



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Գլխավոր խմբագիր՝

Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝

Պատասխանատու քարտուղար՝
Գործավար՝

**Սաղյան Ա.Ա.
Մանթաշյան Ա.Ն.
Խառնադրյան Ս.Լ.
Նովակիմյան Մ.Ժ.
Սահակյան Ս.Ս.
Գեոլչանյան Ա.Վ.**

ԽՍԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՒՆԳՐԱԿ

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

Главный редактор
Консультант главного редактора
Заместители главного редактора

Ответственный секретарь
Делопроизводитель

**Сагян А.С.
Манташян А.А.
Овакимян М.Ж.
Харатян С.Л.
Саакян С.С.
Геолчаниян А.В.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Այրապետյան Ս.Մ., Արսենտև Ս.Դ. (ответственный редактор), Բաբայան Ս.Գ. (ответственный редактор), Դանագուլյան Գ.Ն. (ответственный редактор), Կոչիկյան Տ.Վ., Մատնիշյան Ա.Ա. (ответственный редактор), Փանոսյան Հ.Ա., Տոնոյան Ա.Ն., Խաչատրյան Ա.Գ., Հարությունով Վ.Ս. (Россия), Բելով Գ.Պ. (Россия), Գևորգյան Վ.Ն. (США), Դուրով Վ.Ա. (Россия), Կեհեյան Ե. (Италия), Լավրենցով Բ.Ս. (Россия), Խոլկին Ա.Ի. (Россия):

Editor-in-chief
Editor-in-chief Consultant
Deputy Editors

Responsible Secretary
Secretary

**Saghyan A.S.
Mantashyan A.A.
Kharatyan S.L.
Hovakimyan M.Zh.
Sahakyan S.S.
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), Panosyan H.A., Tonoyan A.H., Belov G.P. (Russia), Gevorgyan V.N. (USA), Durov V.A. (Russia), Harutyunov V.S. (Russia), Keheyan Ye. (Italy), Khol'kin A.I. (Russia), Maleev V.I. (Russia).

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

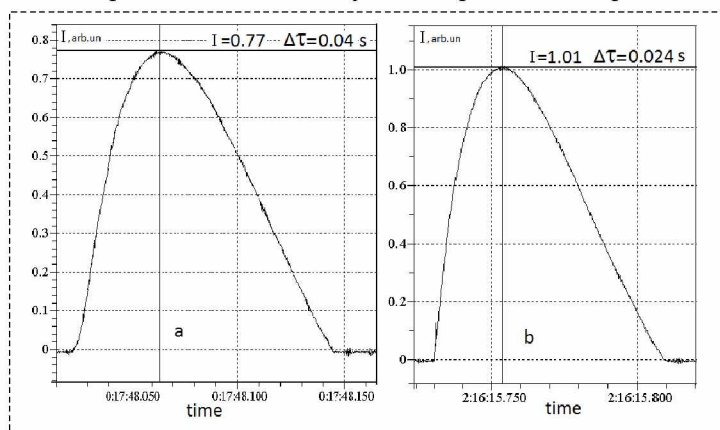
**<http://chemjournal.sci.am>
www.flib.sci.am**

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Сопряженные процессы химического превращения диоксида серы под воздействием цепных реакций окисления углеводородов и водорода

А. А. Манташян

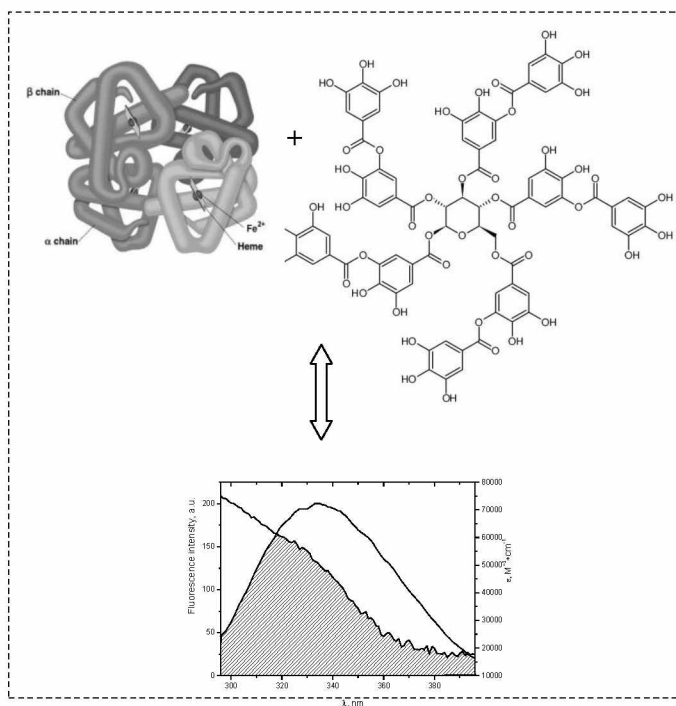
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 168



Fluorescence characterization of human hemoglobin binding with tannic acid

L. C. Sargsyan
K. R. Grigoryan
S. A. Markarian
T. Burkholz
C. Jacob

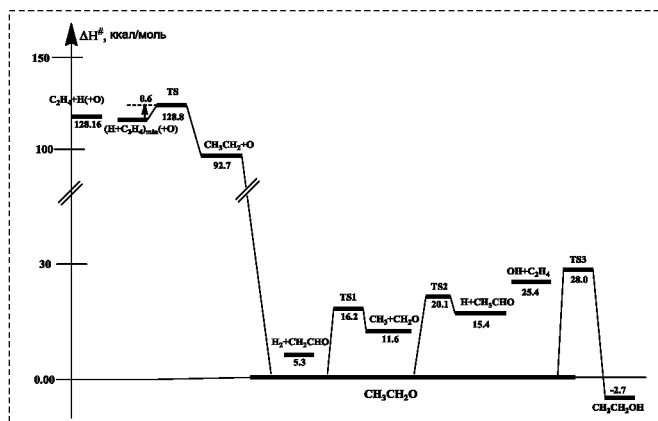
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 181



Квантово-химическое исследование процессов последовательного присоединения атомов Н и О к этилену

А. Г. Давтян

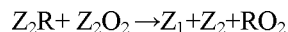
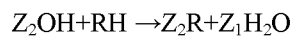
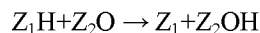
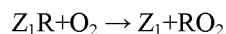
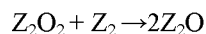
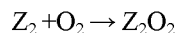
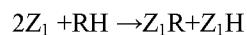
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 188



Активация водорода и пропана на предварительно активированном нестехиометрическом карбиде титана

П. С. Гукасян

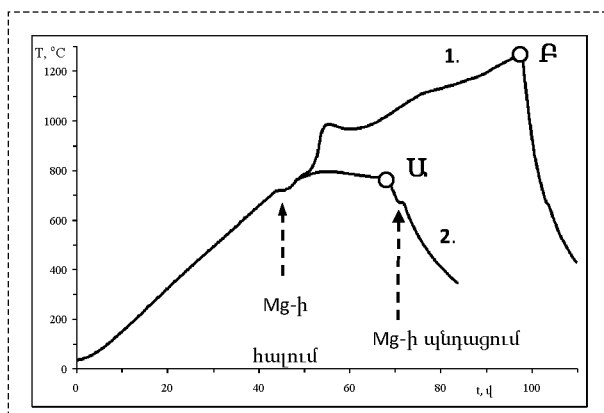
Хим. ж. Армении, 2014,
т. 67, №2-3, с. 197



Магнетермическое восстановление триоксида молибдена при высоких скоростях нагрева

Х. Г. Киракосян

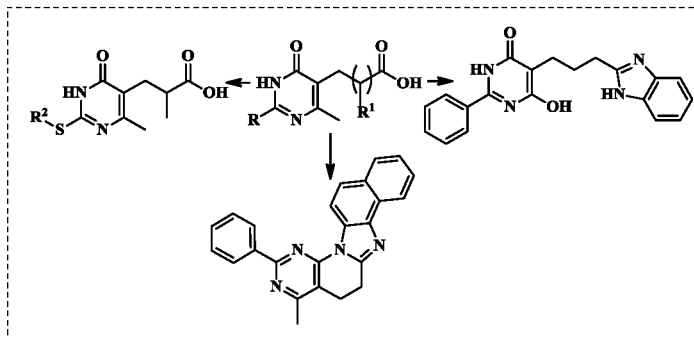
Хим. ж. Армении, 2014,
т. 67, №2-3, с. 203



**Синтезы производного новой гетероциклической системы
нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина и замещенных
пиримидинил-5-алканкарбоновых кислот**

А. А. Арутюнян
Г. А. Паносян
Р. А. Тамазян
А. Г. Айвазян

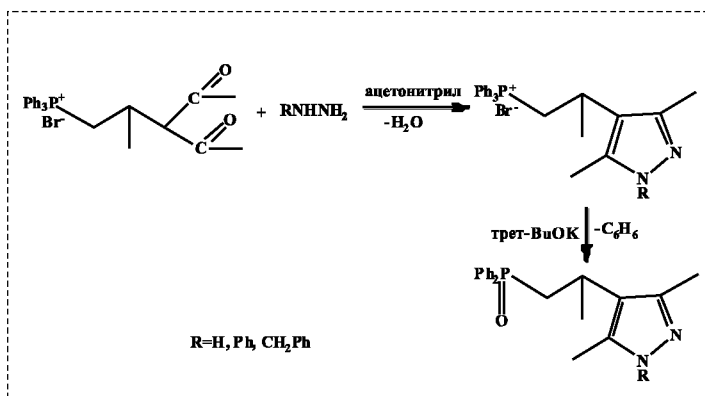
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 214



**Гетероциклизация аддуктов трифенилпроп-1-енил-фосфоний бромида
с СН-кислотами под действием бинуклеофилов**

М. Ж. Овакимян
Г. Ц. Гаспарян
М. Р. Григорян

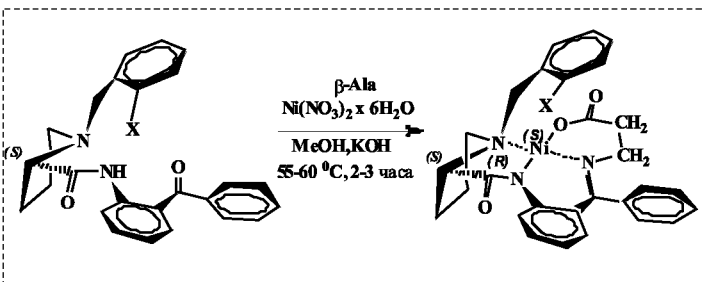
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 224



**Синтез и исследование новых хиральных
Ni^{II}-комплексов основания Шиффа бета-аланина**

А. С. Дадаян
С. А. Дадаян
А. С. Погосян
А. С. Сагиян

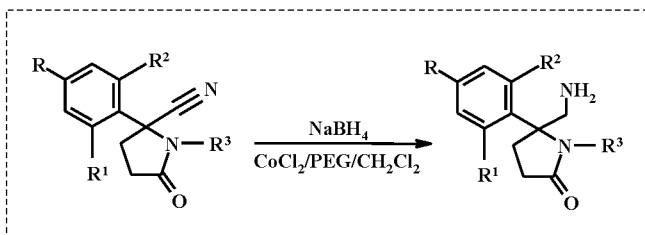
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 233



Металлокомплексное восстановление нитрильной группы в замещенных пирролидинкарбонитрилах

С. П. Гаспарян
М. В. Алексанян
Г. К. Арутюнян
В. Е. Оганесян
А. О. Мартиросян
Г. А. Паносян

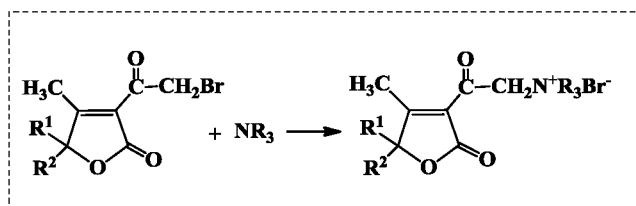
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 239



Синтез ряда четвертичных аммониевых солей функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5Н)-фуран-2-онов и их антихолинэстеразная активность

Л. Х. Галстян
К. С. Аветисян
В. С. Арутюнян
З. Г. Алебян
В. О. Топузян

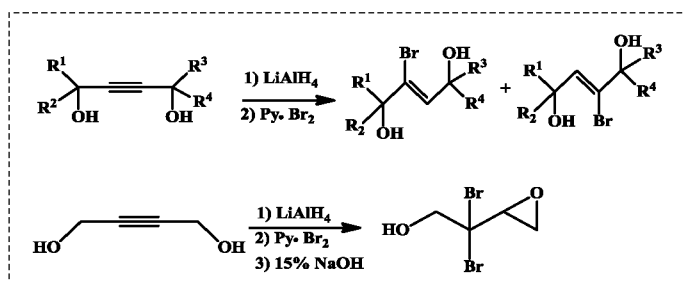
Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 247



Некоторые особенности гидроаломинирования-бромирования алкин-1,4-диолов

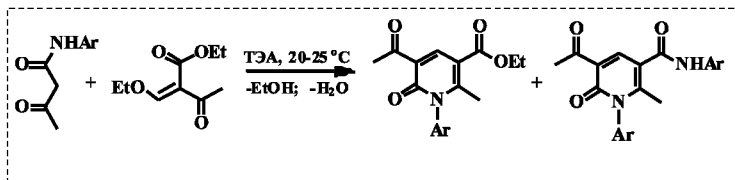
О. А. Гарибян
Г. М. Макарян
М. Р. Оганнисян
Ф. С. Киноян
Д. А. Мкртчян
Ж. А. Чобанян

Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 252



Взаимодействие ариламидов ацетоксусной кислоты с этил-2-(этоксиметил)-3-оксобутанатом

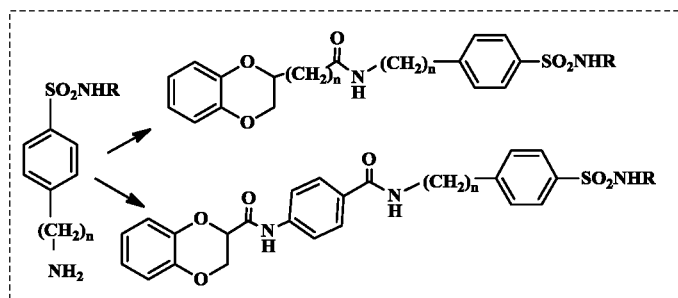
М.С. Саргсян
С.С. Айоцян
А.Г. Асратян
А.Х. Хачатрян
А.Э. Бадасян
С.Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №2-3, с. 262

Синтез новых сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана

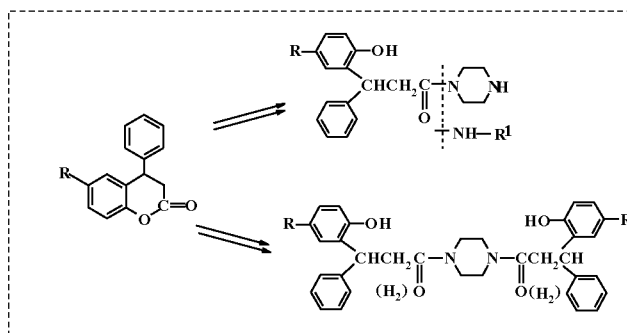
С. О. Вартанян
А. С. Авакян
А. Б. Саргсян
Э. А. Маркарян
Г. М. Степанян
Р. В. Пароникян



Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №2-3, с. 270

Синтез аминок амидов, диамидов и диаминов на основе 3-(5-замещённых-2-гидроксифенил)-3-фенилпропионовых кислот

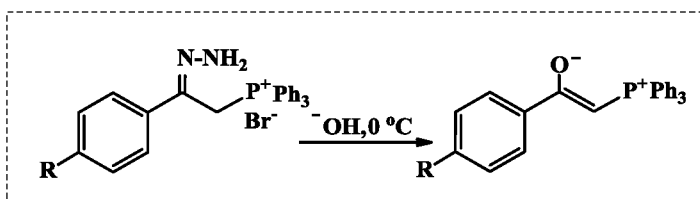
Р. С. Балаян
Ж. С. Арустамян
Р. Э. Маркарян
А. А. Агекян
Р. Е. Мурадян
Т. О. Асатрян
Ж. М. Буниатян
Н. С. Минасян



Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №2-3, с. 276

Выявление особенностей реагирования гидразонов р-хлор(бром) бензоилметилтрифенилфосфоний бромидов со щелочью и алкилирование полученных О-фосфобетайнов

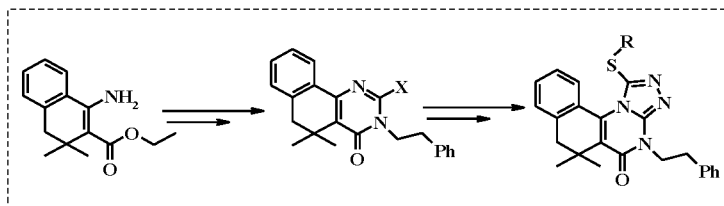
Р. Дж. Хачикян
З. Г. Овакимян
Г. А. Паносян
Р. А. Тамазян
А. Г. Айвазян
Ф. С. Киноян
М. Г. Инджикян



Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 285

Синтез, превращения и антибактериальная активность производных 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она

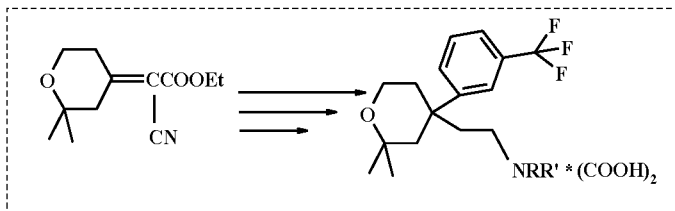
А. И. Маркосян
С. А. Габриелян
Н. М. Торширзад
Дж. А. Авакимян
Г. М. Степанян



Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 293

Синтез 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил-аминов и изучение антибактериальной активности их оксалатов

Н. С. Арутюнян
Л. А. Акопян
О. А. Папоян
Р. В. Пароникян
Г. М. Степанян
Г. А. Паносян
Г. А. Геворгян

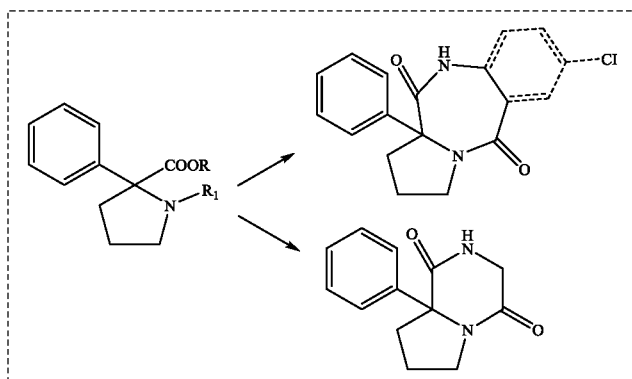


Хим. ж. Армении,
2014, т. 67, №2-3,
с. 305

Синтез 2-фенилпирролидинов и конденсированных на их основе гетероциклов

С. П. Гаспарян
А. О. Мартиросян
Г. А. Паносян

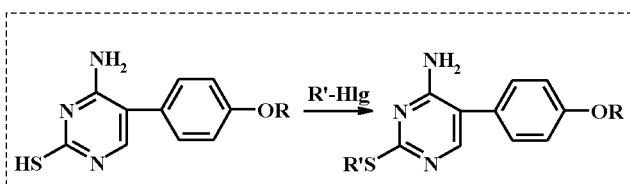
*Хим. ж. Армении, 2014,
т. 67, №2-3, с. 315*



Синтез новых 2-сульфанилзамещенных 4-амино-5-алкоксифенилпиримидинов

М. А. Калдрикан
Р. Г. Мелик-Оганджян

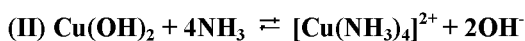
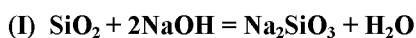
*Хим. ж. Армении, 2014,
т. 67, №2-3, с. 321*



Разработка технологии комплексной переработки шлаков медеплавильного производства

С. А. Сагарунян
А. Г. Арустамян
Э. С. Агамян
Э. М. Назарян
А. С. Сагарунян

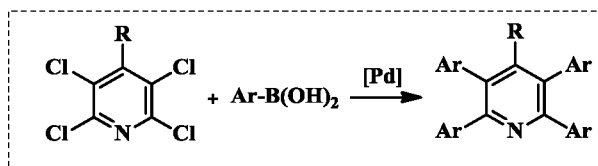
*Хим. ж. Армении, 2014,
т. 67, №2-3, с. 326*



Synthesis of 2,3,5,6-tetrakis[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(4-methoxyphenyl)pyridine by Suzuki-Miyaura reaction

А. М. Петросян

*Хим. ж. Армении, 2014,
т. 67, №2-3, с. 333*



ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.1 + 542.943 + 547.211 + 542.945.27

СОПРЯЖЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ХИМИЧЕСКОГО ПРЕВРАЩЕНИЯ ДИОКСИДА СЕРЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЦЕПНЫХ РЕАКЦИЙ ОКИСЛЕНИЯ УГЛЕВОДОРОДОВ И ВОДОРОДА

А. А. МАНТАШЯН

Институт химической физики НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/2
E-mail: adolph@ichph.sci.am

Поступило 2 VIII 2013

Рассмотрены сопряженные процессы превращения диоксида серы SO_2 под воздействием цепных реакций окисления углеводородов и водорода. Установлено, что в режиме медленного окисления водорода (при давлениях над вторым пределом самовоспламенения), а также окисления метана и пропана, когда ведущими активными центрами являются пероксидные радикалы, SO_2 окисляется в SO_3 . Вместе с тем при окислении водорода при более низких давлениях (в области параметров самовоспламенения водород-кислородных смесей), когда ведущими активными центрами в цепной реакции являются атомы водорода, диоксид серы восстанавливается с образованием элементарной серы. При осуществлении процесса в проточном режиме наблюдается новое явление – непрерывное диффузионное пламя в присутствии SO_2 переходит в режим «прерывистые пламена».

Полученные результаты по превращению SO_2 с формально-кинетических позиций можно определить как сопряженные реакции окисления $2\text{SO}_2 + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{SO}_3$ и восстановления $\text{SO}_2 + 2\text{H}_2 \rightarrow \text{S} + 2\text{H}_2\text{O}$ диоксида серы при условии протекания реакций окисления углеводородов и водорода. В действительности же это сложные радикально-цепные процессы превращения SO_2 с участием различных свободных радикалов, процессы, которые в формализованном виде могут быть представлены как реакции взаимодействия SO_2 с молекулярным кислородом или водородом, при условии протекания других окислительных процессов.

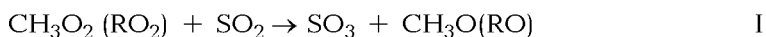
Рис. 4, библиографических ссылок 20.

Возможность осуществления сопряженных процессов химического превращения неорганических соединений под воздействием цепных

реакций была показана на примерах превращений твердофазных соединений сульфидов и оксидов металлов [1-4]. Параметрический анализ условий, при которых может быть реализовано протекание таких сложных процессов, выполнен в работах [3,4].

Превращения газообразных неорганических соединений под воздействием цепных реакций были осуществлены на примере диоксида серы [5-6]. Показано, что диоксид серы SO_2 в среде медленного окисления метана и пропана [5-7], а также медленного окисления водорода (над вторым пределом самовоспламенения) окисляется в SO_3 . Между тем, при $T=400-500^\circ\text{C}$ диоксид серы молекулярным кислородом не окисляется [8].

Окисление в этих процессах имеет место в результате реакций взаимодействия SO_2 с пероксидными радикалами, возникающими в процессах медленного окисления углеводородов и водорода. При окислении углеводородов это — алкилпероксидные радикалы RO_2 (CH_3O_2 и $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$) и радикалы HO_2 , а при медленном окислении водорода — радикалы HO_2 . Пероксидные радикалы со свободной валентностью на кислороде при взаимодействии с SO_2 передают атом кислорода молекуле диоксида, окисляя ее в SO_3 :



Иная картина наблюдается при осуществлении реакции окисления водорода при тех же температурах ($470-500^\circ\text{C}$), однако при более низких давлениях — в области самовоспламенения водород-кислородных смесей. В этих условиях ведущими активными центрами являются атомы Н и О, а также радикалы OH , а не пероксидные радикалы HO_2 . При этих параметрах водород-кислородные смеси в проточных условиях реагируют в режиме низкотемпературного пламени, и добавки диоксида серы подвергаются химическому превращению с образованием элементарной серы [9,10]. Вместе с тем при определенных давлениях и скоростях прохождения реагирующей газовой смеси через реактор, т.е. при определенных временах контакта, наблюдается новое явление — горение в режиме непрерывного пламени переходит в режим "прерывистых пламен" [9,10] (как это названо авторами этих работ). Особо следует отметить также, что при этих температурах диоксид серы в среде водорода в отсутствие кислорода не реагирует с образованием элементарной серы.

Отмеченные выше реакции химического превращения диоксида серы под воздействием цепных реакций с формально-кинетических позиций могут быть рассмотрены как сопряженные реакции, протекающие на молекулярном уровне. Формально можно утверждать, что реакция окисления диоксида серы в серный ангидрид



реализуется при условии протекания другой реакции, например, реакции окисления метана



или реакции медленного окисления водорода

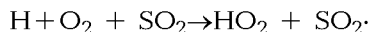


В другом случае — реакция восстановления серы из диоксида



реализуется при условии протекания той же реакции окисления водорода (с), но при еще более низких давлениях, в области самовоспламенения водород-кислородных смесей.

