.К., М.Л., Погосян А.С., Кикоян Н.М., Инджикян М.Г.*// ЖОХ, 2004, т.74, вып. 12, с. 1992.
- [10] *Овакимян М., Гаспарян Г., Мовсисян М., Григорян М., Пароникян Р., Степанян Г.* // А.с. РА, 2012, №2600 А.
- [11] *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, сс. 507, 357.
- [12] *Хабриева Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.
- [13] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [14] *Patricia Tarpey Keough, Martin Grayson* // J.Org.Chem., 1964, v. 29, №3, p. 631.

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

М. Ж.ОВАКИМЯН
Г.Ц. ГАСПАРЯН
М.Р. ГРИГОРЯН
Г.М.СТЕПАНЯН
Р.В.ПАРОНИКЯН

Поступило 15 VII 2013

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

ՄԱՀԱԽՈՍԱԿԱՆ

ԱԼԵՔՍԱՆԴՐ ԳՐԻԳՈՐԻ ՄԵՐԺԱՆՈՎ

2013թ. հուլիսի 31-ին կյանքից հեռացավ աշխարհից հայ գիտնական, այրման մասին գիտության դասական, “Բարձրջերմաստիճանային ինքնատարածվող սինթեզ և կառուցվածքային մակրոկինետիկա” գիտական նոր ուղղության հիմնադիր, ՌԴ ԳԱ ակադեմիկոս և ՀՀ ԳԱԱ արտասահմանյան անդամ Ալեքսանդր Գրիգորի Մերժանովը:

Ա.Գ. Մերժանովը ծնվել է 1931թ. նոյեմբերի 27-ին, Դոնի Ռոստովում, Նոր-Նախիջևանցի հայերի ընտանիքում: 1949-1954թթ. ուսանել է Դոնի Ռոստովի համալսարանի ֆիզիկա-մաթեմատիկական ֆակուլտետում: 1954թ. ընդունվել է աշխատանքի այն ժամանակ արդեն հայտնի ԽՍՀՄ ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտ, ապագա Նոբելյան մրցանակակիր ակադեմիկոս Ն.Ն. Սեմյոնովի մոտ և զբաղվել պայթուցիկ նյութերի բոցավառման ու այրման պրոցեսների ուսումնասիրությամբ: 1959թ. թեկնածուական թեզը պաշտպանելուց հետո նա տեղափոխվել է ինստիտուտի նոր բացված մասնաճյուղ, որը գտնվում էր Մոսկվայի մարզի Չեռնոգոլովկա ավանում: 1967թ. Մերժանովը պաշտպանեց դոկտորական թեզը՝ “Պինդ համակարգերում այրման և պայթման ջերմային տեսություն” վերնագրով, որը նպաստեց պայթուցիկ լիցքերի տեխնոլոգիայի զարգացմանը և լայն ճանաչում գտավ գիտական հասարակության շրջանում:

1967թ. նա համահեղինակների հետ հայտնաբերեց մի նոր երևույթ, որն անվանվեց ‘պինդ բոց’: Այս հայտնագործության հիմքի վրա ձևավորվեց անօրգանական դժվարահալ նյութերի և միացությունների ստացման մի նոր, ուրույն եղանակ, որն անվանվեց բարձրջերմաստիճանային ինքնատարածվող սինթեզ (ԲԻՍ պրոցես): Այն հաստատվեց որպես նոր գիտական ուղղություն՝ հիմնված այրման տեխնոլոգիաների և նյութաբանության վրա: Հաշվի առնելով այդ նոր ուղղության գիտական ու կիրառական մեծ հեռանկարները, ԽՍՀՄ կառավարության և ԳԱ նախագահության որոշմամբ 1987թ. հիմնադրվեց ԽՍՀՄ ԳԱ Կառուցվածքային մակրոկինետիկայի և նյութաբանության ինստիտուտը (ԻՄՄԱՆ), որի երկարամյա տնօրենը, իսկ վերջին տարիներին գիտական ղեկավարը Ա.Գ. Մերժանովն էր:

Ա.Գ. Մերժանովը մեծ ջանքեր գործադրեց գիտության այս նոր ու հեռանկարային բնագավառում Հայաստանից երիտասարդ կադրեր ներգրավելու գործում: Նրա ակտիվ գործունեության շնորհիվ արդեն 1969թ. Երևանում անցկացվեց այրման և պայթման պրոցեսներին նվիրված երկրորդ համամիութենական գիտաժողովը, որի ընթացքում նաև պայմանավորվածություն ձեռք բերվեց Հայաստանի կառավարության ու Ակադեմիայի ղեկավարության հետ՝ ուսանողներ, ասպիրանտներ ու երիտասարդ գիտնականներ ուղարկել Չեռնոգոլովկա, ԲԻՍ բնագավառում համապատասխան գիտելիքներ ու աշխատանքային փորձ ձեռք բերելու նպատակով: Գնահատելով այս նոր գիտական ուղղության դերը Հայաստանում, Ա.Գ. Մերժանովի նախաձեռնություններին առաջին արձագանքեց և պատրաստակամությամբ ընդառաջեց ակադեմիկոս Ա.Բ. Նալբանդյանը, ով այն ժամանակ գլխավորում էր Հայկ. ԽՍՀ ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի լաբորատորիան: Նրանց սերտ համագործակցության արդյունքում արդեն 1972թ. Քիմիական ֆիզիկայի լաբորատորիայում բացվեց ԲԻՍ բաժին, այնուհետև նաև նախագծային-տեխնոլոգիական բյուրո, որոնց գիտական ղեկավար նշանակվեց, հասարակական հիմունքներով, պրոֆեսոր Մերժանովը, իսկ Հայաստանը դարձավ Խորհրդային Միության առաջին հանրապետությունը, որտեղ ԲԻՍ տեխնոլոգիան առաջին անգամ ներդրվեց արդյունաբերության մեջ: Ա.Գ. Մերժանովի նախաձեռնությամբ և գործուն աջակցությամբ 1973թ. Հայաստանում անցկացվեց “Այրման պրոցեսները քիմիական տեխնոլոգիայում և մետալուրգիայում” առաջին համամիութենական գիտաժողովը, իսկ 1975-1985թթ. պարբերաբար անցկացվեցին ԲԻՍ պրոցեսներին նվիրված համամիութենական հինգ դպրոց-սեմինարներ: Դրանք մեծապես նպաստեցին ոչ միայն Հայաստանի գիտնականների մասնագիտական փորձի և որակավորման բարձրացմանը, այլև նրանց ստացած գիտական ու գործնական արդյունքների լայն ճանաչմանը: Քիմիական ֆիզիկայի լաբորատորիայում հայ գիտնականների մշակած նոր ինքնատիպ հետազոտական եղանակների և դրանց հիման վրա ստացված գիտական ու կիրառական արդյունքների բարձր գնահատականն արտահայտվեց նրանում, որ 1975թ. Հայաստանի կառավարության որոշմամբ Քիմիական ֆիզիկայի լաբորատորիան վերակազմավորվեց որպես Հայկ. ԽՍՀ ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտ: 2006թ.-ին, այնուհետև 2009թ.-ին Հայաստանում կազմակերպվեցին ու փայլուն կերպով անցկացվեցին Ա.Գ. Մերժանովի 75-ամյակին նվիրված և ԲԻՍ պրոցեսների հոբելյանական 10-րդ միջազգային գիտաժողովները՝ աշխարհի բազմաթիվ երկրներից ժամանած հոշակավոր գիտնականների մասնակցությամբ:

Հայաստանի գիտական հասարակայնությունը և կառավարությունը բարձր գնահատեցին Ա.Գ. Մերժանովի անձնվեր և եռանդուն գիտական, մանկավարժական ու գիտա-կազմակերպչական գործունեությունը Հայաստանում: 1980թ. մի խումբ համահեղինակների հետ միասին նրան շնորհվեց Հայաստանի պետական մրցանակ՝ Կիրովականի (այժմ՝ Վանաձոր) բարձր ջերմաս-

տիճանային տաքացուցիչների գործարանում մոլիբդենի դիսիլիցիդի ստացման արդյունավետ ԲԻՍ տեխնոլոգիայի ներդրման համար: 2004թ. Ա.Գ. Մերժանովն ընտրվեց ՀՀ ԳԱԱ արտասահմանյան անդամ, իսկ 2006թ. արժանացավ ՀՀ Կրթության և գիտության նախարարության ոսկե մեդալի:

Ներկայումս Ա.Գ. Մերժանովի գործը ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվ. Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտում շարունակում են երկու լաբորատորիաներ, որտեղ աշխատում են նրա բազմաթիվ աշակերտները՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Ս.Լ. Խառատյանի և պրոֆեսոր Ս.Կ. Դուլիսանյանի գլխավորությամբ: Ա.Գ. Մերժանովն «աճեցրել է» հայազգի բազմաթիվ բարձրակարգ մասնագետներ (6 դոկտորներ և մոտ 30 գիտության թեկնածուներ), որոնք աշխատում են ինչպես Հայաստանի տարբեր գիտական կենտրոններում (ԳԱԱ, ԵՊՀ, ՀՊՃՀ), այլև արտասահմանյան մի շարք առաջատար գիտական ու արտադրական կենտրոններում (ԱՄՆ, Ռուսաստան, Իսպանիա, Չինաստան, Հր. Կորեա և այլն):

Ա.Գ. Մերժանովը մի քանի մենագրությունների, ավելի քան 800 գիտական հոդվածների, 120 արտոնագրերի հեղինակ է գիտության այնպիսի բնագավառներում, ինչպիսիք են այրման տեսությունը, քիմիական կինետիկան, նյութաբանությունը, այրումը և բոցավառումը կոնդենսացված ֆազում, ոչ գծային դինամիկան, երկրաֆիզիկան:

Կյանքից հեռացավ մեծ ուսուցիչ, գիտական ուղղության հիմնադիր և փայլուն անձնավորություն, որի ազնվությունը, հյուրասիրությունը, հմայքը և հումորի զգացումը գրավում էին ամենատարբեր մարդկանց. գիտնականների, գրողների, նկարիչների:

Ա.Գ. Մերժանովի՝ հռչակավոր գիտնականի, անսպառ եռանդով լեցուն և հայրենասեր մարդու հիշատակը միշտ կլուսավորի և կջերմացնի բոլոր նրանց հոգիները, ովքեր ճանաչել ու սիրել են նրան:

*ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվ. Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտ
ՀՀ ԳԱԱ Քիմիական և Երկրի մասին գիտությունների բաժանմունք
«Հայկական քիմիական հանդեսի» խմբագրություն*

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 подрисуночными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

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

УДК.....

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагиян,^a Ю. Н. Белоконов^b и К. Фишер^b

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

^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

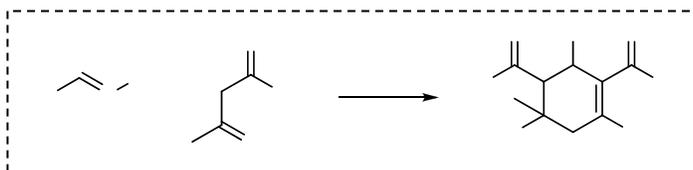
^b Институт органического катализа ИФОК Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофенона.

Примеры оформления графических рефератов

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

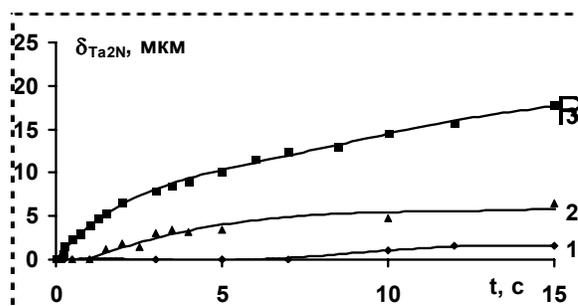
М. С. Саргсян
С. С. Айоцян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилян
С. Л. Харатян



*Хим. ж. Армении,
2011, т. 64, №3, с. 316*

N R' +

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. Abstrs.*, 1982, 97, 150732.

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. «...» доктора хим. наук. Город, институт, год, стр.

Программы: Sheldrick G. M., *SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure*, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

Банки данных: *Cambridge Structural Database System, Version 5.17*, 1999.

Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются. При цитировании неопубликованных работ и частных сообщений необходимо представить разрешение от лица, на чьи данные приводится ссылка.