Однако рассмотренные с формально-кинетических позиций “сопряженные реакции” химического превращения диоксида серы в двух отмеченных направлениях, в действительности, являются сложными сопряженными радикально-цепными процессами, в которых превращения диоксида серы в том или другом направлении протекают с участием атомов и свободных радикалов. Изучение кинетики и механизма этих процессов представляет самостоятельный интерес не только с позиций теории химического превращения, но и осуществления их в практических целях. Например, важной экологической проблемой является улавливание и превращение SO_2 в полезные продукты из выбрасываемых в атмосферу отходящих газов металлургических производств и тепловых станций. Кроме того, практически важной задачей является также установление механизма воздействия оксидов серы на динамику и эффективность процессов горения различного вида топлив. Очевидно, диоксид серы может принимать участие в процессе горения, взаимодействуя с атомами и свободными радикалами, которые в процессах горения играют важную роль. Оксиды серы в этих процессах образуются непосредственно в процессе горения из примесей в топливе серосодержащих соединений. Этому практически важному вопросу посвящено много работ, результаты которых в обобщенном виде рассмотрены в [11]. Как правило, авторы в этих работах отмечают замедляющее воздействие добавок SO_2 на процессы горения. Показано также, что добавки SO_2 в водород-кислородные смеси снижают верхний предел самовоспламенения по давлению [12], выступая в роли эффективной третьей частицы в тримолекулярной реакции перевода активного центра Н в малоактивный радикал HO_2 :

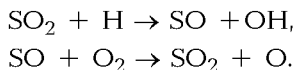


В процессах горения различных топлив SO_2 может выступать в качестве ингибитора, также присоединяя атомы и радикалы, способствуя рекомбинации этих активных центров. Ингибирующее воздействие SO_2 на процессы горения, как отмечают авторы работ [13], можно связать также с реакцией



расходующий бирадикал O , который мог обеспечить развитие процесса разветвления цепей.

Следует отметить, что, наряду с ингибирующим влиянием SO_2 на процессы горения, в определенных случаях наблюдается также промотирующее воздействие этой частицы на развитие процесса. Например, в работе [11] установлено ускоряющее влияние SO_2 на окисление CO . Этот эффект авторы связывают с протеканием реакций:



SO_2 оказывает также ускоряющее воздействие на цепные реакции окисления углеводородов и водорода. Отмеченные выше исследования по химическому превращению SO_2 в среде цепных реакций медленного окисления метана и водорода [5-8] показывают, что SO_2 , окисляясь в SO_3 , ускоряет цепные процессы окисления как метана, так и водорода.

На рис. 1 приводятся кинетические кривые расхода метана в реакции окисления метана в присутствии и в отсутствие добавок SO_2 , а на рис. 2 — кинетические кривые изменения давления в реакции медленного окисления водорода с добавками и без добавок SO_2 . Это ускоряющее воздействие SO_2 в том и другом случаях связано с тем, что пероксидные радикалы, реагируя с SO_2 по реакциям (I) и (II), переходят в более активные радикалы RO и OH , которые являются основными активными центрами, ответственными за развитие цепей. В результате ускоряются сами цепные реакции, а следовательно, и сопряженный процесс в целом.

Однако в той же реакции окисления водорода в области давлений ниже второго предела самовоспламенения, очевидно, протекают другие химические реакции превращения SO_2 . Диоксид серы в этих условиях, как было отмечено выше, превращается с образованием серы в результате уже других элементарных реакций с участием других активных центров — атомов водорода. Очевидно, именно в результате этих реакций процесс цепного низкотемпературного пламени переходит в режим «прерывистых пламен» [9,10].

Если цепная реакция превращения водород-кислородных смесей в пламенном режиме охватывает весь диапазон давлений, определяющий область самовоспламенения, то горение в режиме «прерывистых пла-

мен» начинается с давлений $P \sim 15-20 \text{ Torr}$, т.е. при давлениях несколько выше нижнего предела самовоспламенения, и ограничивается давлениями $P \sim 50-80 \text{ Torr}$. Между тем, верхний предел самовоспламенения водород-кислородных смесей значительно превышает эти давления, достигая значений $P \sim 200 \text{ Torr}$.

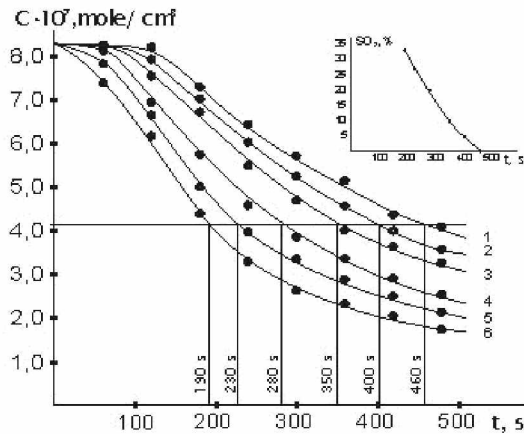


Рис.1. Кинетика расхода метана для смеси $\text{CH}_4 : \text{O}_2 = 1 : 2$, при $P_{\text{исх}} = 117 \text{ Torr}$, $T = 513^\circ\text{C}$: (1) – без добавок SO_2 ; с добавками SO_2 : (2) – 5%; (3) – 10%; (4) – 20%; (5) – 26.8%; (6) – 33%. На оси абсцисс отмечены времена расхода 50% метана для различных добавок SO_2 . В верхнем углу рисунка приведен график изменения этих времен в зависимости от содержания SO_2 в реагирующей смеси, по данным [5].

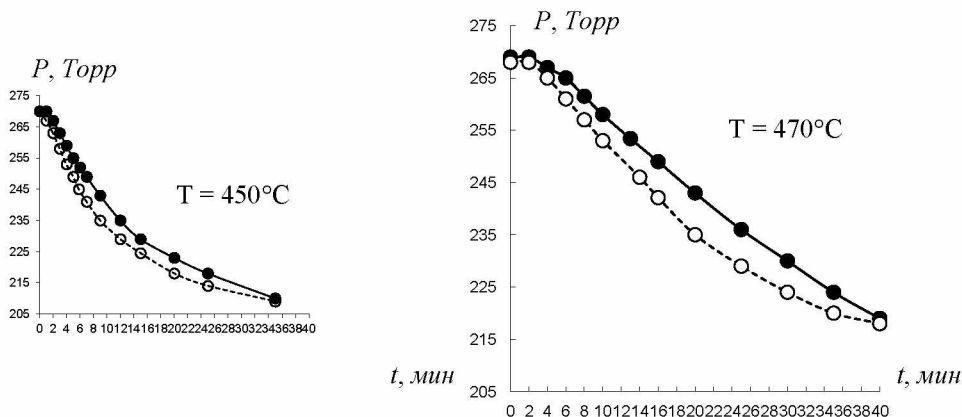
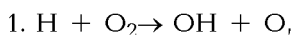


Рис. 2. Кинетика изменения давления реагирующей смеси состава $\text{H}_2:\text{O}_2 = 6:1$ с добавками 10% SO_2 – сплошная линия и без добавок – пунктирная линия, $T_1 = 450^\circ\text{C}$ и $T_2 = 470^\circ\text{C}$, по данным [20].

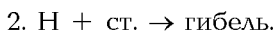
Интересно отметить при этом, что с повышением температуры нижний предел появления «прерывистых пламен» повышается и описы-

вается экспонентой с положительным показателем $\exp(\Delta E/RT)$, в то время как нижний предел самовоспламенения водород-кислородных смесей, не содержащих добавок SO_2 , с повышением температуры понижается и определяется экспонентой с отрицательным показателем. Отсюда очевидно, что причины, приводящие к предельным явлениям возникновения самовоспламенений водород-кислородных смесей и возникновения режима «прерывистых пламен», разные. Очевидно также, что это отличие связано с химизмом превращения SO_2 в водород-кислородных смесях. Можно утверждать, что превращение SO_2 в этих условиях вызвано взаимодействием диоксида серы с атомами водорода, возникающими в наиболее высоких концентрациях в процессе окисления водорода.

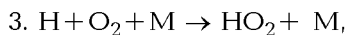
Как известно, в цепной реакции окисления водорода при низких давлениях в области самовоспламенения атомы водорода вступают либо в реакцию разветвления



либо погибают на стенке реактора, обрывая реакционные цепи:

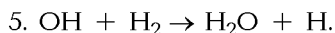
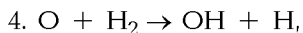


С повышением давления атомы водорода могут погибать также, реагируя с кислородом по тримолекулярной реакции:



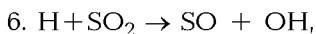
переходя в малоактивные радикалы HO_2 .

Конкуренцией реакции (1) с реакциями (2) и (3) определяются нижний и верхний пределы самовоспламенения водород-кислородных смесей. Кинетическая модель процесса самовоспламенения определяется этими реакциями, а также реакциями продолжения цепи с участием атомов O и радикалов OH , которые возникают в реакции разветвления (1):

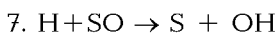


В присутствии SO_2 в конкуренцию с указанными реакциями, определяющими суть процесса самовоспламенения, может вступить также реакция взаимодействия атомов водорода с SO_2 .

Реакцию атомов водорода с SO_2 авторы работ [14-16] рассматривают как реакцию гибели активных центров. Однако, если исходить из факта образования элементарной серы, которое наблюдается в опытах по низкотемпературному горению водород-кислородных смесей с добавками SO_2 [9,10], следует предположить, что должна протекать также реакция



за которой может следовать и реакция



с образованием элементарной серы.

Реакции (6) и (7) могут быть рассмотрены как реакции продолжения цепи в процессе цепного окисления водорода.

Интересной кинетической особенностью модели процесса с учетом реакций (6) и (7) является то, что с актом разветвления цепей (1) теперь будут конкурировать эти реакции продолжения цепи. При условии, если скорости реакций (6) и (7) продолжения цепи с участием атома Н станут соизмеримыми со скоростью разветвления (1), то может сложиться интересная кинетическая ситуация, когда неразветвленная реакция с участием SO_2 будет конкурировать с разветвленным цепным процессом в целом. Это обстоятельство может стать отдельным предметом анализа феноменологических особенностей цепных реакций.

Взаимодействие атомов Н с SO_2 изучалось расчетными методами. В работе [17] методом "Master Equation" рассчитаны константы скоростей взаимодействия атомов Н с SO_2 по различным каналам:

— с образованием HSO_2

$$k = 1.76 \cdot 10^{-15} (T^{1.48}) \exp(-594.6/T);$$

— с образованием HOSO

$$k = 5.18 \cdot 10^{-6} (T^{1.61}) \exp(-3606/T);$$

— для реакции (6) с образованием SO и OH

$$k = 1.12 \cdot 10^{-2} (T^{1.61}) \exp(-15467/T) \text{ см}^3 \cdot \text{част.}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}.$$

Энергии активации даны в ккал/моль .

По этим расчетным данным энергия активации реакции (6) должна составляет $E_6 = 30.934 \text{ ккал/моль}$. Как известно, реакция (1), ответственная за разветвления цепей и с которой должна конкурировать реакция (6), требует меньшую энергию активации — $E_1 = 15-16 \text{ ккал/моль}$ и эндотермична ($\Delta H_1 = 16 \text{ ккал/моль}$). Реакция (6) более эндотермична — $\Delta H_6 = 29.35 \text{ ккал/моль}$ [18], и поэтому, естественно, должна протекать с большей энергией активации. Реакция (7) менее эндотермична — $\Delta H_7 = 22.43 \text{ ккал/моль}$ и, очевидно, должна протекать с меньшей энергией активации, чем реакция (6), и поэтому не будет лимитировать развитие цепей.

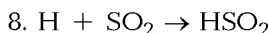
Таким образом, для кинетического анализа разветвленно-цепного процесса превращения водород-кислородных смесей в упрощенную модель, состоящую из реакций (1)-(5), необходимо будет включить реакции (6) и (7), которые по сути являются такими же реакциями продолжения цепей, что и реакции (4) и (5).

Анализ модели реакций (1)-(7), как и модели без реакций (6) и (7) в квазистационарном приближении решения дифференциальных уравнений, приводит к одному и тому же уравнению для ведущего активного центра:

$$dH/dt = W_0 + 2k_1(O_2)(H) - k_2(H) \quad (A)$$

Из полученного выражения следует, что добавки SO_2 не должны влиять на нижний предел самовоспламенения и динамику развития процесса в целом.

Если предположить, что SO_2 уводит атомы водорода по бимолекулярной реакции



с образованием малоактивной частицы HSO_2 , обрывая цепи, тогда нижний предел самовоспламенения должен повыситься. Дифференциальное уравнение изменения концентрации атомов водорода для модели цепного самовоспламенения с учетом гибели активных центров по реакции (8) теперь примет вид:

$$dH/dt = W_0 + 2k_1(O_2)(H) - k_2(H) - k_8(H)(SO_2). \quad (B)$$

Предел самовоспламенения в этом случае определяется условием

$$2k_1(O_2)(H) = k_2(H) + k_8(H)(SO_2)$$

или

$$(O_2)_{\text{пред}} = [k_2 + k_8(SO_2)]/2k_1.$$

Таким образом, предельное давление кислорода, необходимое для самовоспламенения, теперь будет выше, чем для смесей без добавок SO_2 на величину $k_8(SO_2)$.

Если $k_2 \gg k_8(SO_2)$, то влияния SO_2 на предельное давление кислорода не будет наблюдаться, и последнее определится соотношением

$$(O_2)_{\text{пред}} = k_2/2k_1,$$

которое вытекает также из уравнения (A).

Повышение предельного давления будет наблюдаться, когда $k_8(SO_2) > k_2$, и тем существеннее, чем больше превышает $k_8(SO_2)$ величину k_2 .

Для изучения динамики развития цепного самовоспламенения водород-кислородных смесей в присутствии и в отсутствие добавок SO_2 была разработана специальная методика регистрации динамики светоизлучений, сопровождающих процесс самовоспламенения. Методика регистрации светоизлучения с помощью светочувствительного приемника позволяла производить запись на компьютере с бегущей шкалой времени. Зафиксированный сигнал можно было развернуть по координатам «ин-

тенсивность — время». Время от начала появления световой вспышки до достижения максимальной ее интенсивности рассматривалось как время развития процесса воспламенения. Время фиксировалось компьютером с точностью до сотых долей секунды. На рис. 3-4 приводятся пики световых вспышек, полученные в опытах, как в статических условиях, так и в режиме «прерывистых пламен» для смеси без добавок и с добавками SO_2 . Отличия во временах развития процесса в этих трех случаях находятся в пределах, обусловленных воспроизводимостью измерений. Эти небольшие изменения в разных опытах связаны с изменением состояния стенок реактора, на которых имеет место обрыв цепей по реакции (2). Время развития процесса, согласно уравнению Н.Н.Семёнова $W = \text{Ne}^{\Phi t}$ [19], определяется фактором разветвления Φ и обратно пропорционально его величине $t = 1/\Phi$. Фактор разветвления, согласно уравнению (A), для смесей без добавок SO_2 определяется выражением $\Phi = 2k_1(\text{O}_2) - k_2$. Отсюда следует, что изменение Φ может иметь место из-за изменения константы скорости реакции (2) гетерогенной гибели атомов водорода на стенке реактора. Как известно, состояние стенки реактора в определенной мере действительно может изменяться самопроизвольно во времени от опыта к опыту. Очевидно, с этим связан определенный разброс, наблюдаемый в экспериментально определяемых величинах Δt . Однако, если предположить, что атомы водорода реагируют с SO_2 не по реакциям (6) и (7), а по реакции (8), приводя к обрыву цепей наряду с реакцией гетерогенной гибели (2), и процесс описывается уравнением (B), то фактор разветвления теперь будет зависеть также от концентрации диоксида серы в реагирующей смеси:

$$\Phi = 2k_1(\text{O}_2) - k_2 - k_8(\text{SO}_2).$$

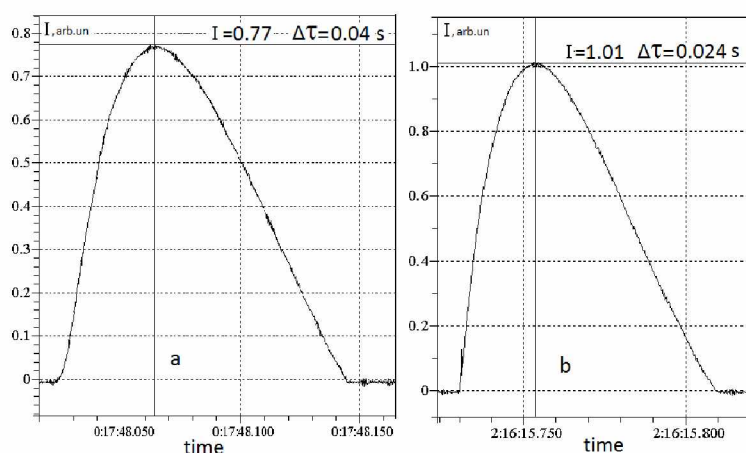


Рис. 3. Динамика развития световых вспышек, сопровождающих самовоспламенение смесей с добавками и без добавок SO_2 : а – H_2 : O_2 : $\text{N}_2 = 10:1:1.5$; б – H_2 : O_2 : SO_2 : $\text{N}_2 = 10:1:1:0.5$; $T = 470^\circ\text{C}$; $P = 2\text{-}3 \text{ Torr}$; Δt – время развития процесса от начала до достижения максимума свечения, I – интенсивность свечения в относительных единицах.

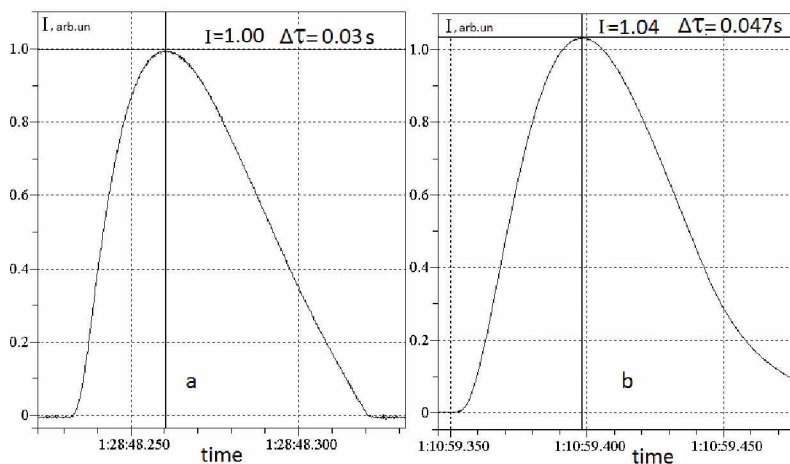


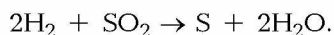
Рис. 4. Динамика развития единичных световых вспышек, возникающих последовательно в режиме “прерывистых пламен” для смесей с различным содержанием SO_2 : $a - \text{H}_2 : \text{O}_2 : \text{SO}_2 : \text{N}_2 = 10 : 1 : 1 : 0.5$; $b - \text{H}_2 : \text{O}_2 : \text{SO}_2 : \text{N}_2 = 10 : 1 : 0.5 : 1$; $T = 470^\circ\text{C}$; $P = 40 \text{ Torr}$. $\Delta\tau$ – время развития процесса единичной вспышки, I – интенсивность вспышки в относительных единицах.

В этом случае с увеличением содержания SO_2 в реагирующей смеси фактор разветвления ϕ будет уменьшаться, и развитие процесса будет замедляться. Следовательно, будет увеличиваться время достижения максимума свечения.

Приведенные на рис. 4 пики для смесей с разным содержанием SO_2 не подтверждают этот вывод.

Изменения величин $\Delta\tau$ в смесях с разным содержанием SO_2 находятся в пределах возможных изменений, наблюдаемых при переходе от опыта к опыту.

Если считать, что атомы водорода в рассматриваемом процессе действительно реагируют по реакциям (6) и (7) и именно они ответственны за образование элементарной серы, и образовавшиеся при этом два гидроксильных радикала OH прореагируют с двумя молекулами водорода, восстанавливая израсходованные атомы водорода и образуя две молекулы воды, то можно видеть, что брутто-процесс в общем виде может быть представлен следующим образом:



В результате получим записанную при формально-кинетическом подходе реакцию (d) восстановления элементарной серы из диоксида, которая может протекать при условии, если параллельно протекает другая реакция (c). Однако теперь мы должны сказать, что эта реакция окисления водорода должна протекать в области параметров (P, T) , соответствующих области самовоспламенения, и ведущими активными центрами в этом цепном процессе являются атомы водорода. Последние

и вступают в реакции взаимодействия с SO_2 , восстанавливая серу. В других условиях — при давлениях и температурах, когда имеет место превращение той же водород-кислородной смеси, однако в режиме медленного протекания цепного процесса, когда ведущими активными центрами являются не атомы водорода, а пероксидные радикалы HO_2 , имеет место не восстановление серы из SO_2 , а окисление диоксида в серный ангидрид SO_3 .

Как мы видим, перечисленные по формально-кинетическим, не раскрывающим сути происходящего формулировкам, рассмотренные сопряженные реакции в действительности являются сложными радикально-цепными процессами, в которых «ведомые» реакции (a) и (d) являются полноценными участниками процесса, и оказывают определенное влияние на развитие «ведущей» — цепной реакции и сопряженного радикально-цепного процесса в целом.

Обобщая с позиций формально-кинетической классификации реакций, можно заключить: сопряженными являются две реакции, протекание одной из которых («ведомой») имеет место при условии протекания другой («ведущей»), но при этом реагент «ведомой» реакции вовлекается в процесс превращения «ведущей» реакции. В результате реализуется совместный процесс превращения с новыми характерными особенностями. Этот экспериментально обоснованный вывод расширяет наши представления о кинетических особенностях и реальном механизме сопряженных реакций. Наряду с этим следует отметить, что сопряженные процессы превращения неорганических соединений под воздействием цепных газофазных реакций могут осуществляться целенаправленно и лечь в основу создания новых технологических процессов переработки неорганических соединений.

ԾԾՄԲԱՅԻՆ ԳԱԶԻ ԲԻՄԻԱԿԱՆ ՓՈԽԱՐԿՄԱՆ ԶՈՒԳՈՐԴՎԱԾ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐ ԱԾԽԱԶՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԶՐԱԾՆԻ ՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ՇՐՈՋԱՅԱԿԱՆ ՈՒՄԱՅԻՄՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ

Ա. Ն. ՄԱՆՈՒՇՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են ծծմբային գազի՝ SO_2 -ի, փոխարկման զուգորդված պրոցեսները ածխաջրածինների և ջրածնի օքսիդացման շղթայական ռեակցիաների ազդեցությամբ: Հաստատվել է, որ ջրածնի դանդաղ օքսիդացման (ինքնարոցավառման երկրորդ սահմանից ցածր ճնշումների դեպքում), ինչպես նաև մեթանի և պրոպանի օքսիդացման ռեժիմներում, որտեղ ակտիվ կենտրոններ են հանդիսանում պերօքսիդային ռադիկալները, SO_2 -ը օքսիդանում է մինչև SO_3 : Դրա հետ մեկտեղ, ջրածնի օքսիդացման առավել ցածր ճնշման պայմաններում (ջրածին-թթվածնային խառնուրդների ինքնարոցավառման պարամետրերի տիրույթում), երբ շղթայական ռեակցիայում ակտիվ կենտրոններ են հանդիսանում ջրածնի ատոմները, ծծմբի երկօքսիդը վերականգնվում է՝ առաջացնելով տարրական ծծումբ: Պրոցեսի իրականացման շղթային պայմաններում դիտվում է նոր երևույթ՝ անընդհատ դիֆուզիոն բոցը SO_2 -ի առկայությամբ անցնում է «ընդհատվող բոցերի» ռեժիմին:

SO₂-ի փոխարկման ստացված արդյունքները ֆորմալ-կինետիկական տեսակետից կարելի է դիտարկել որպես ծծմբի երկօքսիդի զուգորդված օքսիդացման՝ $2SO_2 + O_2 \rightarrow 2SO_3$, և վերականգնման՝ $SO_2 + 2H_2 \rightarrow S + 2H_2O$, ռեակցիաներ ածխաջրածինների և ջրածնի օքսիդացման շղթայական ռեակցիաների իրականացման պայմաններում: Իրականում դրանք տարբեր ազատ ռադիկալների մասնակցությամբ SO₂-ի փոխարկման բարդ ռադիկալ-շղթայական պրոցեսներ են, որոնք ֆորմալ տեսքով կարող են ներկայացվել որպես SO₂-ի հետ մոլեկուլային թթվածնի կամ ջրածնի փոխազդեցության ռեակցիաներ, օքսիդացման այլ ռեակցիաների իրականացման պայմաններում:

THE CONJUGATED CHEMICAL TRANSFORMATION OF SULFUR DIOXIDE UNDER THE EFFECT OF HYDROCARBONS AND HYDROGEN OXIDATION CHAIN REACTIONS

A. A. MANTASHYAN

A. B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: adolph@ichph.sci.am

The conjugated processes of sulfur dioxide (SO₂) conversion under the effect of hydrocarbons and hydrogen oxidation chain reactions are examined. It is established that at chain reactions of slow oxidation of hydrogen (at pressures above the second limit of self-ignition) and oxidation of methane and propane when the leading active centers are peroxide radicals, SO₂ is oxidized to SO₃. However, the oxidation of hydrogen at lower pressures (at the parameters of hydrogen-oxygen mixture self-ignition), when the leading active centers in the chain reaction are not HO₂ radicals but hydrogen atoms, sulfur dioxide is reduced to form elemental sulfur. At the same time in the flow condition a new phenomenon appears – the continuous flame in the presence of SO₂ enters to the "intermittent flames" mode.