Памятка для авторов

Для максимального **сокращения сроков публикации** редакция просит авторов 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 (*цис*, Z , R), локанты (N -метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны курсивом (C_{2v} , 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

Թավադյան Լ.Ա., Մարտոյան Գ.Ա. Արժեքականությունը որպես քիմիական կինետիկայի համակարգային հասկացություն.....	360
Գաբրիելյան Լ.Ս., Մարգարյան Շ.Ա. Դիպրոպիլսուլֆօքսիդ/ CCl_4 լուծույթների դիէլեկտրիկ ռելաքսացիայի ուսումնասիրությունը.....	383
Կուրտիկյան Տ.Ս., Էքսուզյան Շ.Ռ. Ազոտի մոնօքսիդի (NO) դիօքսիգենացումը օքսիգլոբինների ակտիվ կենտրոնի մոդելների կողմից.....	391
Ավետիսյան Ա.Գ., Չատիլյան Հ.Ա., Խառատյան Ս.Լ. Պղնձի բարձր ջերմաստիճանային օքսիդացման սկզբնական փուլերի կինետիկական օրինաչափությունները	407
Բայաթյան Ռ.Բ., Բուդադյան Կ.Յու., Բայաթյան Բ.Է., Սահակյան Լ.Ա., Երիցյան Մ.Լ. Օքսի-, ալկօքսի- և ացետօքսիլամբեր պարունակող հեմոլիզոլ- և հեմբրոմբլոպրոպեոնների հեղուկաֆազ օքսիդացումը մոլեկուլյար թթվածնով	416

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Գեոլչանյան Ա.Վ. (S)-2-Ամինո-3-(բենզիլպիպերազին-1-իլ)պրոպիոնաթթվի ասիմետրիկ սինթեզը.....	424
Դանդանյան Վ.Տ., Մարգարյան Ա.Ս., Մարգարյան Տ.Հ., Ժամհարյան Ս.Ս., Գյուլումյան Է.Ա., Հովհաննիսյան Ն.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Դանդանյան Յու.Ս., Մադյան Ա.Ս. β -Հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-ալանինի ածանցյալներ պարունակող պեպտիդների սինթեզը և դրանց ազդեցության ուսումնասիրումը ֆերմենտների ակտիվության վրա	430
Սիրականյան Ս.Ն. 2,7-Նավթիթիդինների հիման վրա նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի՝ [1,2,4]տրիազոլո[3,4-a]- և [1,2,4]տրիազոլո[5,1-a][2,7]նավթիթիդինների սինթեզը.....	440
Գասպարյան Ս.Պ. 2-Հետերիլպիրոլիդինկարբոնիտրիլների նոր ածանցյալների սինթեզը.....	449
Թոփուզյան Վ.Օ., Մանվելյան Ա.Ռ. (Z)-4-Արիլդենհեքսահիդրո-1H-պիրիդոլ[1,2-a]պիրազին-3(2H)-օնների սինթեզը միկրոալիքային ճառագայթման պայմաններում.....	455
Էլիազյան Կ.Ա., Հակոբյան Ռ.Ս., Պիվազյան Վ.Ա., Ղազարյան Է.Ա., Ենգոյան Ա.Փ. Նոր չկոնդենսված բիհետերոցիկլիկ համակարգերի ածանցյալների սինթեզը 2-թիօքսո- և 2-արիլսուլֆոնիլիմինոթիազոլ-5 կարբոնաթթուների հիդրազիդների հիմքի վրա.....	461
Դաշյան Շ.Շ. Տետրահիդրոպիրանային կամ ցիկլոհեքսանային ցիկլով կոնդենսված թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների նոր ածանցյալների սինթեզը.....	470
Ավագյան Ա.Ս., Վարդանյան Ս.Օ., Մարգարյան Ա.Բ., Մարգարյան Է.Ա., Ասատրյան Թ.Օ., Նորավյան Հ.Ս., Ծատինյան Ա.Ս. 2-N՝-տեղակալված ամինապրոպիոնաթթուների N-(1,4-բենզոդիօքսանիլալկիլ)- և իզոքրոմանիլմեթիլամիդների սինթեզ	479

Թովուզյան Վ.Օ., Թոսունյան Ս.Ռ., Կարապետյան Ի.Ռ., Ամիրբեկյան Կ.Յու.,
Մարգարյան Շ.Ա. (Z)-N-բենզոիլ- α,β -դեհիդրոամինոթթուների
դիմեթիլամինոակլիլամիդների ու նրանց յոդմեթիլատների սինթեզն ու
հակախոլինէսթերազային հատկությունները.....487

Պոլիմերների քիմիա

Մատնիշյան Հ.Ա., Հախնազարյան Տ.Լ., Խաչատրյան Տ.Տ. Պոլիանիլինի առաջացման
մեխանիզմը.....495

Կարճ հաղորդազրույթներ

Հակոբյան Ա.Է. 1-(2'-Ամինոէթիլ) պիրազոլների էսթերների հիմնային հիդրոլիզը
.....512

Նամակներ խմբագրություն

Հովակիմյան Մ.Ժ., Գասպարյան Գ.Ծ., Գրիգորյան Մ.Ռ., Ստեփանյան Գ.Ս., Պարոնիկյան
Ռ.Վ. Բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված [2-(2-
բենզիլդենհիդրազինիլ)պրոպիլ]ֆոսֆոնիում բրոմիդի միափուլ ստացման
եղանակը.....516

Մահախոսական

Ա. Գ. Մերժանով.....521

Կանոններ հեղինակների համար 524

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

<i>Гавадян Л.А., Мартоян Г.А.</i> Ценность – системное понятие химической кинетики	360
<i>Габриелян Л.С., Маркарян Ш.А.</i> Изучение диэлектрической релаксации растворов дипропилсульфоксид/CCl ₄	383
<i>Куртикян Т.С., Эксузян Ш.Р.</i> Диоксигенация монооксида азота (NO) моделями активного центра окси-глобинов.....	391
<i>Аветисян А.Г., Чатилян А.А., Харатян С.Л.</i> Кинетические особенности начальных стадий высокотемпературного окисления меди	407
<i>Баятян Р.Б., Будагян К.Ю., Баятян Б.Э., Саакян Л.А., Ерицян М.Л.</i> Жидкофазное окисление гемдихлор- и гембромхлорпропенов, содержащих окси-, алкокси- и ацетоксигруппы, молекулярным кислородом	416

Органическая и биоорганическая химия

<i>Геолчянян А.В.</i> Асимметрический синтез (S)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты	424
<i>Дангян В.Т., Саргсян А.С., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Оганесян Н.А., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагиян А.С.</i> Синтез пептидов, содержащих β-гетероциклически замещенные производные (S)-аланина, и изучение их влияния на активность сериновых протеаз	430
<i>Сиракянян С.Н.</i> Синтез новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов: [1,2,4]триазоло[3,4-а]- и [1,2,4]триазоло[5,1-а][2,7]нафтиридины	440
<i>Гаспарян С.П.</i> Синтез новых производных 2-гетерилпирролидинкарбонитрилов	449
<i>Топузьян В.О., Манвелян А.Р.</i> Синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1N-пиридо[1,2-а]пиазин-3(2H)-онов в условиях микроволнового облучения.....	455
<i>Элиазян К.А., Акопян Р.С., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П.</i> Синтез производных новых неконденсированных бигетероциклических систем на базе гидразидов 2-тиоксо- и 2-арилсульфонилиминотиазол-5-карбоновых кислот	461
<i>Дашян Ш.Ш.</i> Синтез новых производных тиено[3,2-d]пиримидинов, конденсированных с тетрагидропирановым или циклогексановым циклом.....	470
<i>Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Цатинян А.С.</i> Синтез N-(1,4-бензодиоксанилалкил)- и изохроманилметиламидов 2-N'-замещенных аминопропионовых кислот.....	479
<i>Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Карапетян И.Р., Амирбекян К.Ю., Маркарян Ш.А.</i> Синтез и антихолинэстеразные свойства (Z)-диметиламиноалкиламида N-бензоил-α,β-дегидроаминокислот и их йодметилатов.....	487

Химия полимеров

<i>Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л., Хачатрян Т.Т.</i> Механизм образования полианилина.....	495
---	-----

Краткие сообщения

<i>Акопян А.Э.</i> Щелочной гидролиз сложных эфиров 1-(2'-аминоэтил) пирозолов	512
--	-----