The results obtained in the process of SO₂ chemical transformation from the positions of formal kinetics can be defined as the conjugated reactions of the SO₂ oxidation ($2SO_2 + O_2 \rightarrow 2SO_3$) and reduction of elemental sulfur from sulfur dioxide ($SO_2 + 2H_2 \rightarrow S + 2H_2O$), on conditions that the reactions of hydrocarbons and hydrogen oxidation proceed. In reality, this complex radical-chain processes of SO₂ conversion with participation of various free radicals in a formalized manner can be represented as the reaction of SO₂ with molecular oxygen or hydrogen, on conditions that other oxidative chain processes simultaneously proceed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Манташян А.А.* // Кинетика и катализ, 1997, т. 38, №5, с. 671.
- [2] *Mantashyan A.A.* // Kinetic features, in Book «Progress in Combustion and detonation» (Zeldovich Memorial), TORUS PRESS LTD, 2004, p. 251.
- [3] *Манташян А.А.* // Химическая физика, 2000, т. 50, №11, с. 83.
- [4] *Mantashyan A.A.* // Chemical Physics Reports, 2001, v. 19(11), p. 2163.
- [5] *Mantashyan A.A., Wang H., Avetisyan A.M., Makaryan E.M.* // Chem. Journal of Armenia, 2006, v. 59, №4, p. 9.
- [6] *Мкрян Т.Г., Гукасян П.С., Манташян А.А.* // Химическая физика, 2002, т. 21, №11, с. 33.

- [7] Мантациан А.А. // Химическая физика, 2007, т. 26, №11, с. 26-35.
- [8] Мантациан А.А., Микаелян А.Ж. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №1, с. 3.
- [9] Мантациан А.А., Микаелян А.Ж. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №2, с. 8.
- [10] Мантациан А.А., Макарян Э.М., Аветисян А.М., Хачатрян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №1, с. 27.
- [11] Gimenez-Lopez, J., Martinez M., Millera A., Bilbao R., Alzneta M.U. // Combustion and Flame, 2011, v. 158, p. 48.
- [12] Webster P., Walsh A.D. // Proc. Combustion Institute, 1965, v.60, p. 463.
- [13] Smith O.J., Wong S.N., Tseregounis, Westbrook, S.K. // Combust. Sci. Technol., 1983, v. 30, p. 241.
- [14] Halsted C.J., Jenkins M.Y. // Trans Faraday Soc., 1969, v. 65, №11, p. 3013.
- [15] Durie R.A., Smith M.E., Johnson G.M. // Combustion and Flame, 1971, v. 17, №2, p. 197.
- [16] Kallend A.S. // Combustion and Flame, 1972, v. 19, №12, p. 227.
- [17] Huges K.J., Beliz M.A. Pilling M.J., Robertson S.H. Proc. 29th International Symposium on Combustion (The Combustion Institute, Pittsburg) 2002, p. 2431.
- [18] Молекулярные постоянные неорганических соединений. / Справочник под ред. К.С. Краснова, Л., Химия, 1979.
- [19] Семенов Н.Н. Избранные труды, т. 1, Цепные реакции, книга 1, М., Наука, 2004, с. 72.
- [20] Мантациан А.А., Микаелян А.Ж. // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, №1-2, с. 18.

FLUORESCENCE CHARACTERIZATION OF HUMAN HEMOGLOBIN BINDING WITH TANNIC ACID

L. S. SARGSYAN¹, K. R. GRIGORYAN^{1*}, S. A. MARKARIAN¹,
T. BURKHOLZ² and C. JACOB²

¹ Yerevan State University

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

E-mail: kara@ysu.am

² Saarland University

Building B 2.1, Campus, D - 66123 Saarbruecken, Germany

The nature of the interactions between human hemoglobin (HHb) and tannic acid (TA) has been studied using fluorescence spectroscopy. It has been shown that the quenching mechanism (dynamic or static) of HHb fluorescence in the presence of TA depends on structural changes of protein. Physicochemical characteristics of HHb-TA interactions (Stern-Volmer constant, the binding constant, thermodynamic parameters, Hill coefficient and distance between TA and HHb) have been determined. Thermodynamic analysis suggests that van der Waals forces and hydrogen bonds are the predominant forces in the binding of TA to HHb when the protein molecule has loosen structure, and hydrophobic association plays a major role when the protein molecule is in a nonseparated state.

Fig. 3, tables 2, ref. 14.

Introduction

Tannins are naturally occurring plant polyphenols. They are found in many fruits (*e.g.* grapes, persimmon, blueberry), in tea, in chocolate, in legume forages (trefoil) and also in grasses (*e.g.* sorghum, corn.). Tannins are responsible for the astringent taste of wine or unripe fruits [1]. Considerable amounts of tannins can be extracted from grape seed powder [2]. Tannins are water-soluble polyphenols and can be classified into two categories: hydrolysable and non-hydrolysable (condensed) tannins. Tannic acid (TA) is an important gallotannin belonging to the hydrolysable class of tannins [3]. Tannins, like many other polyphenols have received considerable attention because of their potential health benefits, especially because of their antioxidant properties. Interestingly, these antioxidant properties on plants are joined by the fact that polyphenols inhibit the growth of certain harmful micro-organisms. Here, tannins have

been reported to be bacteriostatic or bactericidal against *Staphylococcus aureus* [4]. Tannins can reversibly be bound by blood proteins, such as human hemoglobin (HHb), human serum albumin (HSA). Recently, the interactions of flavonoids with HHb have attracted considerable interest, as the distribution, metabolism and efficacy of many drugs *in vivo* are related to their respective affinities towards HHb [5, 6]. The study presented herein examines the details of TA-HHb interactions using fluorescence spectroscopy.

Experimental Materials

HHb and TA were purchased from Sigma Aldrich (Steinheim, Germany). All materials and reagents were of analytical grade. Solutions were prepared in 0.2 M phosphate buffer (pH = 7.2). Double distilled water was used for the preparation of solutions. Two samples of HHb were used: 1. hemoglobin without desalting and 2. desalted (group separated) hemoglobin. Group separation was performed with a Sephadex G-25 desalting column.

Methods

Fluorescence spectroscopy measurements

A Varian fluorescence spectrophotometer (Australia) equipped with a circulating water bath (Lauda 100) was used to record the fluorescence spectra at different temperatures (298.15, 303.15 and 309.75 K). The fluorescence spectra were scanned under the following conditions: entrance slit and exit slit widths at 10 nm, the excitation wavelength was adjusted at 280 nm and the emission spectra were recorded in the range 290-400 nm. The quenching experiments were carried out by keeping the concentration of HHb constant ($3.956 \cdot 10^{-6}$ M) while varying the concentration of TA ($4.088 \cdot 10^{-6}$ - $1.635 \cdot 10^{-5}$ M). Measurements were performed after achieving equilibrium state (≈ 5 min). Each experiment was performed in triplicate and the average data were used for the analysis. Origin 8.0 software was used to construct the graphs.

Results and Discussion

Fluorescence studies

Fluorescence quenching mechanism of HHb by TA

HHb is an iron-containing protein, the main function of which is the reversible binding and transfer of dioxygen to different parts of an organism. HHb has tetramer structure which is assembled from two symmetrical $\alpha\beta$ dimers. HHb contains three tryptophan (Trp) in each $\alpha\beta$ dimer, for a total six in the tetramer: two α -14 Trp, two β -15 Trp and two β -37 Trp. The intrinsic fluorescence of HHb primarily originates from β -37 Trp at the $\alpha_1\beta_2$ interface, though it may contain some contribution by the surface Trp residues, α -14 and β -15 Trp [7, 8]. Figure 1 shows the fluorescence spectra of HHb in the presence of TA at different concentrations. HHb has an emission peak at 334 nm with the excitation wavelength at 280 nm. TA causes concentration dependent quenching of the intrinsic fluorescence of HHb, simultaneously shifting the emission peak by 23 nm

to longer wavelengths. These results indicate that there are interactions between HHb and TA. To determine the mechanism of binding, the Stern-Volmer equation was used:

$$F_0 / F = 1 + K_{SV}[Q] \tag{1}$$

where F_0 and F are the fluorescence intensities of HHb in the absence and presence of quencher, respectively, $[Q]$ is the concentration of quencher and K_{SV} is the Stern-Volmer quenching constant. The values of K_{SV} at different temperatures are given in Table 1. The linearity of the F_0/F versus $[Q]$ plots is shown in Fig. 2. As shown in Table 1, the quenching constant K_{SV} decreases with increasing temperature which indicates that the quenching mechanism of HHb is static [9].

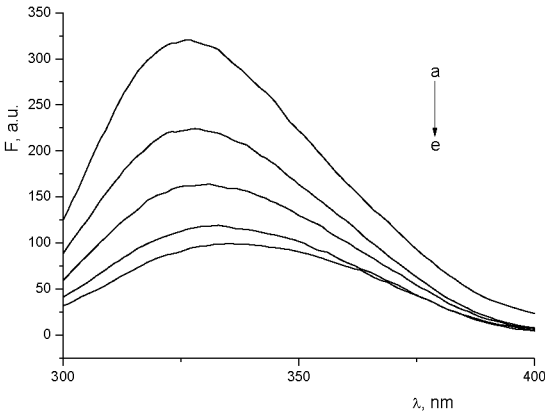


Fig. 1. Fluorescence spectra of HHb in the presence of TA at 298.15 K. Concentration of TA: (a) 0; (b) $4.088 \cdot 10^{-6}$; (c) $8.176 \cdot 10^{-6}$; (d) $12.264 \cdot 10^{-6}$; (e) $16.352 \cdot 10^{-6}$ M.

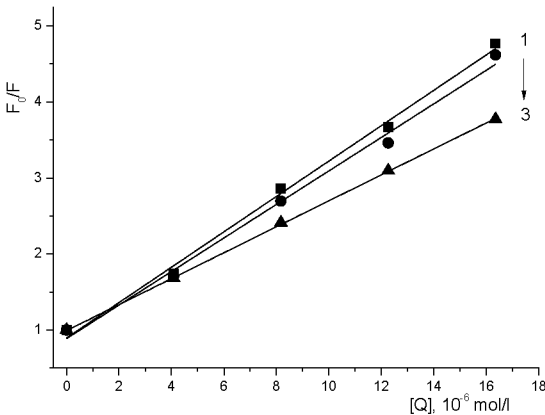


Fig. 2. Stern-Volmer plots for the quenching of HHb fluorescence by TA at different temperatures: (1) 298.15; (2) 303.15 and (3) 309.75 K.

Table 1

Stern-Volmer quenching constants for HHb-TA interactions

T, K	$K_{SV}, 10^5 (l \cdot mol^{-1})$	$k_q, 10^{13} (l \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1})$	R
298.15	2.34	2.34	0.97733
303.15	2.28	2.28	0.97984
309.75	1.70	1.70	0.99957

R is the correlation coefficient

Binding constants and number of binding sites

For the static quenching process the binding constant (K_b) and the number of binding sites (n) can be calculated using the following equation [10].

$$\lg[(F_0 - F) / F] = \lg K_b + n \lg[Q], \quad (2)$$

where K_b and n are the binding constant and the number of binding sites, respectively. Thus, a plot of $\lg(F_0 - F) / F$ versus $\lg[Q]$ has been used to determine K_b and n . The values of K_b and n at 298.15, 303.15 and 309.75K are given in Table 2. The fact that K_b decreases with increasing temperature indicates that the stability of the complex becomes weaker with increasing temperature.

In the case, when the HHb molecule is in the nonseparated state, with the increase of temperature the K_{SV} increases, denoting that collisional mechanism (dynamic mechanism) prevails in HHb-TA complex formation. Increase of temperature brings to group separation in protein structure and K_b increases. Thermodynamic analysis suggests that in this case hydrophobic association plays a major role in the binding of TA to HHb [11].

Thermodynamic parameters of the HHb-TA interactions

The attractive forces between small molecules and macromolecules often include hydrogen bonds, van der Waals forces, hydrophobic and electrostatic interactions [12]. The thermodynamic parameters, enthalpy change (ΔH), entropy change (ΔS) and free energy change (ΔG), are the main parameters to determine the binding mode. If the temperature does not vary significantly, the enthalpy change can be regarded as a constant and the value of enthalpy change and entropy change can be estimated from the van't Hoff equation:

$$\ln K = -\Delta H / RT + \Delta S / R, \quad (3)$$

where the associative binding constant K is analogous to the effective quenching constant K_a at the corresponding temperature. The free energy change (ΔG) can be estimated from the following relationship:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S. \quad (4)$$

The thermodynamic parameters were calculated from the relevant van't Hoff plot. The negative sign for ΔG indicates the spontaneity of the TA binding process to HHb. Based on the characteristic signs of the thermodynamic parameters at the various interactions, both negative ΔH and ΔS values (Table 2) generally represent van der Waals forces and hydrogen bonds are responsible for the binding between TA and HHb [12].

Table 2

Binding constant and thermodynamic parameters for HHb - TA interactions

T, K	$K_b, 10^6$ ($l \cdot mol^{-1}$)	$\Delta H,$ ($kJ \cdot mol^{-1}$)	$\Delta S,$ ($J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$)	$\Delta G,$ ($kJ \cdot mol^{-1}$)	$n,$ (Hill coeff.)
298.15	4.57	-197.33	-532.20	-38.66	1.298
303.15	1.76			-36.00	1.20
309.75	0.21			-32.48	1.03

Energy transfer from HHb to TA

According to the Foster's non-radiation fluorescence energy transfer theory the distance between the donor and the acceptor can be calculated [13]. The efficiency of energy transfer, E , is determined by using the equation:

$$E = 1 - F / F_0 = R_0^6 / R_0^6 + r^6, \quad (5)$$

where E is the energy transfer efficiency, F_0 and F are the fluorescence intensities of HHb in the absence and presence of TA, respectively, r is the distance between the donor and acceptor, and R_0 is the critical distance when energy transfer efficiency is 50% and which can be calculated by the following equation:

$$R_0^6 = 8.79 \times 10^{-25} K^2 n^{-4} \Phi J, \quad (6)$$

where K^2 is the space factor of orientation, n is the refractive index of the medium, Φ is the fluorescence quantum yield of the donor and J is the overlap integral of the fluorescence emission spectrum of the donor and the absorption spectrum of the acceptor. Therefore,

$$J = \sum F(\lambda) \varepsilon(\lambda) \lambda^4 \Delta\lambda / \sum F(\lambda) \Delta\lambda, \quad (7)$$

where $F(\lambda)$ is the fluorescence intensity of the donor at the wavelength λ and $\varepsilon(\lambda)$ is the molar absorption coefficient of the acceptor at the wavelength λ . The overlap of the UV absorption spectrum of TA and fluorescence emission spectrum of HHb is shown in Fig. 3.

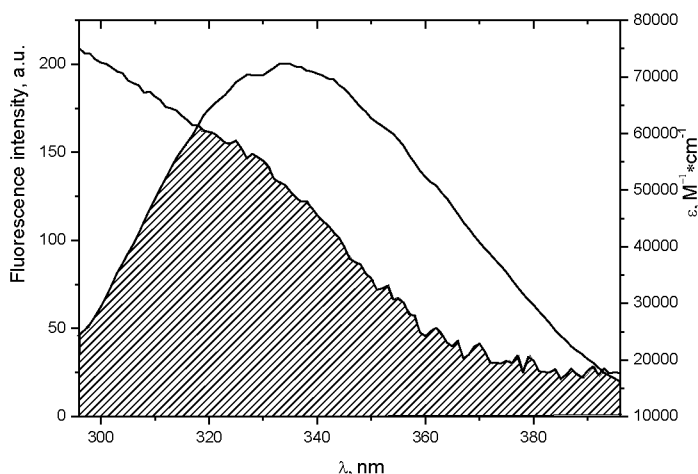


Fig. 3. Overlapping of fluorescence emission spectrum of HHb with UV/vis absorption spectrum of TA. $c(\text{TA}) = 4.088 \cdot 10^{-6} \text{ M}$; $c(\text{HHb}) = 4.088 \cdot 10^{-6} \text{ M}$; $\text{pH} = 7.2$, $T = 298.15 \text{ K}$.

In the present case, $K^2 = 2/3$, $n = 1.336$, and $\Phi = 0.062$ [14]. According to eq. 7, it was found $J = 3.627 \cdot 10^{-14} \text{ cm}^3 \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$, $R_0 = 2.69 \text{ nm}$, $E = 0.456$, $r = 2.76 \text{ nm}$. The donor acceptor distance r was less than 8 nm and $0.5 R_0 < r < 1.5 R_0$, which indicates that in this

case, the energy transfer from HHb to TA is possible and a static quenching mechanism takes place [14].

Conclusions

The nature of the interactions between HHb and TA has been studied using fluorescence spectroscopy. This detailed study reveals that the quenching mechanism (dynamic or static) of HHb fluorescence in the presence of TA depends on structural changes of protein. The experimental results indicate that van der Waals forces, hydrogen bonds and hydrophobic association are responsible for the stability of formed complexes.

Acknowledgements. This work was supported by BMBF, Project ARM 11/002.

ФЛУОРЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА ЧЕЛОВЕКА С ДУБИЛЬНОЙ КИСЛОТОЙ

Л. С. САРГСЯН^а, К. Р. ГРИГОРЯН^а, Ш. А. МАРКАРЯН^а, Т. БУРКГОЛЬЦ^б и К. ЯКОБ^б

^а Ереванский государственный университет

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

E-mail: kara@ysu.am

^б Заарландский университет

Федеративная Республика Германия, D-66123, Саарбрюккен

Природа взаимодействий между гемоглобином человека (ГЧ) и дубильной кислотой (ДК) при разных температурах (в температурном интервале 298.15-309.75K) изучена методом флуоресцентной спектроскопии. Показано, что механизм тушения флуоресценции ГЧ (динамическое или статическое) в присутствии ДК зависит от структурных изменений белка. Определены физико-химические характеристики связывания ГЧ с ДК (константа Штерна-Фольмера, константа связывания, термодинамические параметры, коэффициент Хилла, расстояние между ГЧ и ДК). Термодинамический анализ показывает, что Ван-дер-Ваальсовы силы и водородные связи являются преобладающими в связывании ГЧ-ДК, когда молекула белка имеет разрыхленную структуру, и гидрофобные взаимодействия, когда молекула белка находится в закрученной форме.

ՄԱՐԴՈՒՆԻ ՀԵՄՈԳԼՈԲԻՆԻ ԴԱԲԵՐԱԾՈՒՄԻ ՀԵՏ ԿԱԴՄԱՆ ՖԼՈՒՈՐԵՍԵՆՏԵՆՏԱՅԻՆ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Կ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Շ. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ,
Տ. ԲՈՒՐԿԿՈԼԿ և Կ. ՅԱԿՈԲ

Մարդու հեմոգլոբինի (ՄՀ) և դաբաղաթթվի (ԴԹ) միջև փոխազդեցությունների բնույթը ուսումնասիրվել է տարբեր ջերմաստիճաններում (298.15-309.75K տիրույթում)՝ օգտագործելով ֆլուորեսցենսային սպեկտրոսկոպիայի մեթոդը: Յույց է տրվել, որ ՄՀ-ի ֆլուորեսցենցիայի մարման մեխանիզմը ԴԹ-ի ներկայությամբ (դինամիկ կամ

ստատիկ) կախված է սպիտակուցի կառուցվածքային փոփոխություններից: Որոշվել են ՄՀ-ի ԴԹ-ի հետ կապման ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը (Շտերնի-Ֆոլմերի հաստատունը, կապման հաստատունը, Հիլի գործակիցը, կապման թերմոդինամիկական պարամետրերը և ՄՀ-ի ու ԴԹ-ի միջև հեռավորությունը): Թերմոդինամիկական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ՄՀ-ԴԹ կապման համար էական նշանակություն ունի Վան-դեր-Վաալսի ուժերը և ջրածնական կապերը, երբ սպիտակուցի մոլեկուլը գտնվում է փխրուն վիճակում, և հիդրֆոբ փոխազդեցությունները, երբ այն սեղմված վիճակում է:

REFERENCES

- [1] Haslam E. Plant polyphenols. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1989.
- [2] Sun B., Belchior G., Ricardo-da-Silva J., Spranger M. // J. Chromatogr. A, 1999, v. 841, p. 116.
- [3] Chung K., Wong T., Wei C., Huang, Y., Lin Y. // Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 1998, v. 38, p. 464.
- [4] Akiyama H, Fujii K., Yamasaki O., Oono T., Iwatsuki K. // J. Antimicrob. Chemother., 2001, v. 48, №4, p. 487.
- [5] Jiahong Z., Xiaohong W., Xiaotian G., Lin Z., Kaixi S., Shaohua W., Yuying F., Jian S. // Spectrochim. Acta, Part A, 2009, v.72, p. 151.
- [6] Paulami M., Tapan G. // J. Phys. Chem. B, 2009, v. 113, p. 14904.
- [7] Swati D., Agnishwar G. // J. Colloid Interface Sci., 2006, v. 296, p. 324.
- [8] Alpert B., Jameson D.M., Weber G. // Photochem. Photobiol., 1980, v.31, p.1.
- [9] Lakowicz J. Principles of Fluorescence Spectroscopy, Springer, New York, 2006, 960 p.
- [10] Wang Y., Zhang H., Zhang G., Liu S., Zhou Q., Fei Z. // Int. J. Biol. Macromol., 2007, v. 41, p. 243.
- [11] http://www.armchemfront.com/2013/abstracts/ACF2013_PS178_Grigoryan.pdf.
- [12] Ross P., Subramanian S. // Biochem., 1981, v. 20, p. 3096.
- [13] Förster T., Sinanoglu O. Modern Quantum Chemistry, Academic Press, New York, 1996, p. 93.
- [14] Chen T., Zhu Sh., Shang Y., Ge C., Jiang G. // Spectrochim. Acta, 2012, Part A 93, p. 125.

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ АТОМОВ
Н И О К ЭТИЛЕНУ**

А. Г. ДАВТЯН

Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: aramdav@ichph.sci.am

Поступило 18 III 2014

В рамках теории функционала плотности (DFT) и методов *ab initio* исследованы энергетические пути последовательного присоединения атомов водорода и кислорода к этилену. Сечения поверхностей потенциальных энергий (ППЭ) первоначально изучены с применением гибридного метода Beck3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) в базисе 6-31G(d). Основные экстремумы ППЭ исследуемых систем пересчитаны с помощью *ab initio* метода CBS-QB3. Найдены переходные состояния реакций и продукты присоединения, ведущие к образованию C_2H_5 и C_2H_5O аддуктов, которые играют ключевую роль в процессе термического окисления этилена и важны для понимания механизма окисления олефиновых углеводородов в целом.

Рис. 4, табл. 1, библиографических ссылок 25.

Изучение процессов окисления ненасыщенных углеводородов имеет большое практическое значение с точки зрения получения ценных кислородсодержащих соединений, таких, как оксиды олефинов, альдегиды, и спирты. Известно, что процессы цепного газофазного окисления углеводородов протекают с участием атомов и радикалов [1]. Было показано также, что окисление олефинового углеводорода этилена протекает с участием тех же алкилпероксидных радикалов, что и окисление парафинового углеводорода этана [2-4]. В основе предложенного механизма лежит предположение о том, что образующиеся в условиях низкотемпературного окисления атомы и радикалы легче присоединяются к этилену, чем отрывают атом водорода. В частности, атом водорода, образующийся в цепи превращений, может присоединяться к этилену, образуя этильный радикал, который в кислородной среде переходит в этилпероксидный радикал $C_2H_5O_2$ [4]. При этом в результате взаимо-

188

действия пероксидных радикалов с двойной связью этилена происходит образование оксида этилена и выделяется алкоксильный радикал [5, 6], который, в свою очередь, может участвовать в различных превращениях, в частности, взаимодействовать с этиленом.

В работе [6] нами исследовалась поверхность потенциальной энергии взаимодействия метоксильных радикалов с этиленом, были рассчитаны различные каналы реакций и предложен механизм образования кислородсодержащих соединений. Представляется чрезвычайно важным также получение расчётным путем детальной информации о дальнейших реакциях атомов водорода и кислорода, образующихся в процессе окисления этилена. Более того, последовательное присоединение атомов Н и О к этилену включает двойную химическую активацию, а образующийся возбужденный аддукт C_2H_5O способен преодолеть более высокие потенциальные барьеры с образованием различных продуктов за счет избытка внутренней энергии. Вопросы, связанные с химической активацией, обсуждались в работе [7].

Реакции атомов Н и О, простейших систем с открытой электронной оболочкой, в среде окисления этилена исследованы с помощью различных теорий. Теоретические исследования взаимодействия атомов водорода с этиленом, проведенные авторами [8-15], основаны на различных приближениях и не дают возможности провести сравнение энергетических характеристик процессов и геометрических параметров широкого спектра систем. Это обусловлено тем, что расчёты на основе различных теорий, как правило, дают расхождения в оценке энергетических параметров реакции и локализации экстремумов ППЭ. Поэтому для проведения адекватного сопоставительного анализа практически важных систем необходимы систематические исследования механизмов гомологических реакций.

Исходя из этого в представленной работе была поставлена задача исследовать ППЭ систем $H + C_2H_4$ и $O + C_2H_5$ современными квантово-химическими методами с целью детального анализа путей взаимодействия атомов с этиленом и дальнейшего превращения аддуктов.

Методология расчета

Различные сечения ППЭ реагирующих систем первоначально были исследованы с помощью теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного метода Beck3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) в базисе 6-31G(d) [16], успешно применяемого в расчетах систем с открытыми электронными оболочками. Расчеты проводились с помощью программного комплекса Gaussian 98 [17]. Геометрические параметры, найденные в результате этих исследований, были использованы для определения энергетических параметров экстремумов в рамках композитного метода CBS-QB3 [18]. Многоуровневый метод CBS-QB3 позволяет полу-

чать более точные результаты, в частности, для реакций с переходом Н атомов, в отличие от относительно простых методов DFT, иногда приводящих к артефактному отрицательному значению для величин барьеров реакций с переносом атомов Н [14]. Расчетная схема CBS-QB3 включает определение геометрий и частот колебаний экстремумов на уровне V3LYP/CBSB7. Используемый в [18] базис CBSB7 эквивалентен базисному набору поповского типа 6-311G(2d,d,p), который включает 2d-функции на элементах второго периода периодической таблицы, d-поляризационные функции на элементах первого периода и дополнительные р-поляризационные функции на атомах Н. Именно наличие последних р-поляризационных функций и играет решающую роль в адекватном определении структуры и энергии переходных состояний (ПС) реакций с переносом атомов Н, как это отмечено в работе Питерсона с сотр. [18]. Проведена также экстраполяция базиса к пределу полного базисного набора (CBS). Дополнительные коррекции к полной энергии достигнуты с помощью поправок к спин-контаминации систем с открытой оболочкой, а также эмпирических членов. В результате метод CBS-QB3 в настоящее время является одним из наиболее достоверных методов исследования термохимии и кинетики сложных радикальных реакций [19, 20].

Основываясь на том, что выбранный нами подход приводит к достаточно достоверному описанию энергетических параметров изучаемых реакций, основное внимание уделялось нахождению стабильных и метастабильных промежуточных состояний радикальных продуктов присоединения и переходных состояний, т. е. локализации экстремумов на путях протекания реакций. Методами оптимизации геометрий, описанными в [21], определены геометрические параметры локальных и глобальных минимумов и ПС, а также рассчитывались значения энергетических параметров реагентов в пред- и постреакционных координированных состояниях (Ван-дер-ваальсовых комплексах). С использованием оптимизированных геометрий продуктов и реагентов проводились поиски переходных состояний посредством методов Берни и процедуры STQN-QST2 [21, 22], заложенных в программный код Gaussian 98.

Все расчёты проводились для $T = 298.15\text{ K}$ и $P = 1\text{ атм}$. Основные термохимические параметры, полученные в результате исследований по методам V3LYP в базисе 6-31G(d) и CBS-QB3, приведены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Система $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$. Предварительные расчеты в рамках гибридной теории функционала плотности V3LYP/6-31G(d) показали (рис. 1), что для реакции



Таблица

Энергетические параметры экстремумов на ППЭ систем $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$ и $\text{O} + \text{C}_2\text{H}_5$, рассчитанные методами B3LYP/6-31G(d) и CBS-QB3

Система	$\text{H} (298\text{K})^1, \text{ а. е.}$		$\text{G} (298\text{K})^2, \text{ а. е.}$		$\Delta\text{H}^3, \text{ ккал/моль}$		$\Delta\text{G}^4, \text{ ккал/моль}$		$\nu_1^5, \text{ см}^{-1}$	
	B3LYP/ 6-31G(d)	CBS-QB3	B3LYP/ 6-31G(d)	CBS-QB3	B3LYP/ 6-31G(d)	CBS- QB3	B3LYP/ 6-31G(d)	CBS-QB3	B3LYP/ 6-31G(d)	CBS-QB3
H	-0.497912	-0.497457	-0.510927	-0.510472						
O	-75.058263	-74.985269	-75.075575	-75.002582						
C_2H_4	-78.532245	-78.412630	-78.557106	-78.437494						
$\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$	-79.030157	-78.910087	-79.068033	-78.947966	0.0	0.0	0.0	0.0		
$(\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4)_{\text{min}}$	-79.030025	-78.910021	-79.062522	-78.943959	0.1	0.0	-3.6	2.5		
$\text{TS}(\text{min } \text{C}_2\text{H}_5)$	-79.030837	-78.909095	-79.060143	-78.938166	-0.4	0.62	4.9	6.2	-203.88	-309.2
C_2H_5	-79.093313	-78.966613	-79.122348	-78.995774	-39.6	-35.5	-34.1	-30.0		
$\text{O} + \text{C}_2\text{H}_5$	-154.151576	-153.951882	-154.197923	-153.998356	0.0	0.0	0.0	0.0		
$\text{TS}(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})$	—	—		—		—		—		
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	-154.300107	-154.099618	-154.331269	-154.131668	-93.21	-92.71	-83.68	-83.66		

¹Энтальпия при 298.15 К. ²Свободная энергия Гиббса при 298.15 К. ³Относительные к исходным реагентам величины энтальпии при 298.15 К. ⁴Относительные к исходным реагентам величины энергии Гиббса при 298.15 К. ⁵Мнимые частоты, характеризующие переходные состояния.

образование ПС экзотермично на 0.5 ккал/моль. Пересчет экстремумов методом CBS-QB3 приводит к более точному описанию пути реакции и значению для энергии активации прямой реакции ($\Delta H^\ddagger = 0.62$ ккал/моль). $\Delta H^\ddagger$ обратной реакции составляет 36.1 ккал/моль.

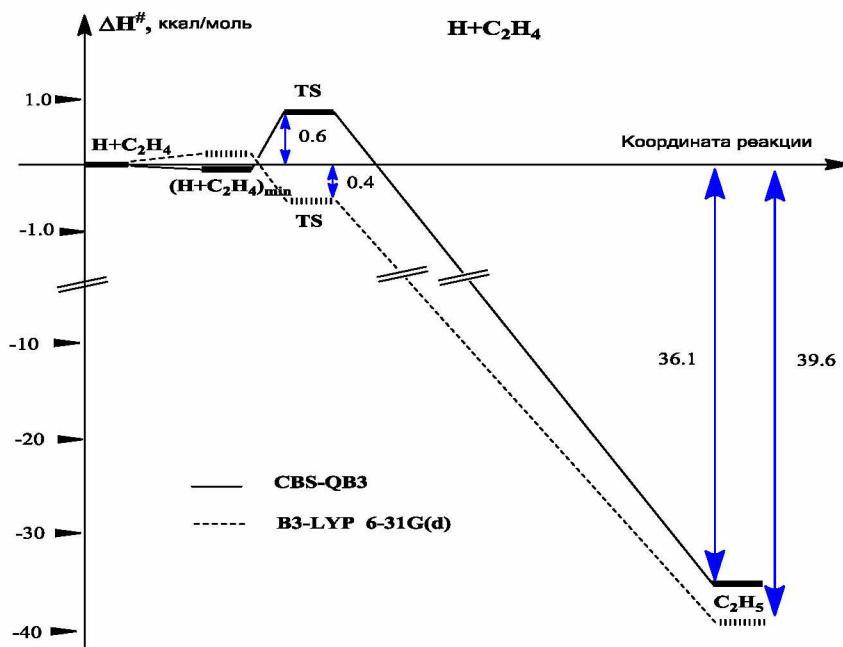


Рис. 1. Сечение ППЭ системы $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$, соответствующее реакции (1), исследованное методами B3LYP/6-31G(d) и CBS-QB3.

Имеющиеся в литературе данные удовлетворительно согласуются с нашими результатами. Полученное в [13] значение энергии активации обратной реакции (38 ккал/моль) близко к полученному нами тепловому эффекту прямой реакции (-39.6 ккал/моль), что обусловлено корректным определением энергии изолированных продуктов и реагентов и низкой энергией активации прямой реакции.

Ранее экспериментальные значения энергии активации ($E_{\text{ак}}$) реакции (1) были определены в пределах 0.5÷7.0 ккал/моль [11], а $\Delta H_{\text{гхп}} = -40.1$ ккал/моль [12]. В работе [13] приведены следующие экспериментальные данные: $E_{\text{ак}} = 2.5$ ккал/моль для прямой и $E_{\text{ак}} = 38.0$ ккал/моль для обратной реакции. Теоретические исследования, проведенные в [8], дают $E_{\text{ак}} = 5.1$ ккал/моль ($\Delta H_{\text{гхп}} = -43.4$ ккал/моль), а в [10] — $E_{\text{ак}} = 3.1$ ккал/моль ($\Delta H_{\text{гхп}}$ варьируется в пределах -37.4 ÷ -40.0 ккал/моль).

В работе [14] показано, что расчеты системы $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$ на различных DFT уровнях, т. е. в зависимости от выбранного функционала и базисных функций, приводит к разбросу для $E_{\text{ак}}$ от -14.6 до +12.1 ккал/моль. Проблема связана с переоценкой полной энергии атомов H, что приводит к отсутствию энергетического барьера в реакциях с переносом ато-

мов Н. Вместе с тем, эти данные хорошо согласуются с приведенными выше $E_{ак}$ обратной реакции $36.2 \div 47.4$ ккал/моль, если учитывать относительную поправку к экспериментальным значениям.

Система $O + C_2H_5$. Исследования ППЭ системы $O + C_2H_5$ методами V3LYP/6-31G(d) и CBS-QB3 показывают (рис. 2), что наиболее вероятным является канал присоединения атома кислорода к этильному радикалу с образованием этоксильного радикала по реакции

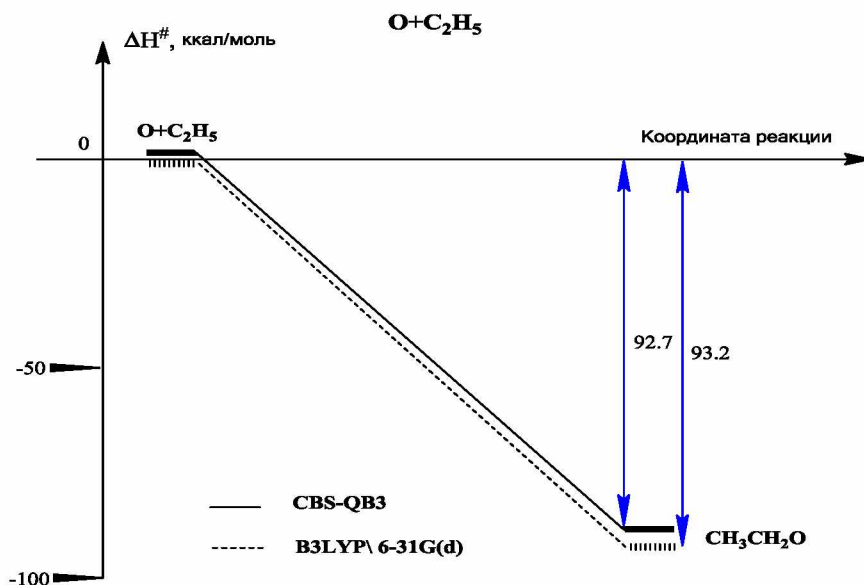


Рис. 2. Сечение ППЭ системы $O + C_2H_5$, соответствующее реакции (2), исследованное методами V3LYP/6-31G(d) и CBS-QB3.

Из литературных источников известны экспериментальные значения теплот образования реагентов реакции (2): $\Delta H_f^{298K}(O) = 59.57$ [23], $\Delta H_f^{298K}(C_2H_5) = 28.90$ [24], $\Delta H_f^{298K}(C_2H_5O) = -3.25$ ккал/моль [25]. Вычисленный на основе этих данных тепловой эффект реакции составляет $\Delta H_{rxn} = -91.72$ ккал/моль. Тепловые эффекты, рассчитанные в настоящей работе методами V3LYP/6-31G(d) и CBS-QB3, составили 93.21 и 92.71 ккал/моль, соответственно, что хорошо согласуется со значением, рассчитанным по экспериментальным данным. При этом реакция присоединения протекает без активационного барьера, о чем можно судить по результатам сканирования ППЭ системы C_2H_5O по координате R_{C-O} (рис. 3).

Исследования методом CBS-QB3 ППЭ образования радикала CH_3CH_2O путем последовательного присоединения атомов Н и О к этилену, показало, что он находится в потенциальной яме глубиной в 128 ккал/моль (рис. 4).

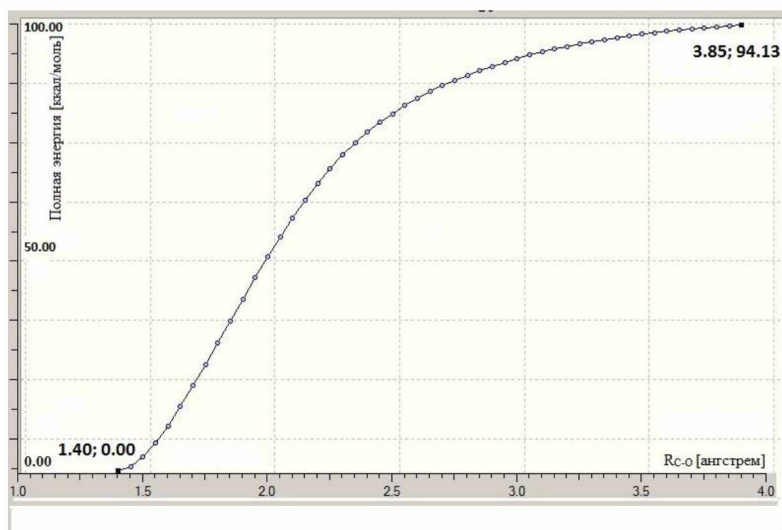


Рис. 3. Результаты сканирования ППЭ системы $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ методом V3LYP/6-31G(d) по координате $R_{\text{C-O}}$.

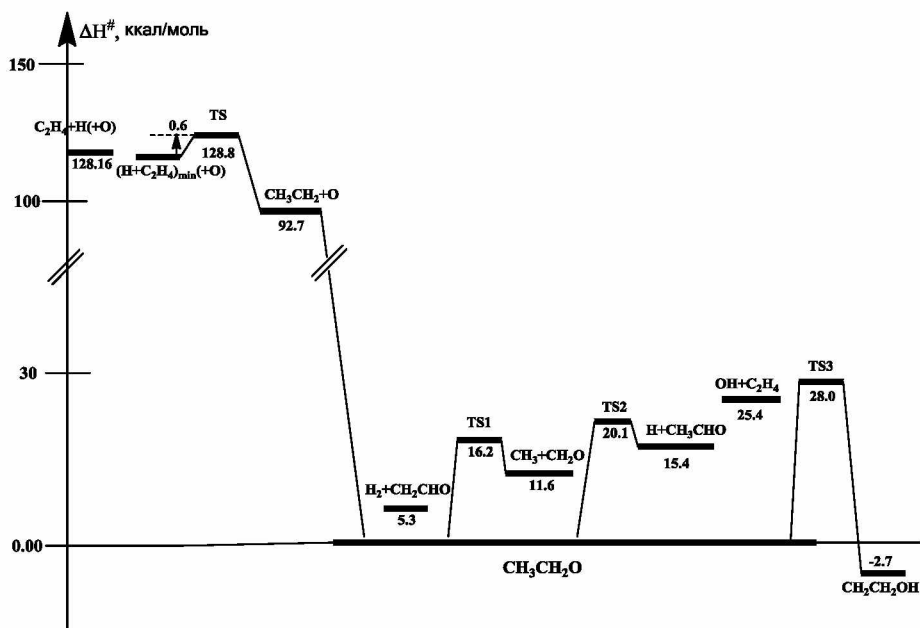
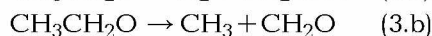
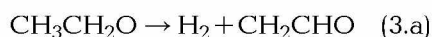
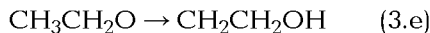
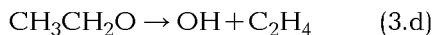
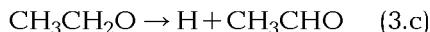


Рис. 4. Диаграмма энthalпии для $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$. Система рассчитана методом CBS-QB3. Энергии показаны относительно $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$.

Образовавшийся в результате реакций (1) и (2) радикал $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ будет обладать избытком энергии и может подвергаться дальнейшим превращениям. Рассмотрены следующие возможные пути последующего реагирования $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$:





Переходные состояния удалось локализовать только для реакций (3.b) TS1 с энергией активации 16.2, (3.c) TS2 — 20.1 и (3.e) TS3 — 28.0 ккал/моль, причем гидроксипропиловый радикал, образующийся по реакции (3.e), оказывается глобальным минимумом на ППЭ (рис. 4).

В отличие от более простого индивидуального метода B3LYP/6-31G(d), который предсказывает отсутствие активационного барьера при взаимодействии $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$, при использовании метода CBS-QB3 получается близкое к экспериментальному значение энергии активации. Исследование ППЭ систем $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$ и $\text{O} + \text{C}_2\text{H}_5$ методами B3LYP/6-31G(d) и CBS-QB3 показало, что обе реакции протекают практически без активационного барьера и приводят к образованию аддукта. Последовательное присоединение атомов H и O к этилену приводит к образованию этоксилового радикала с возможностью последующих реакций изомеризации и распада.

ԻՆԻՑԻՍՏԱՆՏԻ ԵԹԻԼԵՆԻ ՆԵՏ ՆԱԶԱՐԴԱԿԱՆ ՄԻԱՅՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ԺՎԱՆՏԱԲԻՄԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա. Ն. ԴԱՎԻԹՅԱՆ

Խստության ֆունկցիոնալի տեսության և ab initio քվանտաքիմիական մեթոդների հիման վրա ուսումնասիրվել են H և O ատոմների էթիլենին միանալու էներգետիկ ճանապարհները:

Beck3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) մեթոդով ուսումնասիրվել են $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$ -ի և $\text{O} + \text{C}_2\text{H}_5$ համակարգերի պոտենցիալ էներգիայի մակերևույթները (ՊԷՄ): CBS-QB3 ab initio մեթոդով վերահաշվարկվել են ՊԷՄ-ի հիմնական էքստրեմումները: Որոշվել են միջանկյալ և անցումային վիճակները, որոնք բերում են ածխաջրածինների օքսիդացման պրոցեսներում կարևոր դեր ունեցող էթիլ և էթօքսի ռադիկալների առաջացմանը:

QUANTUM-CHEMICAL INVESTIGATION OF CONSECUTIVE ADDITION OF H AND O ATOMS TO ETHYLENE

A. H. DAVTYAN

A. B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: aramdav@ichph.sci.am

The energetic pathways of consecutive addition of hydrogen and oxygen atoms to ethylene have been studied by means of *ab initio* methods and in the framework of density functional theory as well.

Potential energy surfaces (PES) of the $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4$ and $\text{O} + \text{C}_2\text{H}_5$ systems were firstly studied using hybrid Beck3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) method in 6-31G(d) basis. Then the main extremums of PES were re-calculated using *ab initio* composite method CBS-

QB3. The transition states for the reactions as well as the intermediate adducts leading to formation of ethyl and ethoxy radicals, which play a key role in the process of thermal oxidation of hydrocarbons, were determined. Consecutive addition of H and O atoms to ethylene involves dual chemical activation and leads to formation of the excited adduct C_2H_5O , which due to energy excess is able to overpass potential barriers and transform into CH_2O , CH_3CHO , CH_2CH_2OH .

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Mantashyan A.A.* // Chem. Phys. Reports, 1996, v. 15, p. 545
- [2] *Манташян А.А., Арсентьев С.Д.* // Кинетика и катализ, 1981, т. 22, №4, с. 898.
- [3] *Grigoryan R.R., Arsentiev S.D., Mantashyan A.A.* // React. Kinet. Catal. Letters, 1982, v. 21, №3, p. 347.
- [4] *Манташян А.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №6, с. 417.
- [5] *Манташян А.А., Арсентьев С.Д.* // Кинетика и катализ, 1981, т. 22, №6, с. 1389.
- [6] *Асатрян Р.С., Давтян А.Г., Маилян Н.Ш., Арсентьев С.Д., Манташян А.А.* // Хим. ж. Армении. 1998, т. 51, №3-4, с. 82.
- [7] *Chang A.Y., Bozzelli J.W., Dean A.M.* // Z. Phys. Chem., 2000, v. 214, p.1533.
- [8] *Nomura O., Iwata S.* // Bull. Chem. Soc. Japan, 1980, v. 53, p. 61.
- [9] *Schlegel H.B., Bhalla K.C., Hase W.L.* // J. Phys. Chem., 1982, v. 86, p. 4883.
- [10] *Hase W.L., Schlegel H.B., Balbyshev V., Page M.* // J. Phys. Chem., 1996, v. 100, p. 5354.
- [11] *Jones W.E., Macknight S.D., Teng L.* // Chem. Rev., 1973, v. 73, p. 407.
- [12] *Franklin J.L., Dillard J.G., Rosenstock H.M., Rosenstock H.M., Draxl K., Herron J.T.* NSRDS-NBS-26 National Bureau of Standards
- [13] *Hase W.L., Schlegel H.B.* // J. Phys. Chem., 1982, v. 86, p. 3901.
- [14] *Jursic B.S.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1997, p. 637.
- [15] *Sosa C., Sghlegel B.* // Int. J. Quant. Chem., 1986, v. 29, p. 1001.
- [16] *Sousa S.F., Fernandes P.A., Ramos M.J.* // J. Phys. Chem. A, 2007, v. 111, p. 10439.
- [17] *Frisch M.J.* Gaussian 98, Revision A.11, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.
- [18] *Montgomery Jr.J.A., Frisch M.J., Ochterski J.W., Petersson G.A.* // J. Chem. Phys., 1999, v. 110, p. 2822.
- [19] *Asatryan R., Bozzelli J.W.* // J. Phys. Chem. A, 2010, v. 114, p. 7693.
- [20] *Asatryan R., Bozzelli J.W., Simmie J.M.* // J. Phys. Chem. A, 2008, v. 112, p. 3172.
- [21] *Peng C., Ayala P.Y., Schlegel H.B., Frisch M.J.* // J. Comp. Chem., 1996, v. 17, p. 49.
- [22] *Peng C., Schlegel H.B.* // Israel J. Chem., 1993, v. 33, p. 449.
- [23] *Ruscic B., Pinzon R.E., Morton M.L., Srinivasan N.K., Su M-C., Sutherland J.W., Michael J.V.* // J. Phys. Chem. A, 2006, v. 110, p. 6592.
- [24] *Berkowitz J., Ellison G.B., Gutman D.* // J. Phys. Chem., 1994, v. 98, p. 2744.
- [25] *Ruscic B., Boggs J.E., Burcat A., Csaszar A.G., Demaison J., Janoschek R., Martin J.M.L., Morton M.L., Rossi M.J., Stanton J.F., Szalay P.G., Westmoreland P.R., Zabel F., Berces T.* // J. Phys. Chem. Ref. Data, 2005, v. 34, №2, p. 573.

АКТИВАЦИЯ ВОДОРОДА И ПРОПАНА НА ПРЕДВАРИТЕЛЬНО АКТИВИРОВАННОМ НЕСТЕХИОМЕТРИЧЕСКОМ КАРБИДЕ ТИТАНА

П. С. ГУКАСЯН

Институт химической физики им. А. Б. Налбандяна НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: petros@ichph.sci.am

Поступило 21 XI 2013

Изучен процесс выхода пероксидных радикалов с поверхности в объём в реакции окисления пропана на предварительно активированном нестехиометрическом карбиде титана. Методом ЭПР показано, что модифицированный образец проявляет парамагнитные свойства. Установлено, что нижний температурный предел обнаружения радикалов при этом примерно на 15-20 градусов ниже, чем на стехиометрическом карбиде. Рассмотрен механизм совместной одновременной активации углеводорода и кислорода на этой новой активной фазе.

Рис. 3, библи. ссылок 12.

Известно, что внедрение атома углерода в структуру некоторых металлов придаёт им каталитическую активность, схожую с благородными металлами [1,2]. В частности, в работах [3,4] показано, что на различных карбидах водород и углеводороды активируются так же, как и на платине. В работе [5] изучена каталитическая активность карбидов титана (TiC , $\text{TiC}_{0.8}$, $\text{TiC}_{0.6}$). Показано, что активность катализатора меняется в зависимости от дефицита углерода в карбидной подрешетке катализатора. Согласно [5,6], карбиды с меньшим содержанием углерода более активны, чем соответствующие стехиометрические. Поиск условий, приводящих к увеличению каталитической активности этих соединений, является актуальным, т. к. эти соединения применяются в различных окислительных и гидрогенизационных процессах и могут быть заменителями платиновых катализаторов. В настоящее время [7] синтезируются карбиды с более развитой поверхностью, однако они в окислительной среде теряют свою активность. В работе [8] показано, что в режиме воздействия цепной газофазной реакцией медленного окисления угле-

водородов и водорода на порошкообразном TiO_2 последний подвергается превращению, при этом наблюдается образование TiO_{2-x} . Установлено, что каталитическая активность новой фазы больше, чем у исходного образца. В работе [5] показано, что $\text{TiC}_{0,6}$ под влиянием цепной реакций окисления водорода со временем увеличивает свою активность, достигая предельного значения, а активная фаза (АФ) одновременно содержит как карбидную, так и оксидную фазу.

Исходя из вышесказанного в данной работе поставлена задача на примере реакций низкотемпературного окисления пропана и водорода изучить выход реакционных цепей с поверхности в объём на АФ — т.е. на предварительно активированном нестехиометрическом карбиде титана, а также с помощью ЭПР и кинетических методов вымораживания радикалов [9] исследовать парамагнитные свойства модифицированного образца и кинетические закономерности накопления радикалов. Полученная информация позволит расширить область применения нестехиометрических карбидов.

Экспериментальная часть

Эксперименты проводились на проточной вакуумной установке. Цилиндрический кварцевый реактор длиной 16 см и диаметром 1.5 см был установлен в электропечи, температура которой регулировалась с помощью терморегулятора КВП-503. Точность поддержания температуры составляла $\pm 0.5\text{K}$. Парамагнитные свойства твёрдого образца, а также радикалы изучались методом электронного парамагнитного резонанса на радиоспектрометре "SE/X-2543" в области 3000-4000 Эрс, при частоте $\nu = 9.39 \text{ ГГц}$.

Катализатор был приготовлен следующим образом: из дисперсного порошка активированного клиноптилолита готовились таблетки с максимальным размером (5×5) мм, толщиной 0.5 мм. Затем на их поверхность из спиртовой суспензии осаждался тонкий слой порошка АФ (0.05-0.1 мм.). Две таблетки исследуемого образца устанавливались вертикально на пирексовую сетку параллельно друг другу на расстоянии 5 мм. Реакционная смесь струей ($\tau_k = 0.1 \text{ с}$) проходила через реактор с катализатором и направлялась на пальцеобразный отросток сосуда Дьюара с жидким азотом. Последний находился в резонаторе радиоспектрометра ЭПР. Опыты проводились со смесями $\text{P}_{\text{H}_2} : \text{P}_{\text{CO}_2} : \text{P}_{\text{O}_2} = 1 : 1 : 0.1$ и $\text{P}_{\text{C}_3\text{H}_8} : \text{P}_{\text{CO}_2} : \text{P}_{\text{O}_2} = 1 : 1 : 0.1$. Давление смеси в реакционной зоне составляло 0.05 Торр.

Водород, пропан и кислород (чистотой 99.8%) заранее собирались в разные стеклянные колбы и во время опытов под нужным давлением и с определенным соотношением подавались в заранее вакуумированный и нагретый реактор.

Результаты и их обсуждение

В области температур 540-720 K на активированном карбиде (АФ) изучена реакция окисления водорода. Уместно отметить, что АФ в этих условиях практически не окисляются и не восстанавливаются. Хроматографический анализ газовой фазы показывает, что углеродсодержащие соединения в ходе процесса в заметных количествах не образуются.

Интересными могут оказаться данные по ЭПР-исследованию АФ. Следует отметить, что ЭПР — очень мощный метод исследования точечных дефектов и дефицитных состояний подрешётки в сложных твёрдофазных соединениях. Дело в том, что соединения, где спины электронов, осуществляющих химическую связь, спарены, не имеют сигнала ЭПР. Потому свободные от дефектов идеальные кристаллы диамагнитны. Воздействие реакции окисления пропана на структуру таких соединений должно привести к появлению точечных дефектов и парамагнитных центров. Это показано на примере реакции медленного окисления пропана в реакторах с соевым покрытием, где установлено, что химически активные радикалы H , HO_2 , CH_3O_2 , взаимодействуя с покрытием, приводят к его структурному и химическому изменению [10].

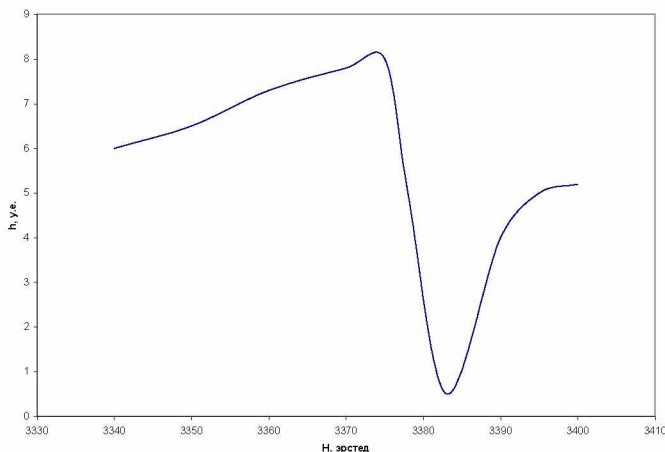


Рис. 1. ЭПР спектр АФ при $\nu = 9.39$ ГГц.

На примере реакции окисления водорода и пропана на этом катализаторе изучен процесс выхода пероксидных радикалов с поверхности в объем. На рис. 2 приводятся спектры ЭПР радикалов, полученных из реакции окисления водорода (рис. 2а) и реакции окисления пропана (рис. 2б). Следует отметить, что, хотя окисление водорода начинает протекать при низких температурах, тем не менее радикалы в заметных количествах накапливаются лишь при температурах выше 700 K. Другая картина наблюдается в случае окисления пропана. Исследования показали, что во всех экспериментах обнаруживаются алкилпероксидные

радикалы. Судя по числу линий и ширине расщепления первый из них принадлежит гидропероксидным радикалам (рис. 2а), а второй — алкил-пероксидным (рис. 2в) [9].

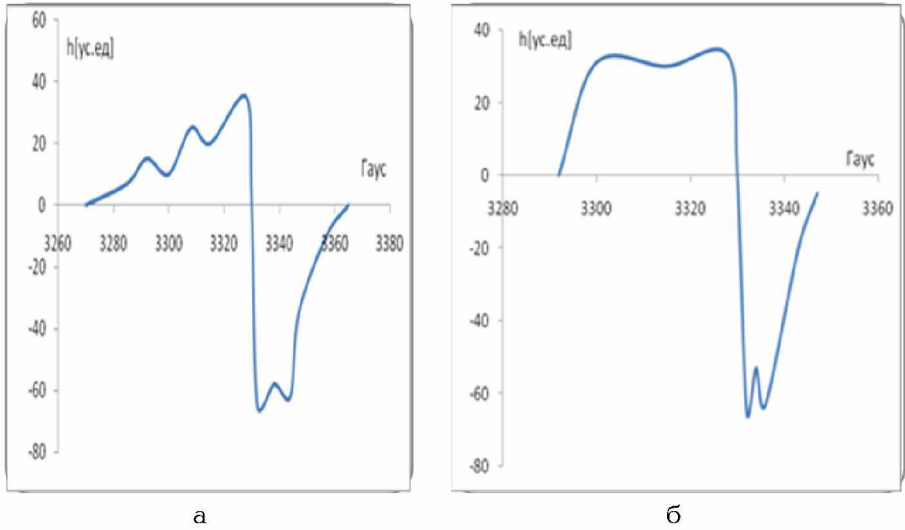


Рис. 2. ЭПР спектр радикалов: а – HO_2 , в – RO_2 при $\nu = 9.39 \text{ ГГц}$.

Попытки обнаружения гидропероксидных радикалов в реакции окисления пропана (в области температур $640\text{-}700\text{ K}$) не увенчались успехом. Нами проведены также холостые эксперименты, в которых было показано, что в отсутствие кислорода или катализатора во всем изучаемом интервале температур радикалы не обнаруживаются.

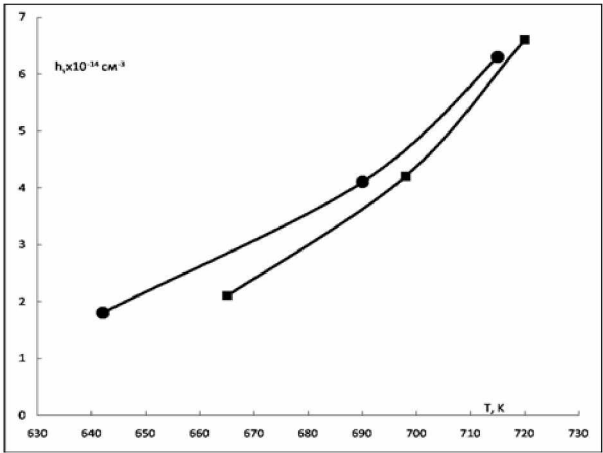


Рис. 3. Зависимость выхода радикалов от температуры при $P_{\text{C}_3\text{H}_8}:P_{\text{CO}_2}:P_{\text{O}_2}=1:1:0.1$; $P_{\text{общ}} = 0.05 \text{ Torr}$. ● – катализатор – АФ, ■ – катализатор – WС.

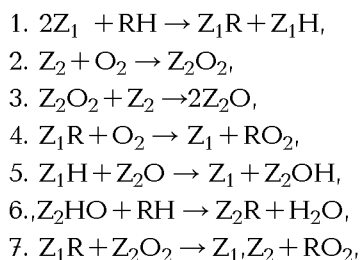
Из рис. 3 видно, что полученный новый катализатор более активен, чем такой активный катализатор как WС. Нижний температурный пре-

дел обнаружения радикалов примерно на 15-20 градусов ниже, чем на втором катализаторе.

Исходя из экспериментально определенной температурной зависимости накопления радикалов (рис. 3) построена зависимость $(\lg h_{\text{sig}} - \frac{1}{T})$ и рассчитаны значения эффективной энергии активации образования радикалов, выходящих в объем.

Установлено, что процесс выхода пероксидных радикалов с поверхности в объем в случае АФ происходит со значением энергии активации примерно 56.3 кДж/моль, а в случае WC значение энергии активации примерно на 12 кДж/моль выше, чем на АФ. Следует отметить, что объемная реакция зарождения радикалов без катализатора протекает при сравнительно высоких температурах со значением энергии активации больше чем 200 кДж/моль. Движущей силой низкотемпературного выхода реакционных цепей с поверхности в объем в присутствии катализатора, на наш взгляд, может явиться энергия, высвобожденная при протекании поверхностной цепной реакции окисления пропана.

Примерный механизм совместной одновременной активации углеводорода и кислорода на новой активной фазе можно представить следующим образом:



где Z_1 — активные центры карбида, а Z_2 — активные центры оксида.

Выход радикалов с поверхности в объем происходит по реакциям 4 и 7.

По-видимому, можно предполагать, что RO_2 лучше десорбируется в объем, чем HO_2 , т. к., согласно данным [11], HO_2 на поверхности быстро распадается. Ранее нами было показано также, что активированный карбид можно успешно использовать для гидрирования СО методом спилловера водорода [12].

Таким образом, АФ — заранее активированный нестехиометрический карбид титана, успешно активирует водород и пропан, и может быть использован для низкотемпературной генерации активных радикалов. В результате этого открываются новые перспективы применения нестехиометрических карбидов.

ՆԱԽԱԴԴԵՍ ԱԿՏԻՎԱՑՎԱԾ ՏԻՏԱՆԻ ՈՉ ԱՏՈՑԻՄԵՏՐԻԿ ԿԱՐԲԻԴԻ ՎՐԱ
ՋՐԱԾՆԻ ԵՎ ՊՐՈՊԱՆԻ ԱԿՏԻՎԱՑԻՄՆ

Պ. Ս. ԴՈՒԿԱՍՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ ջրածնի այրման ռեակցիայով նախապես ակտիվացված տիտանի ոչ ստեխիոմետրիկ կարբիդը ցուցաբերում է որոշակի ակտիվություն ռադիկալների հետերոգեն-հոմոգեն ստացման գործընթացում: Ցույց է տրվել նաև, որ ստացված ակտիվ ֆազը ցուցաբերում է պարամագնիսական հատկություն: Քննարկվել է ջրածնի և պրոպանի ակտիվացման մեխանիզմը՝ օգտագործելով ռադիկալների սառեցման կինետիկական մեթոդը:

ACTIVATION OF HYDROGEN AND PROPANE ON THE PRE-ACTIVATED
NONSTOICHIOMETRIC TITANIUM CARBIDE

P. S. GUKASYAN

A.B.Nalbandyan Institute of Chemical Physical of NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail:petros@ichph.sci.am

The process of withdrawal of peroxide radicals from the surface to the volume of propane oxidation on pre-activated nonstoichiometric titanium carbide was studied. It has been established that the lower limit of radicals detection was 15-20 degrees lower than on the stoichiometric carbide. The mechanism of joint simultaneous activation of hydrocarbon and oxygen on this new active phase was considered.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Muller J.M., Gaulf F.G. // Bull. Soc. Chem. France, 1970, v. 2, p. 416.
- [2] Bohm H. // Electrochim Acta, 1970, v. 15, p. 1273.
- [3] Levy R.B., Boudart M. // Science. 1973, v. 181, p. 5471.
- [4] Selested J., Jakobsen C.J., Rokni S., Rostrup-Nielsen J.R. // J. Catalysts, 2001, v. 201, p. 206.
- [5] Օганեսյան Ը.Կ., Դուկասյան Ս.Ս., Նալբանդյան Ա.Բ. // Արմ. քիմ. ժ., 1988, տ. 41, №1-2, ս. 50.
- [6] Օганեսյան Ը.Կ., Դուկասյան Ս.Ս. // Արմ. քիմ. ժ., 1990, տ. 43, №1, ս. 3.
- [7] Nersisyan H.H. // Mater. Chem. Phys., 2005, v. 89, №1, p. 203.
- [8] Մանտախյան Կ.Ա., Արսենտև Ե.Դ. // Материалы 2-ой Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) «Новые материалы и процессы», 2010, Ереван-Горис, 4-8 октября, с. 133.
- [9] Նալբանդյան Ա.Բ., Մանտախյան Ա.Ա. // Элементарные процессы в медленных газо-фазных реакциях. Ереван, Изд. АН Арм. ССР, 1975, 258 с.
- [10] Դուկասյան Ս.Ս. // Хим. ժ. Արմենի, 2013, տ. 66, №2, ս. 201.
- [11] Ильченко Н.И. // Кинетика и катализ, 1977, т. 18, с. 153.
- [12] Դուկասյան Ս.Ս. // Хим. ժ. Արմենի, 2007, տ. 60, №2, ս. 322.

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

Նայասարանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении **67, №2-3, 2014** Chemical Journal of Armenia

УДК 536.45 + 546.776 + 546.46

**ՍՈՒՐԲԴԵՆԻ ԵՌՕՔՄԻԴԻ ՄԱԳՆԵԶԻՈՒՄԱԹԵՐՄ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄՆ
ԱՐԱԳ ՏԱՔԱՑՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Խ. Ղ. ԿԻՐԱԿՈՍՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվան Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտ
Պ. Սևակի փող., 5/2, Երևան, 0014, Հայաստան
E-mail: mkhachatur@gmail.com

Ներկայացված է 10 V 2014

Ուսումնասիրվել են MoO_3 -ի մագնեզիումաթերմ վերականգնման օրինաչափություններն ու մեխանիզմը տաքացման մեծ ($780^\circ/\text{p}$)՝ նախկինում չուսումնասիրված արագության պայմաններում: Կատարված հետազոտությունների արդյունքում ցույց են տրվել, որ MoO_3 -ի լրիվ վերականգնումը տեղի է ունենում մոլիբդենի միջանկյալ օքսիդների առաջացմամբ, և ուղեկցվում է ինտենսիվ էկզոթերմ փոխազդեցության երկու փուլով: Առաջին փուլում ստացվում է հիմնականում MoO_2 օքսիդը, իսկ երկրորդ փուլում՝ մետաղական մոլիբդեն: Ցույց է տրվել նաև, որ արագ տաքացման պայմաններում վերականգնման մեխանիզմում որոշակի դեր է կատարում նաև MoO_3 -ի սուբլիմացիան:

Նկար 8, աղյուսակ 1, հղումներ 16:

Հայտնի է, որ $\text{MoO}_3 + \text{Mg}$ փոխազդեցությունը բնութագրվում է բարձր ջերմ-էֆեկտով ($T_{\text{աղ}} = 3200^\circ\text{K}$) և հաճախ այն ընթանում է պայթյունանման ռեժիմում: Այրման ռեժիմում MoO_3 -ից կամ մոլիբդատներից մոլիբդենի ստացման նպատակով տարբեր աշխատանքներում կիրառվել է վերականգնման պրոցեսի պայմանների մեղմացման տարբեր մոտեցումներ [1-6]: Մասնավորապես, Էլային համակարգին ավելացվել են իներտ հավելանյութեր և/կամ Mo -ի վերականգնումն իրականացվել է այլ վերականգնիչով կամ վերականգնիչ խառնուրդով, իսկ ամոնիումի մոլիբդատի դեպքում կիրառվել է $\text{Mg} + \text{Zn}$ խառնուրդը [6]: [2-5] աշխատանքներում մոլիբդենի ստացման համար որպես վերականգնիչներ օգտագործվել են ($\text{Mg} + \text{C}$) խառնուրդ [2, 3], ցինկ [4] կամ NaBH_4 [5]:

Այնուամենայնիվ, հարկ է նշել, որ չնայած, այրման ռեժիմում Mo -ի ստացման նպատակով կիրառված տարբեր մոտեցումներին, վերականգնման մեխանիզմին նվիրված քիչ թվով աշխատանքներ են հայտնի, մասնավորա-

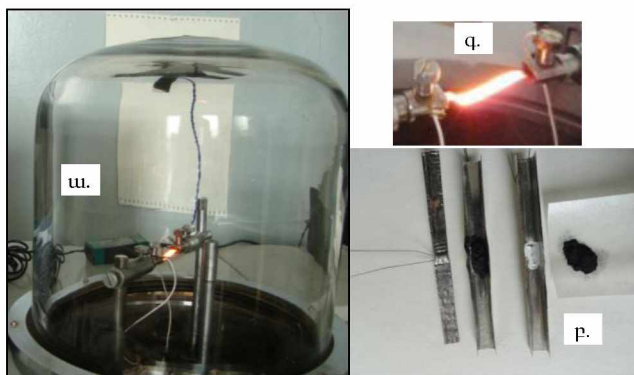
պես՝ $\text{MoO}_3 + \text{Mg}$ փոխազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ [1, 7]: Նշված աշխատանքներում ցույց է տրվել, որ $\text{MoO}_3\text{--Mg}$ համակարգում ինտենսիվ ռեակցիան սկսվում է պինդ ֆազում՝ նախքան Mg -ի հալվելը, և միայն $20^\circ\text{C}/\text{ր}$ տաքացման արագության պայմաններում ռեակցիան ընթանում է հալված Mg -ի մասնակցությամբ:

Հայտնի է, որ դերիվատոգրաֆիական (DTA) և կալորիմետրական (DSC) մեթոդները լայնորեն կիրառվում են փոշեխառնուրդներում ընթացող ռեակցիաների մեխանիզմի պարզաբանման համար [8-12]: Սակայն, այս մեթոդներում նյութի տաքացման առավելագույն արագությունները կազմում են համապատասխանաբար 20 և $200^\circ/\text{ր}$: Ի տարբերություն դերիվատոգրաֆիական և կալորիմետրական մեթոդների՝ այրման ռեժիմում ռեակցիոն խառնուրդի տաքացման արագությունները զգալիորեն մեծ են և կազմում են մոտ $10^2\text{--}10^{50}/\text{ր}$: Տաքացման արագությունների այսպիսի տարբերության արդյունքում փոխազդեցության մեխանիզմները կարող են էականորեն տարբերել միմյանցից: Այդ իսկ պատճառով DTA և DSC մեթոդներով հետազոտություններին զուգընթաց, հետաքրքրություն է ներկայացնում նաև պրոցեսի մեխանիզմի հետազոտությունն ավելի մեծ տաքացման արագությունների պայմաններում:

Սույն աշխատանքում ուսումնասիրվել է MoO_3 -ի մագնեզիումաթերմ վերականգնման օրինաչափություններն ու մեխանիզմը տաքացման մեծ արագության պայմաններում ($780^\circ/\text{րոպե}$):

Փորձարարական մաս

Հետազոտություններն իրականացվել են արագագործ ջերմաստիճանային սկաներ սարքի միջոցով (HSTS-1) [8,13-14]՝ որոշակի մոլային հարաբերակցությամբ և 50-100 $\mu\text{գ}$ ընդհանուր զանգվածով ռեակցիոն փոշեխառնուրդների հետ: Օգտագործվել են MoO_3 -ի (TY 6-09-4471-77, "Պոբեդիտ", Վլադիկավկազ, ՌՖ, մաքրությունը՝ 99.5%, $\mu < 5$ $\mu\text{կմ}$) և Mg -ի (MPF-2 մակնիշի, ՌՖ, 100-250 $\mu\text{կմ}$) փոշիներ: Հետազոտվող խառնուրդը տեղադրվել է Ni -ի բարակ ժապավենից պատրաստված մետաղական ծրարի (հաստությունը՝ 100 $\mu\text{կմ}$) կենտրոնական մասում (նկ.1,բ), որտեղ գողվում է նաև բարակ ջերմազույգ՝ *in situ* ջերմաստիճանային չափումներ կատարելու համար: Փոշեխառնուրդով ծրարը տեղադրվում է լաբորատոր հետազոտությունների համար նախատեսված ռեակտորում՝ ամրացվելով հոսանքատար կոնտակտներին (նկ.1,ա): Նմուշի տաքացումն իրականացվել է էլեկտրական հոսանքով մետաղական ծրարի անմիջական տաքացմամբ (նկ.1,գ)՝ նախապես տրված տաքացման օրենքով: Մարքը թույլ է տալիս տաքացման արագությունները փոփոխել 100-ից մինչև $10000^\circ/\text{ր}$ տիրույթում: Փորձերն իրականացվել են իներտ գազի միջավայրում (Ar , 99.8% մաքրությամբ, թթվածինը՝ $< 0.1\%$) 1 մթն ճնշման պայմաններում:



Նկ. 1. Ռեակցիոն բջիջը (ա), նիկելի ծրարը՝ ռեակցիոն խառնուրդով և ամրացված թերմոդույզով (բ) և շիկացած նմուշը (գ):

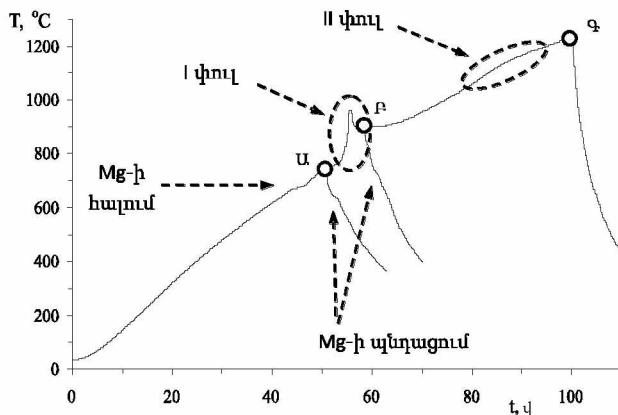
Ռեակցիոն խառնուրդում ջերմաստիճանային չափումների համար օգտագործվել են քրոմել-ալյումելային ջերմազույգեր: Փոխազդեցության տարբեր փուլերում պրոցեսն ընդհատվել է՝ էլեկտրական տաքացումն անջատելու միջոցով և նմուշները ենթարկվել են ռենտգենաֆազային անալիզի (ՌՖ)՝ միջանկյալ նյութերի և արգասիքների ֆազային բաղադրությունը պարզելու համար: ՌՖ անալիզներն իրականացվել են «ДРОН-3.0» դիֆրակտոմետրով՝ օգտագործելով $\text{CuK}\alpha$ մոնոքրոմատիկ ճառագայթներ (25 kV և 10 mA):

Արդյունքներ և քննարկում

Փոխազդեցության օրինաչափությունները $\text{MoO}_3\text{-Mg}$ խառնուրդում

Նկ. 2-ում բերված է $\text{MoO}_3\text{-Mg}$ ռեակցիոն խառնուրդի (1:1 մոլային հարաբերություն) տաքացման թերմոգրամը $780^\circ/\text{p}$ տաքացման արագության պայմաններում: Ինչպես երևում է, $\text{MoO}_3\text{-Mg}$ խառնուրդի տաքացման թերմոգրամում առկա են հետևյալ ֆիզիկաքիմիական փոխարկումները.

- 650°C ջերմաստիճանին մոտ տիրույթում տեղի է ունենում Mg -ի հալում,
- $770\div 900^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանային տիրույթում ընթանում է ինտենսիվ էկզոթերմ փոխազդեցություն (I փուլ),
- $1060\div 1190^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանային տիրույթում դիտվում է ևս մեկ էկզոթերմ փոխազդեցություն (II փուլ):

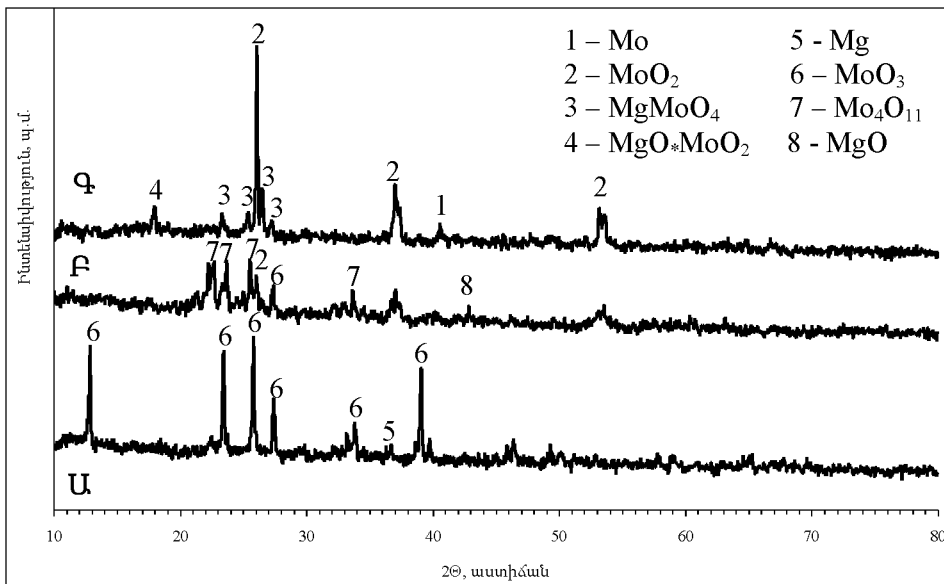


Նկ. 2. $\text{MoO}_3 + \text{Mg}$ ռեակցիոն խառնուրդի տաքացման թերմոգրամը: $V_{\text{տ}} = 780^\circ/\text{p}$:

Հարկ է նշել, որ ինտենսիվ փոխազդեցության I փուլը տեղի է ունենում Mg-ի հալման ջերմաստիճանից զգալիորեն բարձր ջերմաստիճաններում: Վերջինս զգալիորեն տարբերվում է [1] և [7] աշխատանքներում դիտված ինտենսիվ փոխազդեցության ջերմաստիճաններից, որտեղ այն ընթանում էր կամ Mg-ի հալման կետից ցածր ջերմաստիճաններում (պինդ + պինդ մեխանիզմով) [7], կամ անմիջապես ընդգրկում էր մագնեզիումի հալման փուլը [1]:

MoO₃-Mg խառնուրդում փոխազդեցության մեխանիզմը պարզելու համար հետազոտվող նմուշների տաքացումն ընդհատվել է պրոցեսի տարբեր բնութագրական ջերմաստիճաններում (նկ. 2 Ա, Բ և Գ) և իրականացվել է ստացված արգասիքների ռենտգենաֆազային անալիզ: Արդյունքները ներկայացված են նկ. 3-ում: Թերմոգրամի “Ա” կետում (T=750°C) տաքացումն ընդհատած նմուշի դիֆրակտոգրամում դիտվում են հիմնականում MoO₃-ի և Mg-ի բնութագրական դիֆրակցիոն պիկեր (նկ.3 Ա): Նկատի ունենալով [1, 7] աշխատանքներում գրանցված ինտենսիվ փոխազդեցության ջերմաստիճանային տիրույթները և նկ.2.Ա կետում նմուշի ջերմաստիճանը, ենթադրվում էր, որ այս դեպքում ևս MoO₃-Mg խառնուրդում պետք է ընթանար որոշակի փոխարկում:

Նկ.2-ում դիտված ինտենսիվ փոխազդեցության I փուլից հետո՝ “Բ” կետում (T=900°C) տաքացումն ընդհատելիս սառեցման թերմոգրամում դեռևս դիտվում է Mg-ի պնդեցման տիրույթը: Իսկ նմուշում, ըստ ռենտգենաֆազային անալիզի, հիմնական ֆազերն են Mo₄O₁₁-ը և MoO₂-ը (նկ.3.Բ):



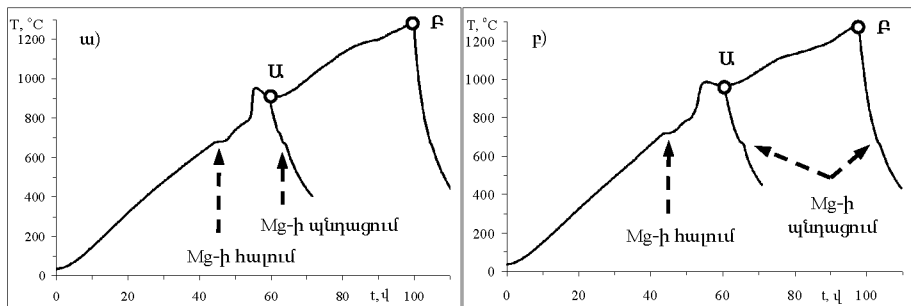
Նկ. 3. MoO₃-Mg խառնուրդում T=750 (Ա), 900 (Բ) և 1200°C (Գ) ջերմաստիճաններում տաքացումն ընդհատած նմուշների դիֆրակտոգրամները, V_m = 780 օ/բ:

Նկատելի է, որ այս դեպքում MoO₃-ի դիֆրակցիոն պիկերի ինտենսիվությունները զգալի նվազում են և գրեթե անհետանում՝ համեմատած “Ա” կետից սառեցված նմուշի դիֆրակտոգրամի հետ: Տաքացման պրոցեսի վերջում՝ II փուլից հետո, “Գ” կետում (T=1200°C), ռեակցիայի արգասիքները բաղկացած

են MoO_2 -ից և MgMoO_4 -ից: Նկ.3.Գ-ում դիտվում են նաև ցածր ինտենսիվությամբ Mo (110) և MgO^*MoO_2 (003) բնութագրական դիֆրակցիոն պիկեր:

Mg/MoO_3 հարաբերության ազդեցությունը փոխազդեցության օրինաչափությունների վրա

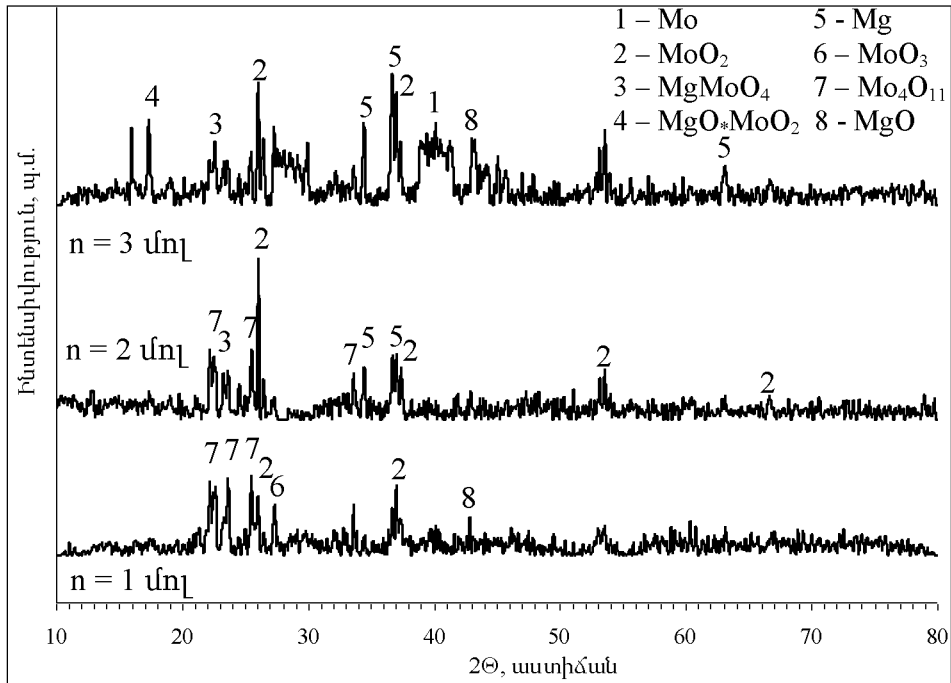
MoO_3 -nMg համակարգում ռեազենտների հարաբերակցության ազդեցությունը փոխազդեցության մեխանիզմի վրա պարզելու համար ուսումնասիրվել են նաև Mg-ով ավելի հարուստ խառնուրդներ: MoO_3 +nMg խառնուրդների տաքացման թերմոգրամները $n=2$ և 3 մոլ արժեքների համար բերված է նկ.4-ում, որից հետևում է, որ MoO_3 -nMg համակարգում n -ի մեծացմանը զուգընթաց դիտվում են վերը նշված միևնույն ֆիզիկա-քիմիական փոխարկումները: Մակայն, $n=2$ և 3 արժեքների դեպքում տաքացման թերմոգրամներում տեղի է ունենում բնութագրական ջերմաստիճանային տիրույթների տեղաշարժ, Mo -ի բնութագրական դիֆրակցիոն պիկերի ինտենսիվության մեծացում, ինչպես նաև Mo -ի միջանկյալ օքսիդների դիֆրակցիոն պիկերի ինտենսիվության փոքրացում և ապա անհետացումը (նկ. 5 և 6):



Նկ. 4. MoO_3 -2Mg (ա) և MoO_3 -3Mg (բ) խառնուրդների փոխազդեցության թերմոգրամները: $V_{\text{տ}} = 780^\circ/\text{ր}$:

Ընդ որում, n -ի յուրաքանչյուր արժեքի դեպքում I փուլից անմիջապես հետո տաքացման պրոցեսն ընդհատած նմուշների սառեցման թերմոգրամներում դիտվում են մագնեզիումի պնդացման տիրույթներ (նկ.2 և 4): Հարկ է նշել, որ նկ.4 բ -ում սառեցման փուլում Mg -ի պնդեցման տիրույթ է դիտվում ոչ միայն “Ա” կետում, այլ նաև “Բ” կետում՝ տաքացման ընդհատումից հետո:

Տաքացման պրոցեսի այդ փուլում չփոխազդած Mg-ի առկայությունը հավանաբար պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ II փուլն առավել ձգված է ժամանակի մեջ և դեռևս չի ավարտվել: Մյուս կողմից, սառեցման փուլում դիտվող Mg-ի պնդացումը վկայում է “Բ”-կետից խառնուրդի սառեցման բավականին մեծ արագության մասին: Այլ կերպ ասած, ռեակցիոն խառնուրդը սառում է այնպիսի մեծ արագությամբ (ադյուսակ), որ դրանում գործնականում կանգ են առնում քիմիական փոխարկումները: Այդ մասին են վկայում նաև նկ.6-ում առկա MoO_2 -ի դիֆրակցիոն պիկերի առկայությունը:

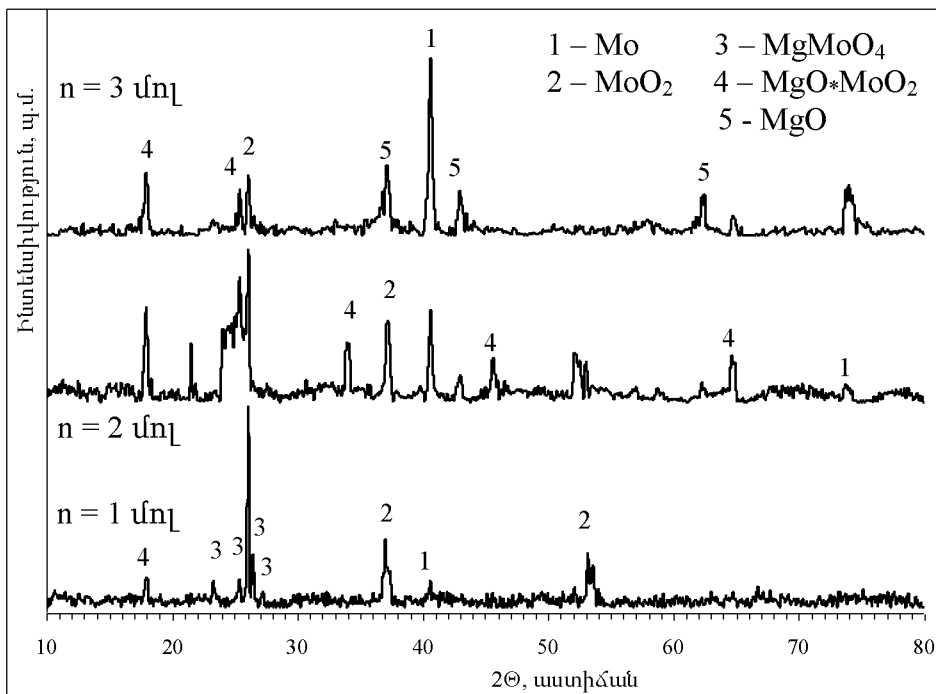


Նկ. 5. $\text{MoO}_3 + n\text{Mg}$ համակարգում I փուլից հետո (“Ա” կետում) տաքացումն ընդհատած նմուշների դիֆրակտոգրամները:

MoO_3 – $n\text{Mg}$ համակարգում n -ի արժեքը 1-ից 3 փոփոխելիս ֆազային փոփոխությունն առավել ակնհայտ է նկ.5 և նկ.6.-ում բերված ռենտգենաֆազային անալիզի արդյունքների համեմատությունից, որտեղ պարզորոշ նկատելի են I և II փուլերում ձևավորվող ֆազերի փոփոխության դինամիկան՝ կախված n -ի արժեքից:

Ինչպես արդեն ցույց է տրվել նկ.3-ում, $n=1$ դեպքում փոխազդեցության I փուլում ձևավորվում է Mo_4O_{11} ֆազը: $n=2$ մոլի դեպքում ձևավորվող հիմնական ֆազերը հանդիսանում են MoO_2 -ը և Mo_4O_{11} -ը, որտեղ Mo_4O_{11} ֆազի դիֆրակցիոն պիկերի ինտենսիվությունները նվազում են (նկ.5): Իսկ $n=3$ մոլի դեպքում փոխազդեցության I փուլից հետո Mo_4O_{11} ֆազը բացակայում է, դիտվում են MoO_2 -ի և $\text{MgO} \cdot \text{MoO}_2$ ֆազերի առաջացում:

$\text{MoO}_3 + n\text{Mg}$ փոխազդեցության II փուլում ձևավորվող ֆազերի փոփոխության դինամիկան բերված է նկ.6-ում: Կատարված ռենտգենաֆազային անալիզները ցույց են տալիս, որ փոխազդեցության II փուլում, $n=1$ մոլ դեպքում հիմնական ձևավորվող ֆազը հանդիսանում է MoO_2 -ը: Ընդ որում, MoO_2 -ի բնութագրական պիկերի ինտենսիվությունները նվազում են, իսկ Mo -ի պիկերի ինտենսիվությունները աճում են n -ի մեծացմանը զուգընթաց: Դիֆրակտոգրամներում դիտվում են նաև MgO , մագնեզիումի մոլիբդատ և $\text{MgO} \cdot \text{MoO}_2$ ֆազերը:



Նկ. 6. $\text{MoO}_3 + n\text{Mg}$ համակարգում II փուլից հետո (“Բ” կետում) տաքացումն ընդհատած նմուշների դիֆրակտոգրամները:

Հարկ է նշել, որ փոխազդեցության I փուլից հետո (նկ.2 “Բ” կետ և նկ.4 “Ա” կետ) սառեցման փուլում Mg -ի պնդեցման տիրույթ է դիտվում x -ի 1, 2 և 3 արժեքների դեպքում: Այս հանգամանքը վկայում է այն մասին, որ $n=\text{Mg}/\text{MoO}_3$ բոլոր հարաբերությունների դեպքում Mo -ի վերականգնումը MoO_3 -ից ընթանում է երկփուլ մեխանիզմով՝ մոլիբդենի միջանկյալ օքսիդների առաջացմամբ:

Աղյուսակ

$\text{MoO}_3 + n\text{Mg}$ փոխազդեցության բնութագրական փուլերի ջերմաստիճանները՝ կախված x -ի արժեքից

$V_{\text{տ}} = 780 \text{ } ^\circ/\text{p}$	$n\text{Mg}, \text{ մոլ}$		
	1	2	3
I փուլ, $^\circ\text{C}$	770÷900	790÷905	800÷965
$T_{\text{լ max}}, ^\circ\text{C}$	960	950	980
II փուլի սկիզբը, $^\circ\text{C}$	1060	1020	1020
Mg -ի պնդացում, $^\circ\text{C}$	650	670	670
$V_{\text{ա}}, ^\circ\text{C}/\text{p}^*$	7800	7800	7200

* Սառեցման միջին արագություններն որոշվել են “Գ” կետից ($\sim 1280 \text{ } ^\circ\text{C}$) նմուշը մինչև $700 \text{ } ^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանին հասնելու տիրույթի համար:

Ստացված արդյունքները համեմատելով [15, 16] աշխատանքներում բերված արդյունքների հետ, կարելի է եզրակացնել, որ MoO_3 -ի մագնեզիումաթերմ

վերականգնումը տեղի է ունենում միևնույն փուլային մեխանիզմով, ինչը որ դիտվել է ջրածնով վերականգնման դեպքում:

MoO₃-ի սուբլիմացիայի ազդեցությունը MoO₃+Mg փոխազդեցության մեխանիզմի վրա

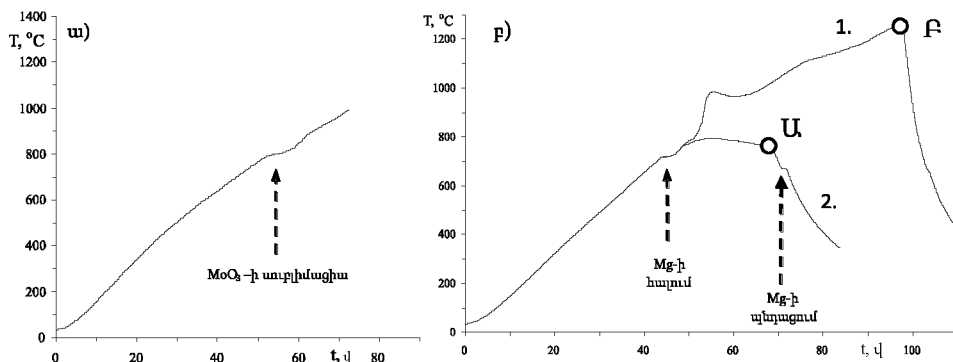
Որպեսզի բացահայտվի, թե ինչու ինտենսիվ էկզոթերմ փոխազդեցությունը MoO₃-Mg համակարգում անմիջապես չի հաջորդում Mg-ի հալմանը, այլ զգալիորեն ուշանում է ջերմաստիճանա-ժամանակային առումով, իրականացվել են որոշ լրացուցիչ հետազոտություններ:

1. MoO₃-ն առանձին տաքացվել է ռեակցիոն խառնուրդների տաքացման արագությամբ (780°/p):

Նկ.7ա-ում բերված է մաքուր MoO₃-ի տաքացման թերմոգրամը: Ինչպես երևում է, սկսած 790°C-ից, տեղի է ունենում MoO₃-ի սուբլիմացիա, ինչը թերմոգրամի վրա արտահայտված է էնդոթերմ տիրույթի առկայությամբ: Հարկ է նշել, որ MoO₃-ի սուբլիմացիայի ջերմաստիճանային տիրույթը նախորդում է MoO₃+Mg փոխազդեցության I փուլին կամ ընթանում է նրա հետ միասին՝ n-ի բոլոր արժեքների դեպքում ~750÷790°C ջերմաստիճանային տիրույթում (նկ.2 և 4, աղյուսակ): Ենթադրվում է, որ MoO₃-ի սուբլիմացիան կարող է պատճառ հանդիսանալ ռեակցիայի մեխանիզմի փոփոխության և արդյունքում MoO₃+Mg փոխազդեցությունը կարող է ընթանալ զգալի և հեղուկ մեխանիզմով:

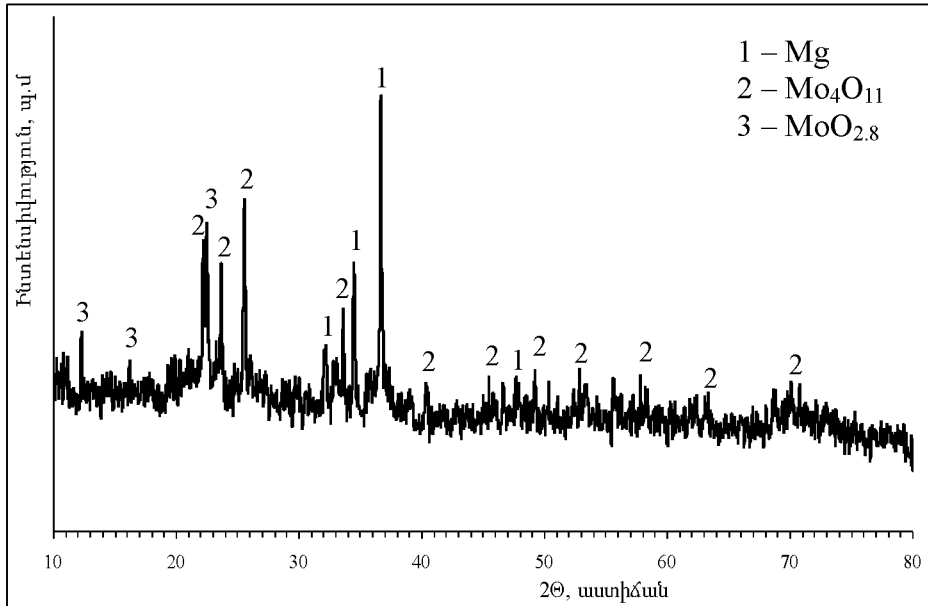
2. MoO₃+3Mg ռեակցիոն խառնուրդը տաքացվել է մինչև 750°C և 20 վ պահվել հաստատուն ջերմաստիճանում:

Տաքացման թերմոգրամը բերված է նկ.7բ-ում: “Ա” կետում տաքացումն ընդհատելիս թերմոգրամի սառեցման փուլում դիտվում է Mg-ի պնդեցման տիրույթ: Mg-ի առկայությունը հաստատվել է նաև նմուշի ռենտգենաֆազային անալիզով (նկ.8): Նկ.8-ում բերված դիֆրակտոգրամում դիտվում են նաև Mo₄O₁₁ և MoO_{2.8} ֆազերը: Ստացված արդյունքները վկայում են այն մասին, որ Mg-ի հալումից հետո, առնվազն մինչև 750°C, դիտարկվող համակարգում էական փոխազդեցություն դեռևս տեղի չի ունենում:



Նկ. 7. MoO₃ -ի (ա) և MoO₃ + 3Mg ռեակցիոն խառնուրդի (բ) տաքացման թերմոգրամները: 1 - մինչև 1300 և 2. - մինչև 750°C, V_ա = 780°/p:

Վերը նկարագրված երկու փորձերի արդյունքներից կարելի է ենթադրել, որ MoO_3 -ի սուբլիմացիան որոշակի դեր ունի MoO_3 -ի մագնեզիումաթերմ վերականգնման պրոցեսում, և արագ տաքացման պայմաններում Mg -ի հալումը լիովին բավարար չէ MoO_3 - Mg համակարգում ինտենսիվ փոխազդեցություն սկսվելու համար՝ ի տարբերություն տաքացման ցածր արագությունների [1, 7]:



Նկ. 8. $\text{MoO}_3 + 3\text{Mg}$ խառնուրդի դիֆրակտոգրամը՝ $T \approx 750^\circ\text{C}$, $t = 20$ վրկ տաքացման պայմաններում, $V_m = 780^\circ/\text{p}$:

Այսպիսով, առաջին անգամ $\text{MoO}_3 + n\text{Mg}$ փոխազդեցությունն ուսումնասիրվել է համեմատաբար բարձր տաքացման արագության պայմաններում ($780^\circ/\text{p}$): Ցույց է տրվել, որ MoO_3 -ի մագնեզիումաթերմ վերականգնումը տեղի է ունենում միջանկյալ օքսիդների առաջացմամբ և այդ իմաստով նման է ջրածնով վերականգնման մեխանիզմին: Ի տարբերություն դանդաղ տաքացման պայմաններում դիտվող մեխանիզմի, այս դեպքում վերականգնումն ընթանում է ավելի բարձր՝ մագնեզիումի հալման ջերմաստիճանը գերազանցող ջերմաստիճանային տիրույթում: Բացի այդ, տաքացման որոշակի արագությունների դեպքում կարող են դիտվել փոխազդեցության մեխանիզմի փոփոխություններ՝ կապված MoO_3 -ի սուբլիմացիայի հետ, որի արդյունքում $\text{MoO}_3 + n\text{Mg}$ ռեակցիան կարող է ընթանալ նաև գազ + հեղուկ մեխանիզմով:

MAGNESIOTHERMAL REDUCTION OF MOLYBDENUM TRIOXIDE AT RAPID HEATING

Kh. G. KIRAKOSYAN

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

In the paper the results of magneziothermal reduction of MoO_3 at rapid heating of the reaction mixture ($780^\circ/\text{min}$) depending of the ratio of Mg to MoO_3 are presented. It is shown that unlike the low heating rates, in this case the reduction occurs at higher temperatures exceeding melting point of magnesium. According to the experimental data, the full reduction of molybdenum occurs through the formation of intermediate oxide phases (Mo_4O_{11} and MoO_2) and is accompanied by two exothermic stages, which take place at $T \sim 770\text{--}950^\circ\text{C}$ and $\sim 1060\text{--}1200^\circ\text{C}$, respectively. At the first stage of reduction the main product is MoO_2 , while at the second stage metallic molybdenum is formed.

It is shown that at high heating rates the sublimation of MoO_3 can play certain role in the reduction mechanism.

МАГНЕТЕРМИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРИОКСИДА МОЛИБДЕНА ПРИ ВЫСОКИХ СКОРОСТЯХ НАГРЕВА

Х. Г. КИРАКОСЯН

В работе изучены закономерности и механизм магнетермического восстановления MoO_3 при высокой скорости нагрева реакционной смеси ($780^\circ/\text{мин}$). Согласно полученным экспериментальным данным, полное восстановление молибдена происходит через образование промежуточных оксидных фаз (Mo_4O_{11} и MoO_2) и сопровождается двумя экзотермическими стадиями. На первой стадии основным продуктом восстановления является оксидная фаза MoO_2 , а на втором – металлический молибден. Показано, что при высоких скоростях нагрева определенную роль в механизме восстановления может играть сублимация MoO_3 .

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- [1] Manukyan Kh.V., Kirakosyan Kh.G., Grigoryan Y.G., Niazyan O.M., Yeghishyan A.V., Kirakosyan A.G., Kharatyan S.L. // Industrial & Engineering Chemistry Research, 2011, v. 50 (19), p. 10982.
- [2] Aydinyan S.V., Gumrulyan Zh., Manukyan Kh.V., Kharatyan S.L. // Materials Science and Engineering B, 2010, v. 172, p. 267.
- [3] Manukyan Kh., Aydinyan S., Aghajanyan A., Grigoryan Y., Niazyan O., Kharatyan S. // Int. J. Refract. Met. Hard Mater., 2012, v. 31, p. 28.
- [4] Davtyan D., Manukyan Kh., Mnatsakanyan R., Kharatyan S. // International Journal of Refractory Metals and Hard Materials, 2010, v. 28 (5), p. 601.
- [5] Nersisyan H.H., Lee JH, Won CW. // Mater. Chem. Phys., 2005, v. 89, p. 283.
- [6] Manukyan Kh., Davtyan D., Bossert J., Kharatyan S. // Chemical Engineering Journal, 2011, v. 168 (2), p. 925.

- [7] *Baghdasaryan A.M., Niazyan O.M., Khachatryan H.L., Kharatyan S.L.* // J. Therm. Anal. Calorim., 2014, in press.
- [8] *Hobosyan M.A., Kirakosyan Kh.G., Kharatyan S.L., Martirosyan K.S.* / 2012 MRS Fall Meeting, MRSF12-1521-OO01-05.R1.
- [9] *Hobosyan M.A., Kirakosyan Kh.G., Kharatyan S.L., Martirosyan K.S.* / XII Intern. Symposium on Self-propagating High-temperature Synthesis, 21-24 October, 2013, Padre Island, TX, USA, Book of abstracts, p. 219.
- [10] *Baghdasaryan A.M., Niazyan O.M., Kharatyan S.L.* / International Conference "Current Problems of Chemical Physics", 9-12 October, Yerevan, Armenia 2012. Book of Abstract, p. 107.
- [11] *Baghdasaryan A.M., Hobosyan M.A., Khachatryan H.L., Niazyan O.M., Kharatyan S.L., Sloyan L.H., Grigoryan Y.G.* // Chem. Eng. J., 2012, v. 188, p. 210.
- [12] *Baghdasaryan A.M., Niazyan O.M., Khachatryan H.L., Kharatyan S.L.* // Int. Journal of Refractory Metals and Hard Materials, 2014, v. 43, p. 216.
- [13] *Kirakosyan Kh.G., Kharatyan S.L.* / XII Intern. Symposium on Self-propagating High-temperature Synthesis, 21-24 October, 2013, South Padre Island, TX, USA, Book of abstracts, p.110.
- [14] *Nepapushev A.A., Moskovskikh D.O., Kirakosyan Kh.G., Kharatyan S.L., Rogachev A.S., Mukasyan A.S.* / XII Intern. Symposium on Self-propagating High-temperature Synthesis, 21-24 October, 2013, South Padre Island, TX, USA, Book of abstracts, p.57.
- [15] *Leisegang T., Levin A.A., Walter J., Meyer D.C.* // Cryst. Res. Technol., 2005, v. 40, №1/2, p. 95.
- [16] *Schulmeyer W.V., Ortner H.M.* // International Journal of Refractory Metals & Hard Materials, 2002, v. 20, p. 261.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.854

СИНТЕЗЫ ПРОИЗВОДНОГО НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НАФТО[1'',2'':4,5]ИМИДАЗО[2',1':6,1]ПИРИДО[2,3-d] ПИРИМИДИНА И ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНИЛ-5-АЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. А. АРУТЮНЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б, Р. А. ТАМАЗЯН^б и А. Г. АЙВАЗЯН^б

^аНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

^бЦентр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Поступило 5 XII 2013

Конденсацией 4-метил-6-оксо-2-фенилпиримидинил-5-пропановой кислоты с 1,2-нафталиндиамином в полифосфорной кислоте синтезировано производное новой пентациклической гетероциклической системы нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина, строение которого доказано спектром ЯМР 2D NOESY и рентгеноструктурным анализом. Синтезированы также замещенный 3-(бензимидазол-2-ил)пропилпиримидин и S-алкилированные производные пиримидинил-5-пропановых кислот.

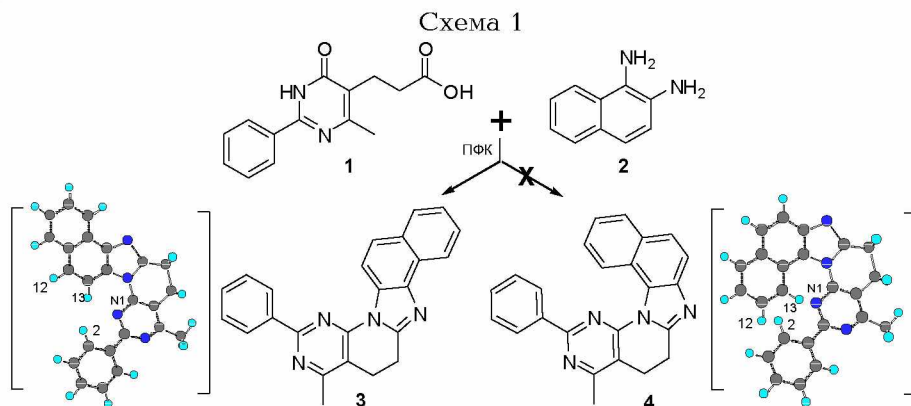
Рис 2, табл. 3, библиографических ссылок 9.

В продолжение исследований по синтезу производных пиримидинил-5-алканкарбонновых кислот и их реакциям [1,2] в настоящем сообщении описаны конденсации 2-фенилзамещенных пиримидинил-5-пропановой и бутановой кислот с 1,2-нафталиндиамином и *о*-фенилендиамином, соответственно, и S-алкилирование замещенной 2-тиоксопиримидинил-5-пропановой кислоты алкилгалогенидами.

Ранее нами был описан одностадийный синтез новых производных тетрациклической гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина конденсацией замещенных 2-фе-

нилпиримидинил-5-пропановых кислот с *o*-фенилендиамином в полифосфорной кислоте (ПФК) [2].

Расширяя границы указанной реакции применительно к синтезу полициклических гетероциклов [3], взаимодействием замещенной 2-фенилпиримидинил-5-пропановой кислоты **1** с 1,2-нафталиндиамином **2** в ПФК нами синтезировано производное новой пентациклической гетероциклической системы нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **3** по схеме 1.



В основе описанного синтеза лежат протекающие в одну стадию реакции конденсации карбоксильной группы пиримидин-5-пропановой кислоты с 1,2-нафталиндиамином и нуклеофильного замещения гидроксильной группы пиримидинового кольца; при этом последняя реакция — достаточно редкая в химии пиримидина, поскольку превращение таутомерных пиримидинов в аминопредварительные обычно осуществляется через получаемые предварительно хлорпроизводные [4-6].

Как следует из схемы синтеза, описываемая реакция циклизации может привести к двум гетероциклическим системам в зависимости от того, какая из двух аминогрупп вступит в реакцию нуклеофильного замещения ОН-группы пиримидинового кольца.

Анализом молекулярных моделей соединений **3** и **4** (программный продукт Cambridge Soft Corporation Chem. 3D 5.0) выявлены сильные стерические взаимодействия между лежащими в одной плоскости атомами водорода нафтимидазольного и фенильного фрагментов молекулы *H*-12—*H*2', *H*13—*H*2' и атомом водорода *H*13 и свободной электронной парой атома азота *N*1 в соединении **4**, обусловленные перекрыванием их ван-дерваальсовых радиусов (схема 1). Такие взаимодействия значительно менее существенны для аналогичных атомов в соединении **3**, в связи с чем именно такое строение синтезированного гетероцикла представлялось наиболее вероятным. В пользу этого свидетельствует и наличие ЯЭО между *H*-13 и *H*-2 (соединение **3**) в спектре ЯМР 2D NOESY (рис.1).

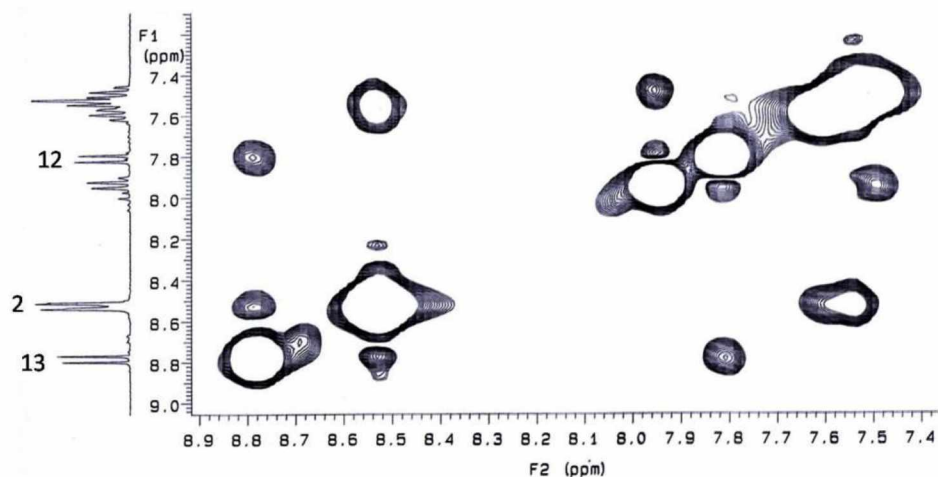


Рис. 1. Спектр NOESY соединения **3** в DMSO-d₆

С целью окончательного установления строения синтезированного гетероцикла **3** нами исследована его молекулярная и кристаллическая структура методом рентгеноструктурного анализа (РСА).

Основные кристаллографические и экспериментальные данные соединения **3** приведены в табл. 1, а межатомные расстояния и валентные углы — в табл. 2 и 3.

Структура молекулы соединения **3** представлена на рис. 2 (нумерация атомов произвольная).

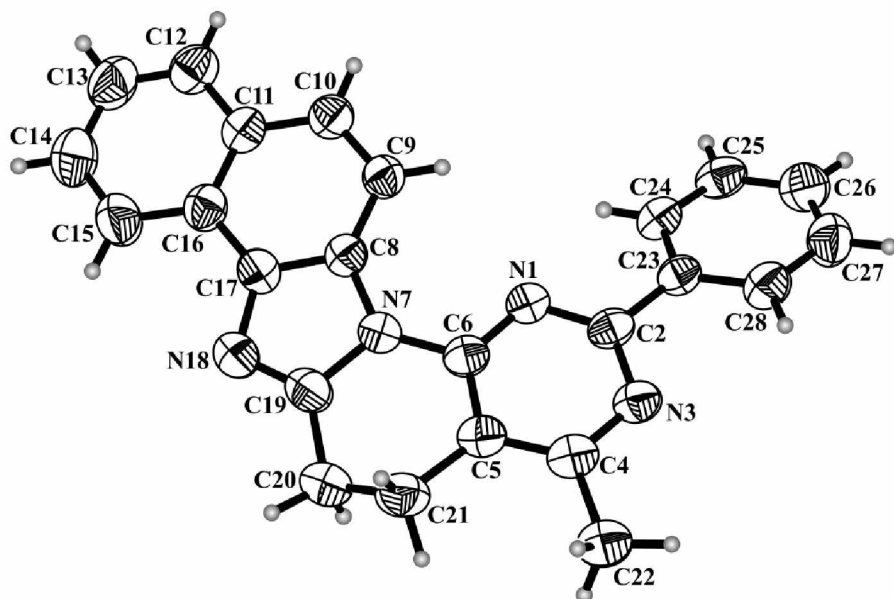


Рис. 2. Молекула соединения **3** по данным РСА. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

**Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные
данные соединения 3**

<i>Кристаллографические характеристики</i>	
Соединение 3	4-Метил-2-фенил-5,6-дигидронаф- то[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3- d]пиримидин
брутто-формула	C ₂₄ H ₁₈ N ₄
молекулярный вес	362.40
сингония	орторомбическая
пространственная груп- па	Pccn
a, b, c [Å]	11.858(2), 29.688(4), 11.424(2)
V [Å ³]	4021.7(11)
Z	8
плотность(выч.) [г/см ³]	1.197
μ(MoKα) [mm ⁻¹]	0.073
F(000)	1520
размер кристалла [мм]	0.15×0.38×0.41
<i>Экспериментальные данные</i>	
температура (K)	293
излучение [Å]	MoKα, 0.71073
θ _{min} , θ _{max} [град.]	1.4, 25.0
область сканирования	0 ≤ h ≤ 14; 0 ≤ k ≤ 35; 0 ≤ l ≤ 13
число измеренных отра- жений	3544
число наблюдаемых от- ражений [I > 3.0 σ(I)]	2528
<i>Расчетные данные</i>	
Nref, Npar	3544, 253
R, wR2, S	0.0630, 0.1346, 1.01
весовая схема	w = 1/(σ ² (F) + 0.0121F ²)

При рассмотрении конформации молекулы выяснилось, что максимальное отклонение атомов N1, C2, N3, C4, C5, C6 пиримидинового кольца, атомов N7, C8, C17, N18, C19 нафтоимидазольного кольца и атомов C23, C24, C25, C26, C27, C28 фенильного кольца от соответствующих среднеквадратических плоскостей меньше, чем 0.0137(28), 0.0032(27) и 0.0140(28) Å, соответственно. Вышеприведенные небольшие отклонения являются следствием нахождения всех атомов углерода этих групп в sp²-гибридизованном состоянии, а отклонения атомов C20 и C21, которые находятся в sp³-гибридизованном состоянии, от плоскости атомов C5, C6, N7 и C19 составляют 0.3701(53) и 0.2611(49) Å. Указанные отклонения указывают на конформацию полукресла для пиперидинового фрагмента (C5, C6, N7, C19, C20, C21).

Таблица 2

Длины связей (Å) соединения 3

Атомы	Длина связи(Е)	Атомы	Длина связи(Е)
N1 – C2	1.341(3)	C20 – C21	1.520(4)
N1 – C6	1.325(3)	C23 – C24	1.398(3)
N3 – C2	1.339(3)	C23 – C28	1.389(3)
N3 – C4	1.338(3)	C24 – C25	1.383(4)
N7 – C6	1.404(3)	C25 – C26	1.372(4)
N7 – C8	1.391(3)	C26 – C27	1.389(5)
N7 – C19	1.395(3)	C27 – C28	1.385(4)
N18 – C17	1.397(3)	C10 – C11	1.421(4)
N18 – C19	1.306(3)	C11 – C12	1.412(4)
C2 – C23	1.474(3)	C11 – C16	1.422(4)
C4 – C5	1.386(4)	C12 – C13	1.361(5)
C4 – C22	1.489(3)	C13 – C14	1.392(5)
C5 – C6	1.399(3)	C14 – C15	1.375(5)
C5 – C21	1.509(4)	C15 – C16	1.407(4)
C8 – C9	1.408(3)	C16 – C17	1.422(3)
C8 – C17	1.384(3)	C19 – C20	1.478(4)
C9 – C10	1.364(3)		

Таблица 3

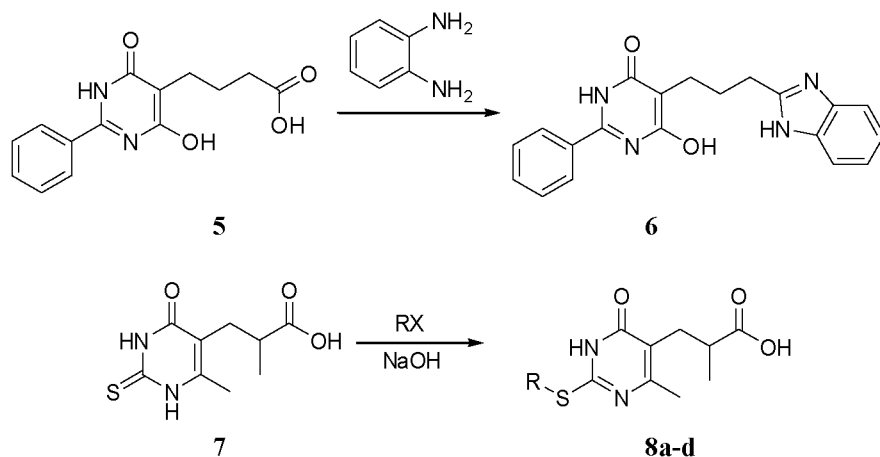
Валентные углы (в градусах) соединения 3

АТОМЫ	Угол(°)	АТОМЫ	Угол(°)
C2 – N1 – C6	115.19(19)	C13 – C14 – C15	119.8(3)
C2 – N3 – C4	117.5(2)	C14 – C15 – C16	120.8(3)
C6 – N7 – C8	131.1(2)	C11 – C16 – C15	119.3(2)
C6 – N7 – C19	122.9(2)	C11 – C16 – C17	116.6(2)
C8 – N7 – C19	106.02(19)	C15 – C16 – C17	124.2(2)
C17 – N18 – C19	104.5(2)	N18 – C17 – C8	111.2(2)
N1 – C2 – N3	125.7(2)	N18 – C17 – C16	127.6(2)
N1 – C2 – C23	117.3(2)	C8 – C17 – C16	121.1(2)
N3 – C2 – C23	117.0(2)	N7 – C19 – N18	113.1(2)
N3 – C4 – C5	122.0(2)	N7 – C19 – C20	118.3(2)
N3 – C4 – C22	116.5(2)	N18 – C19 – C20	128.5(3)
C5 – C4 – C22	121.5(2)	C19 – C20 – C21	111.7(3)
C4 – C5 – C6	114.9(2)	C5 – C21 – C20	111.5(2)
C4 – C5 – C21	125.1(2)	C2 – C23 – C24	121.7(2)
C6 – C5 – C21	119.9(2)	C2 – C23 – C28	120.1(2)
N1 – C6 – N7	116.9(2)	C24 – C23 – C28	118.2(2)
N1 – C6 – C5	124.6(2)	C23 – C24 – C25	120.9(2)
N7 – C6 – C5	118.5(2)	C24 – C25 – C26	120.5(2)
N7 – C8 – C9	132.2(2)	C25 – C26 – C27	119.3(3)
N7 – C8 – C17	105.2(2)	C26 – C27 – C28	120.6(3)
C9 – C8 – C17	122.6(2)	C23 – C28 – C27	120.6(2)
C8 – C9 – C10	116.6(2)	C12 – C11 – C16	118.2(2)
C9 – C10 – C11	123.2(2)	C11 – C12 – C13	121.0(3)
C10 – C11 – C12	122.0(2)	C12 – C13 – C14	121.0(3)
C10 – C11 – C16	119.9(2)		

Таким образом, на основе сопоставления спектральных данных ЯМР NOESY и PCA строение нового гетероцикла **3** окончательно установлено.

Нами также синтезированы замещенный 3-(бензимидазол-2-ил)пропилпиримидин и S-алкилированные производные замещенной пиримидинил-5-(2-метил)пропановой кислоты, представляющие определенный скрининговый интерес в качестве возможных биологически активных соединений (схема 2).

Схема 2



R = n-Bu (**a**), CH₂Ph (**b**), 2'-ClCH₂C₆H₄ (**c**), 2',4'-Me₂C₆H₃ (**d**) (**8**).

Взаимодействием триэтилового эфира 1,1,4-бутантрикарбоновой кислоты [9] с гидрохлоридом бензамидина в растворе этилата натрия в абсолютном этаноле и последующим омылением этоксикарбонильной группы синтезирована замещенная пиримидинил-5-бутановая кислота **5**, которая конденсацией с *o*-фенилендиамином в ПФК образует конъюгат бензимидазола — производное пиримидина **6**, без дальнейшей внутримолекулярной циклизации.

Конденсацией тиомочевины с аддуктом ацетоуксусного эфира и метилметакрилата [3] в растворе этилата натрия в абсолютном этаноле с последующим гидролизом синтезирована соответствующая 2-тиопиримидинил-5-(2-метил)пропановая кислота **7**.

Алкилированием **7** алкилгалогенидами в водном растворе в присутствии NaOH получены S-замещенные пиримидинил-5-(2-метил)пропановые кислоты **8a-d**.

Строение синтезированных соединений доказано данными ИК- и ЯМР-спектров, чистота — тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе этанол—дихлорэтан, 1:10; проявитель — пары йода.

Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре "Enraf Nonius" CAD-4 (MoK α излучение ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), графитовый монохроматор). Параметры орторомбической элементарной ячейки измерены и уточнены по 24 рефлексам с $11.97 < \theta < 13.03$. Все расчеты проведены по комплексу программ JANA2006 [7]. Структура расшифрована методом SUPERFLIP [8] включенным в программный пакет JANA2006. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном — для атомов водорода.

4-Метил-2-фенил-5,6-дигидронафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (3). Смесь 2.58 г (0.01 моля) кислоты **1** и 1.74 г (0.011 моля) 1,2-нафталиндиамина **2** в 10 г ПФК нагревали 5 ч на бане Вуда при 230-240°C. После охлаждения до комнатной температуры плав обрабатывают NH_4OH до слабощелочной реакции. Оставляют 2 ч на холоду, отфильтровывают порошок желто-зеленого цвета, высушивают. Образец вещества перекристаллизовывают из бутилацетата. Выход 3.10 г (85.6%), т.пл. 168-170, R_f 0.69. Найдено, %: N 15.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4$. Вычислено, %: N 15.46. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1664, 1596 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО), δ , м. д., Гц: 2.66 (с, 3H, CH_3); 3.17-3.23 (м, 2H, 5- CH_2); 3.39-3.45 (м, 2H, 6- CH_2); 7.45-7.62 (м, 5H, Ar); 7.81 (уш.д., 1H, J = 8.9); 7.93 (уш.д., 1H, J = 8.0, C_6H_2); 8.50-8.54 (м, 3H, Ar); 8.78 (д, 1H, J = 8., C_6H_2).

4-(4-Гидроксип-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)бутановая кислота (5). К раствору 0.69 г (0.03 моля) натрия в 100 мл абсолютного спирта добавляют 1.57 г (0.01 моля) гидрохлорида бензамидина, 2.74 г (0.01 моля) триэтилового эфира 1,1,4-бутантрикарбоновой кислоты [9], и смесь кипятят с обратным холодильником 8 ч. Отгоняют досуха, к остатку добавляют 0.5 г (0.01 моля) NaOH в 70 мл воды, кипятят 30 мин и подкисляют HCl до pH 3. После стояния на холоду в течение ночи выпавший продукт отфильтровывают, сушат. Выход 1.90 г (69.3%), т.пл. 286-288°C (из диоксана), R_f 0.50. Найдено, %: N 10.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: N 10.21. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3393, 3287, 3074 (OH, COOH), 1700 (CO), 1611 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО/ CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 1.63-1.75 (м, 2H, CH_2); 2.20 (т, 2H, J = 7.6, CH_2); 2.33-2.40 (м, 2H, CH_2); 7.48-7.59 (м, 3H) и 8.05-8.09 (м, 2H, C_6H_5); 11.78 (м, 3H, NH, OH, COOH).

5-[3-(1Н-Бензо[d]имидазо-2-ил)пропил]-4-гидрокси-2-фенил-1,6-дигидро-6-пиримидинон (6). Смесь 2.74 г (0.01 моля) кислоты **5** и 1.19 г (0.011 моля) *o*-фенилендиамина в 10 г ПФК нагревают 3 ч при 240-250°C, охлаждают до комнатной температуры, плав нейтрализуют 10% NH₄OH, выпавший продукт отфильтровывают и сушат. Выход 2.55 г (73.6%), т.пл. 310-312°C (из диоксана), R_f 0.63. Найдено, %: N 15.95. C₂₀H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: N16.17. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3393, 3287, 3074 (ОН, СООН), 1700 (СО), 1611 (С=С, С=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО/ССl₄- 1/3 + CF₃COOD), δ , м. д., Гц: 2.11 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₂); 2.57 (т, 2Н, J = 6.7, CH₂); 3.16 (т, 2Н, J = 7.2, CH₂); 7.39-7.50 (м, 5Н), 7.65-7.72 (м, 2Н) и 8.04-8.09 (м, 2Н, Н-Ar).

2-Метил-3-(6-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)пропановая кислота (7). Готовят раствор 4.60 г (0.2 моля) натрия в 150 мл абсолютного спирта и к нему добавляют 23.0 г (0.1 моля) аддукта ацетоуксусного эфира и метилметакрилата [2] и 7.60 г (0.1 моля) тиомочевины. Раствор кипятят с обратным холодильником 6 ч, отгоняют досуха, к остатку приливают 100 г 5% раствора NaOH и кипятят 3 ч с обратным холодильником. После охлаждения и фильтрования раствор подкисляют HCl до pH 3, оставляют на холоду на ночь, выпавший осадок фильтруют и сушат. Выход 17.4 г (76.4%), т.пл. 243-244°C, R_f 0.30. Найдено, %: N12.63. C₉H₁₂N₂O₃S. Вычислено, %: N12.27. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1704 (СО), 1652 (С=С). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО/ССl₄- 1/3), δ , м. д., Гц: 1.02 (д, 3Н, J = 6.7, CHCH₃); 2.11 (с, 3Н, 6-CH₃); 2.32 (д-д, 1Н, J₁ = 12.9, J₂ = 6.7, Н¹(CH₂)); 2.47-2.62 (м, 2Н, СН и Н²(CH₂)); 12.06 (уш.с., 1Н, NH); 12.08 (ш, 1Н, ОН); 12.31 (уш.с., 1Н, NH).

Общая методика получения S-алкилированных кислот (8 а-d). К раствору 2.28 г (0.01 моля) кислоты **7** в 40 мл 0.5 N раствора NaOH добавляют 0.011 моля соответствующего алкилгалогенида, и смесь кипятят с обратным холодильником 8 ч. Раствор подкисляют AcOH до pH 5, выпавший продукт отфильтровывают и сушат.

3-(2-Бутилсульфанил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)-2-метилпропановая кислота (8а) получена из кислоты **7** и бромистого бутила. Выход 2.23 г (78.5%), т.пл 183-185°C (из этанола), R_f 0.57. Найдено, %: N 10.17. C₁₂H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: N10.36. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1704 (СО), 1644 (С=С, С=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО/ССl₄ - 1/3), δ , м. д., Гц: 0.96 (т, 3Н, J = 7.3, CH₂CH₃); 1.09 (д, 3Н, CHCH₃); 1.39-1.51 (м, 2Н, CH₂CH₃); 1.61-1.71 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₃); 2.23 (с, 2Н, 6-CH₃); 2.42 (д-д, 1Н, J₁ = 15.6, J₂ = 10.2, Н¹(CHCH₂)); 2.62-2.70 (м, 2Н, CH₂CH); 3.03-3.15 (м, 2Н, SCH₂); 11.93 (ш, 1Н, ОН).

3-(2-Бензилсульфанил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)-2-метилпропановая кислота (8b) получена из кислоты **7** и хлористого бензила. Выход 2.37 г (74.5%), т.пл. 181-183°C (из этанола), R_f 0.60. Найдено, %: N 8.57. C₁₆H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: N 8.80. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1712 (СО), 1648 (С=С, С=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО/ССl₄ - 1/3), δ , м. д., Гц: 1.10

(Δ, 3H, J = 6.6, CHCH₃); 2.29 (с, 3H, 6-CH₃); 2.42 (Δ, Δ, 1H, J₁ = 9.7, J₂ = 5.6, H¹(CHCH₂)); 2.62-2.73 (м, 2H, CHCH₂); 4.33 (с, 2H, SCH₂); 7.16-7.30 (м, 3H) и 7.33-7.39 (м, 2H, Ph); 11.96 (ш, 2H, NH, OH).

3-[2-(4-Метил-6-оксо-2-хлорбензилсульфанил)-1,6-дигидро-5-пиримидинил]-2-метилпропановая кислота (8с) получена из кислоты **7** и 1-хлор-2-хлорметилбензола. Выход 2.81 г (79.5%), т.пл. 212-214°C (из этанола), R_f 0.78. Найдено, %: N 7.65. C₁₆H₁₇ClN₂O₃S. Вычислено, %: N 7.97. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1680 (CO), 1632 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО/CCl₄ – 1/3), δ, м. Δ, Гц: 1.10 (Δ, 3H, J = 6.6, CH₃CH); 2.31 (с, 3H, CH₃); 2.40-2.45 (м, 1H) и 2.63-2.72 (м, 2H, CHCH₂); 4.45 (с, 2H, SCH₂); 7.20-7.24 (м, 2H), 7.34-7.38 (м 1H) и 7.55-7.59 (м, 1H, C₆H₄); 12.01 (ш, 1H, COOH).

3-[2-(2,4-Диметилбензилсульфанил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил]-2-метилпропановая кислота (8d) получена из кислоты **7** и 2,4-диметил-1-хлорметилбензола. Выход 2.85 г (82.3%), т.пл. 207-209°C (из этанола), R_f 0.64. Найдено, %: N 8.25. C₂₄H₂₈N₂O₃S. Вычислено, %: N 8.09. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1692 (CO), 1648 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО/CCl₄ – 1/3), δ, м. Δ, Гц: 1.10 (Δ, 3H, J = 6.6, CH₃CH); 2.28 (с, 3H, CH₃); 2.29 (с, 3H, CH₃); 2.35 (с, 3H, CH₃); 2.42-2.47 (м, 1H) и 2.61-2.74 (м, 2H, CHCH₂); 4.29 (с, 2H, SCH₂); 6.88 (Δ, Δ, 1H, J₁ = 7.8, J₂ = 1.7, =CH); 6.93 (Δ, 1H, J = 1.7, H(3') C₆H₃); 7.19 (Δ, 1H, J = 7.8, =CH); 11.99 (ш, 2H, NH, OH).

ՆԱՎՏԱՈՒ[1",2":4,5]ԻՄԻՆՈՒՋՈՒ[2',1':6,1]ՊԻՐԻՄԻՆԻԼ[2,3-d]ՊԻՐԻՄԻՆԻՆԻ ՆՈՐ ՊԵՆՏԱՅԻԿԼԻԿ ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՆԱՄԱԿԱՐԳ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՊԻՐՄԻՆԻՆԻԼ-5-ԱԼԿԱՆԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԵԶ

**Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ և Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ**

Պոլիֆոսֆորական թթվում 4-մեթիլ-6-օքսո-2-ֆենիլպիրիմիդինիլ-5-պրոպիոնաթթվի և 1,2-նալթիլինդիամինի կոնգենսացման արդյունքում սինթեզվել է նալթո[1", 2":4,5]իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինի նոր պենտացիկլիկ հետերոցիկլիկ համակարգ, որի կառուցվածքն ապացուցվել է ՄՄՌ 2D NOESY և ռենդենկառուցվածքային անալիզի մեթոդներով: Սինթեզված են նաև տեղակայված 3-(բենզիլիմիդազոլ-2-իլ)պրոպիլպիրիմիդին և S-ալկիլացված 5-պիրիմիդիլ պրոպիոնաթթվի ածանցյալներ:

**SYNTHESIS OF A DERIVATIVE OF THE NEW
NAPHTHO[1'',2'':4',5']IMIDAZO[2',1':6,1]PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINE
HETEROCYCLIC SYSTEM AND SUBSTITUTED PYRIMIDINYL-5-
ALKANECARBOXYLIC ACIDS**

A. A. HARUTYUNYAN^a, H. A. PANOSYAN^b, R. A. TAMAZYAN^b and A. G. AYVAZYAN^b

¹ The Scientific and Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

² Molecule Structure Research Centre NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

The reaction of the substituted 2-phenylpyrimidinyl-5-propanoic acid with 1,2-naphthalenediamine proceeds through condensation and cyclization steps with formation of a new pentacyclic naphtho[1'',2'':4,5]imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine heterocyclic system derivative, the structure of which was established by X-ray analysis and NMR NOESY-spectra.

In addition we have synthesized 2-S-alkylated derivatives of the corresponding substituted pyrimidinyl-5-propanoic acid and pyrimidine – benzimidazole conjugate.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Арутюнян А.А., Саакян А.Г., Мамян С.С., Мелик-Оганджян Р.Г. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №1, с. 104.
- [2] Арутюнян А.А. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №2, с. 257.
- [3] Dawood K.M., Abdel-Wahab B.F. // ARKIVOC, 2010, №1, p. 333.
- [4] Арутюнян Э.А., Гунар В.И., Грачева Е.П., Завьялов С.И. // Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, №2, с. 445.
- [5] El-Bayouki K.A.M., Nielsen F.E., Pedersen E.B. // Synthesis, 1985, №1, с. 104.
- [6] Brown D.J., Evans R.F., Cowden W.B., Fenn M.D. // The Pyrimidines, Interscience Publisher, NY, 1994, p. 472.
- [7] Petricek V., Dusek M. // JANA, 2006. Institute of Physics, Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic.
- [8] Palatinus L., Chapuis G. // J. Appl. Cryst., 2007, т. 40, p. 786.
- [9] Beilstein, т. 2, p. 819.

**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АДДУКТОВ
ТРИФЕНИЛПРОП-1-ЕНИЛФОСФОНИЙ БРОМИДА
С СН-КИСЛОТАМИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ БИНУКЛЕОФИЛОВ**

М. Ж. ОВАКИМЯН, Г. Ц. ГАСПАРЯН и М. Р. ГРИГОРЯН

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

Поступило 8 IV 2014

Осуществлено нуклеофильное присоединение ацетилацетона и ацетоуксусного эфира к трифенилпроп-1-енилфосфоний бромиду. Установлено, что аддукт с ацетилацетоном под действием как незамещенного гидразина, так и его N-фенил- и N-бензиловых производных подвергается гетероциклизации с образованием соответствующих трифенилфосфониевых солей, содержащих в β -положении бокового радикала 3,5-диметилпиразольное кольцо. Гетероциклизацией того же аддукта под действием гидроксилamina получена сходно построенная фосфониевая соль, содержащая в боковом радикале 3,5-диметилизоксазольное кольцо.

На основе вышеупомянутых четвертичных фосфониевых солей дефенилированием под действием *трет*-бутилата калия в ТГФ разработана удобная методика синтеза соответствующих дифенилфосфорильных соединений, представляющих потенциальный практический интерес.

Библ. ссылок 10.

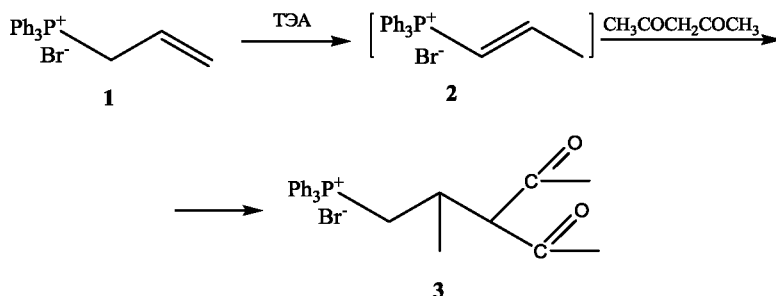
К числу наиболее активных электрофильных реагентов в реакциях нуклеофильного присоединения наряду с классическими реагентами, как, например, акрилонитрил, акриловый эфир и др., относятся α,β -непредельные трифенилфосфониевые соли, в том числе трифенилфосфониевые соли, содержащие бута-1,3-диеновую систему связей [1-3].

Недавно нами сообщалось о синтезе на базе доступного аллилтрифенилфосфоний бромид 2-О-, N- и S-функционально замещенных пропильтрифенилфосфониевых солей, являющихся удобными прекурсорами для получения сходно построенных дифенилфосфорильных соединений,

представляющих несомненный потенциальный интерес как с практической, так и теоретической точек зрения [4, 5].

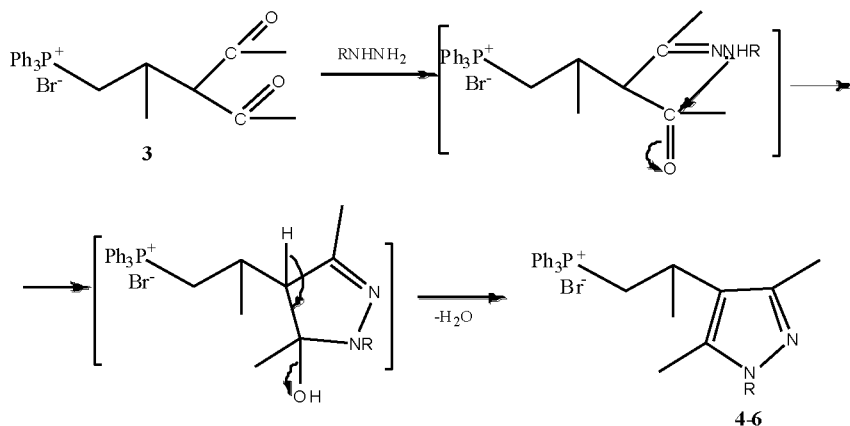
В продолжение этих исследований взаимодействием аллилтрифенилфосфоний бромида (**1**) с ацетилацетоном в условиях кипячения в ацетонитриле в присутствии триэтиламина был получен с высоким выходом продукт присоединения СН-кислоты к трифенилпропенилфосфониевому интермедиату **2**, аддукт **3**, по схеме 1.

Схема 1



Полученная фосфониевая соль **3** с целью гетероциклизации была вовлечена в реакции с незамещенным гидразином и его фенильным и бензильным производными. Во всех случаях получены продукты гетероциклизации — четвертичные фосфониевые соли **4-6** с 3,5-диметилпиразольным заместителем в β -положении бокового радикала. Реакция представляется протекающей по схеме 2, включающей в себя, по всей вероятности, на первой стадии образование гидразоновых интермедиатов.

Схема 2

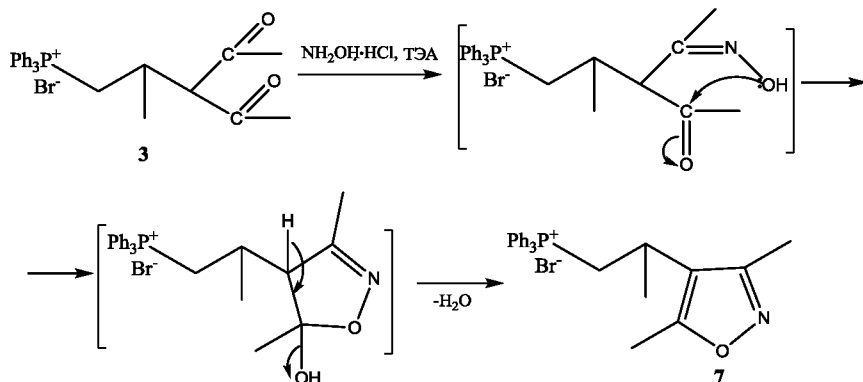


R = H (**4**); R = Ph (**5**); R = CH₂Ph (**6**)

Как показали дальнейшие исследования, сходно протекает реакция фосфониевой соли **3** с гидроксиламином, приводя к образованию фос-

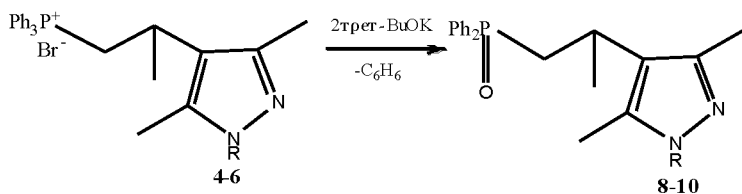
фониевой соли **3** с 3,5-диметилизоксазольным заместителем в β -положении бокового радикала по схеме 3.

Схема 3

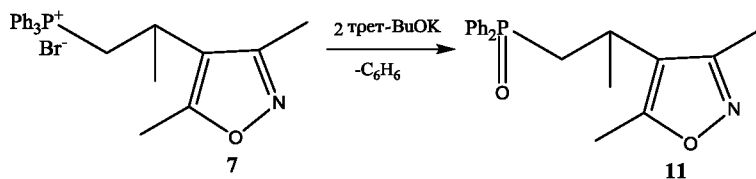


Полученные фосфониевые соли **4-7** по ранее разработанной методике [4, 5] были переведены действием двумольного количества *трет*-бутилата калия в ТГФ при $-5-10^\circ\text{C}$ в соответствующие дифенилфосфорильные соединения **8-11** с высокими выходами (схема 4).

Схема 4

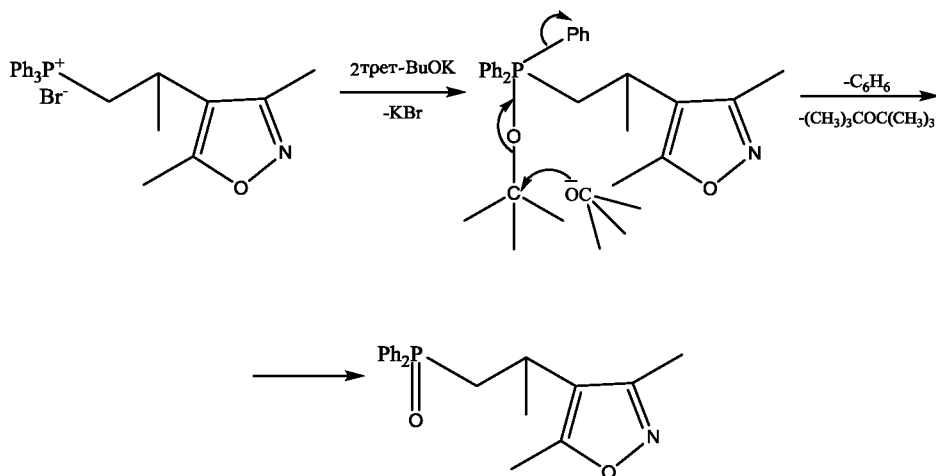


R = H (**8**); R = Ph (**9**); R = CH₂Ph (**10**)



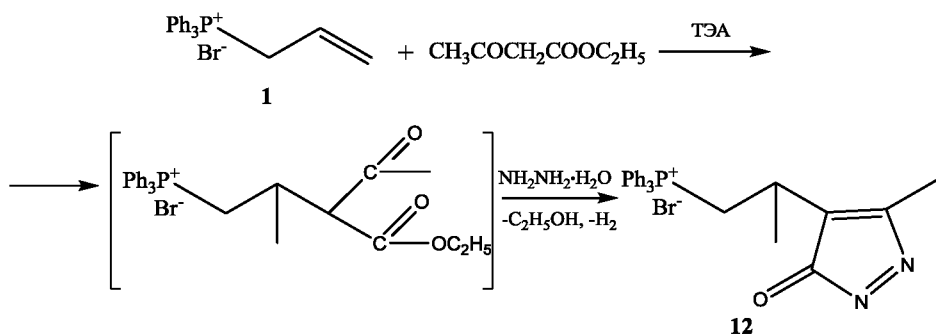
Следует отметить, что, насколько нам известно, до наших исследований в литературе нет ни одного примера проведения щелочного гидролиза четвертичной фосфониевой соли, сопровождающегося анионизацией одной из более анионоподвижной группы, под действием *трет*-бутилата калия [6, 7]. По всей вероятности, реакция протекает по нижеследующей схеме, аналогичной тримолекулярной реакции классического щелочного гидролиза четвертичных фосфониевых солей [8, 9] (схема 5).

Схема 5



Нами осуществлена также реакция фосфониевой соли **1** с ацетоуксусным эфиром в присутствии триэтиламина, и без выделения образовавшийся аддукт был вовлечен в реакцию с водным раствором гидразина. В результате проведенной реакции была получена фосфониевая соль **12** с выходом более 64% (схема 6).

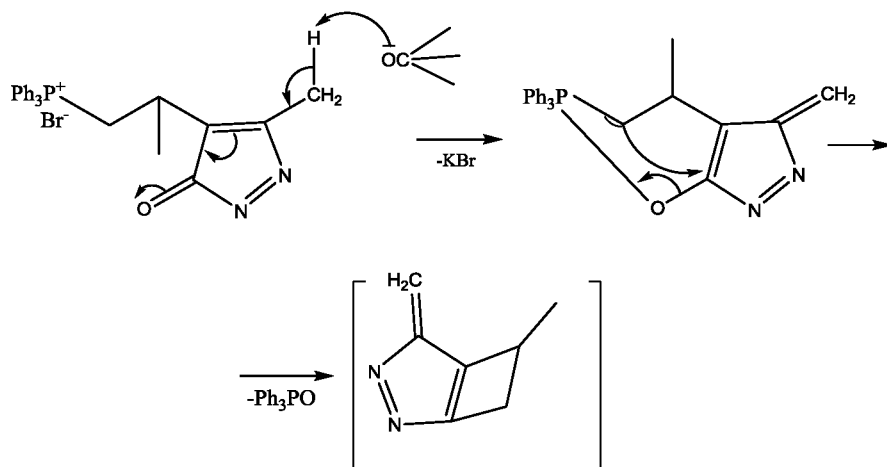
Схема 6



Неожиданная картина наблюдалась нами при попытке перевода соли **12**, аналогично вышеприведенным солям **4-7**, в соответствующее дифенилфосфорильное соединение. Так, в результате реакции соли **12** с двумольным количеством *трет*-бутилата калия удалось выделить в качестве основного продукта трифенилфосфиноксид с высоким выходом. Теоретически образование последнего в результате щелочного гидролиза соли **12** с анионизацией бокового радикала нам кажется маловероятным. Остается предположить, что первоначально происходит отрыв протона от метильного заместителя гетероцикла, затем имеет место перенос отрицательного заряда на карбонильный кислород, сопровождающийся замыканием в 6-членный оксафосфолан, распадающийся в усло-

виях реакции на трифенилфосфиноксид и бициклическое соединение, которое нами не было выделено (схема 7).

Схема 7



Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработаны методики получения трифенилфосфониевых солей и дифенилфосфорильных соединений, содержащих в молекуле 3,5-диметилпиразольное и 3,5-диметилизоксазольное кольца. Полученные соединения могут представлять потенциальный практический интерес из-за наличия в молекуле двух фармакоформных группировок — фосфорного заместителя и пиразольного кольца.

Экспериментальная часть

Аллилтрифенилфосфоний бромид (**1**) синтезирован по известной методике [10]. Все реакции проводили в 50 мл трехтубусной колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и газопроводящей трубкой. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C 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.

(3-Ацетил-2-метил-4-оксопентил)трифенилфосфоний бромид (3). К раствору 4 г (10.4 ммоль) соли **1** в 70 мл ацетонитрила прикапали 1.05 г (10.4 ммоль) триэтиламина и 1.04 г (10.4 ммоль) ацетилацетона. Реакционную смесь кипятили в течение 14 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток промыли бензолом, абс. эфиром и перекристаллизовали из смеси эфир-метилен хлористый. Получили 4 г (78.8%) соли **3**. Найдено, %: Br 16.71; P 6.13. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrO}_2\text{P}$. Вычислено, %: Br 16.56; P 6.42. Спектр ЯМР

^1H (δ , м.д., Гц): 0.72 (д, 3H, CHCH_3 , $J = 7.0$); 2.2 (с, 3H, C(O)CH_3); 2.22 (с, 3H, C(O)CH_3); 2.48-2.62 (м, 1H, CHCH_3); 3.68 (ддд, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.3$, $J_2 = 13.3$, $J_3 = 5.9$); 3.92 (ддд, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.3$, $J_2 = 11.6$, $J_3 = 5.9$); 4.59 (д, 1H, $\text{CH}(\text{C(O)CH}_3)_2$); 7.69-7.8 (м, 6H, P^+Ph_3); 7.82-8.0 (м, 9H, P^+Ph_3). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 28.32 (с).

[2-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропил]трифенилфосфоний бромид (4). Смесь 1 г (2.1 ммоль) соли **3** и 1.7 г (3.1 ммоль) 60% водного гидразина в 15 мл ацетонитрила кипятили в течение 20 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток экстрагировали водным раствором карбоната натрия и хлороформом. Хлороформный экстракт высушили над MgSO_4 , удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс. эфиром и перекристаллизовали из смеси этилацетат-метилен хлористый. Получили 0.65 г (64.6%) соли **4** с т.пл. 157-159°C. Найдено, %: Br 16.47; P 6.73. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{P}$. Вычислено, %: Br 16.70; P 6.47. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.34 (дд, 3H, CHCH_3 , $J_1 = 5.9$, $J_2 = 3.4$); 1.78 (с, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$, $\text{CH}_3\text{C-NH}$); 3.18-3.27 (м, 1H, CHCH_3); 3.82 (дт, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.4$, $J_2 = 10.8$); 4.38 (ддд, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.4$, $J_2 = 13.7$, $J_3 = 3.6$); 7.6-7.83 (м, 16H, NH, P^+Ph_3); Спектр ЯМР ^{31}P : δ 27.91 (с).

[2-(3,5-Диметил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пропил]трифенилфосфоний бромид (5). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.1 ммоль) соли **3** и 0.23 г (2.1 ммоль) фенилгидразина получили 0.7 г (60.1%) соли **5**. Найдено, %: Br 14.63; P 5.28. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrN}_2\text{P}$. Вычислено, %: Br 14.41; P 5.59. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.42 (дд, 3H, CHCH_3 , $J_1 = 6.0$, $J_2 = 3.1$); 1.89 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C-NC}_6\text{H}_5$); 1.92 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 3.25-3.36 (м, 1H, CHCH_3); 3.91 (дт, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.6$, $J_2 = 10.9$); 4.48 (ддд, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.6$, $J_2 = 13.6$, $J_3 = 3.7$); 6.62-6.74 (м, 2H, H-3,5, NC_6H_5); 6.98-7.12 (м, 3H, H-2,4,6, NC_6H_5); 7.62-7.92 (м, 15H, P^+Ph_3); Спектр ЯМР ^{31}P : δ 27.76 (с).

[2-(1-Бензил-3,5-диметил-1-Н-пиразол-4-ил)пропил]трифенилфосфоний бромид (6). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.1 ммоль) соли **3** и 0.26 г (2.1 ммоль) бензилгидразина получили 0.75 г (62.7%) соли **6**. Найдено, %: Br 14.39; P 5.15. $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{P}$. Вычислено, %: Br 14.06; P 5.45. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.31 (дд, 3H, CHCH_3 , $J_1 = 6.1$, $J_2 = 3.2$); 1.68 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C-NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 1.8 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 3.05-3.12 (м, 1H, CHCH_3); 3.87 (ддд, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.5$, $J_2 = 11.6$, $J_3 = 6.2$); 4.28 (ддд, 1H, P^+CH_2 , $J_1 = 15.5$, $J_2 = 13.4$, $J_3 = 5.8$); 4.92 (д, 1H, NCH_2 , $J = 13.5$); 5.05 (д, 1H, NCH_2 , $J = 13.5$); 7.05-7.13 (м, 2H, H-3,5, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 7.21-7.33 (м, 3H, H-2,4,6, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 7.6-7.84 (м, 15H, P^+Ph_3); Спектр ЯМР ^{31}P : δ 28.16 (с).

[2-(3,5-Диметилпиксозол-4-ил)пропил]трифенилфосфоний бромид (7). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.1 ммоль) соли **3**, 0.15 г (2.1 ммоль) гидроксилламин гидрохлорида и 0.21 г (2.1 ммоль) триэтиламина получили 0.63 г (62.5%) соли **7**. Найдено, %: Br 16.44; P 6.22. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrNOP}$. Вычислено, %: Br 16.67; P 6.46. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.32 (дд, 3H, CHCH_3 , $J_1 = 5.9$, $J_2 = 3.2$); 1.97 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-CN}$); 2.0 (с, 3H,

CH₃-C-O); 3.07-3.18 (м, 1H, CHCH₃); 3.92 (дт, 1H, P⁺CH₂, J₁ = 15.4, J₂ = 10.8); 4.58 (ddd, 1H, P⁺CH₂, J₁ = 15.4, J₂ = 13.4, J₃ = 3.8); 7.64-7.96 (м, 15H, P⁺Ph₃); Спектр ЯМР ³¹P: δ 27.73 (с).

[4-(1-Дифенилфосфорил)пропан-2-ил]-3,5-диметил-1H-пиразол (8). К суспензии 1 г (2.1 ммоль) соли **4** в 15 мл абс. ТГФ в токе сухого аргона при температуре -5-10°C добавили 0.47 г (4.2 ммоль) *трет*-бутилата калия. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 ч. Температуру реакционной смеси довели до комнатной, растворитель отфильтровали, остаток дважды экстрагировали абс.ТГФ. Из объединенных тетрагидрофурановых вытяжек удалили растворитель и высушили в вакууме. Получили 0.5 г (70.4%) фосфиноксида **8**. Найдено, %: С 70.83; Н 6.44; Р 8.86. C₂₀H₂₃N₂OP. Вычислено, %: С 71.01; Н 6.80; Р 9.17. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.29 (д, 3H, CHCH₃, J = 6.9); 2.01 (с, 6H, CH₃-C=N, CH₃-C-NH); 2.42-2.59 (м 2H, PCH₂); 3.0-3.18 (м, 1H, CHCH₃); 7.37-7.78 (м, 11H, NH, PPh₂). Спектр ЯМР ³¹P: δ 33.0 (с).

[4-(1-Дифенилфосфорил)пропан-2-ил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол (9). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (1.8 ммоль) соли **5** и 0.4 г (3.6 ммоль) *трет*-бутилата калия получили 0.58 г (77.8%) фосфиноксида **9**. Найдено, %: С 75.67; Н 6.31; Р 7.18. C₂₆H₂₇N₂OP. Вычислено, %: С 75.36; Н 6.52; Р 7.49. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.38 (д, 3H, CHCH₃, J = 7.0); 2.09 (с, 3H, CH₃-C-NPh); 2.13 (с, 3H, CH₃-C=N); 2.51 (ddd, 1H, PCH₂, J₁ = 15.0, J₂ = 10.3, J₃ = 5.4); 2.72 (ddd, 1H, PCH₂, J₁ = 15.0, J₂