Письма в редакцию

<i>Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Степанян Г.М., Пароникян Р.В.</i> Одностадийный путь синтеза трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромида, обладающего высокой бактерицидной активностью.....	516
---	-----

Некролог

<i>А.Г.Мержанов</i>	521
---------------------------	-----

Правила для авторов.....	524
--------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

<i>Tavadyan L.A., Martoyan G.A.</i> The value is a systemic concept of the chemical kinetics.....	360
<i>Gabrielyan L.S., Markarian S.A.</i> Dielectric relaxation study of dipropylsulfoxide/CCl ₄ solutions.....	383
<i>Kurtikyan T.S., Eksuzyan Sh.R.</i> Nitric oxide dioxygenation reaction by the models of oxy-globins' active center.....	391
<i>Avetisyan A.G., Chatilyan H.A., Kharatyan S.L.</i> Kinetic features of initial stages of high-temperature oxidation of copper	407
<i>Bayatyan R.B., Budaghyan K.Y., Bayatyan B.E., Sahakyan L.A., Eritsyanyan M.L.</i> Liquid phase oxidation of hemdichloro- and hembromochloropropens involving oxy-, alkoxy- and acetoxy groups by molecular oxygen	416

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Geolchanyan A.V.</i> Asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-(4-benzyl-piperazin-1-yl)propionic acid.....	424
<i>Danghyan V.T., Sargsyan A.S., Sargsyan T.H., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Hovhannisyanyan N.A., Panosyan H.A., Danghyan Yu.M., Saghyan A.S.</i> Synthesis of peptides containing β -heterocycle substituted derivatives of (S)-alanine and study of their influence on the activity of serine proteases	430
<i>Sirakanyan S.N.</i> Synthesis of new heterocyclic systems based on 2,7-naphthyridines: [1,2,4]triazolo[3,4-a]- and [1,2,4]triazolo[5,1-a][2,7]naphthyridines.....	440
<i>Gasparyan S.P.</i> Synthesis of new analogs of 2-heterylpyrrolidinecarbonitriles.....	449
<i>Topuzyan V.O., Manvelyan A.R.</i> Synthesis of (Z)-4-arylidenehexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-3(2H)-ones by microwave irradiation.....	455
<i>Eliazyanyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyanyan V.A., Ghazaryanyan E.A., Yengoyanyan A.P.</i> Synthesis of new nonfused biheterocyclic systems derivatives on the basis of 2-thioxo- and 2-arylsulfonyliminothiazole-5-carboxylic acids hydrazides.....	461
<i>Dashyanyan Sh.Sh.</i> Synthesis of new derivatives of thieno[3,2-d]pyrimidines condensed with the tetrahydropyran or cyclohexane ring.....	470
<i>Avagyan A.S., Vardanyanyan S.O., Sargsyan A.B., Margaryanyan E.A., Asatryan T.O., Noravyanyan H.S., Tsatinyanyan A.S.</i> Synthesis of N-(1,4-benzodioxanylalkyl)- and izochromanyl methyl amides of 2-N`-substituted aminopropionic acid	479
<i>Topuzyan V.O., Tosunyan S.R., Karapetyanyan I.R., Amirbekyan K.U., Markarian S.A.</i> Synthesis and anticholinesterase properties of (Z)-N-benzoyl- α,β -dehydroamino acid dimethylaminoalkyl amides and their iodomethylates	487

Polymeric Chemistry

<i>Matnishyanyan H.A., Hakhnazaryanyan T.L., Khachatryanyan T.T.</i> The mechanism of polyaniline formation.....	495
--	-----

Short Reports

Hakobyan A.E. The basic hydrolysis of esters of 1-(2'-aminoethyl) pyrazoles512

Letters to Editors

*Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Grigoryan M.R., Stepanyan G.M.,
Paronikyan R.W.* One-pot synthesis of biologically highly active
triphenyl [2-(2-benzylidenhydrazinyl)propyl]phosphonium bromide516

Obituary

A.G.Merzhanov521

Rules for Authors524

ОПЕЧАТКА

В статье К.С.Маргарян “Анодная сополимеризация 5-винилтетразола с N-виниллактамами” (т. 66, 12, с. 333-338) следует читать:

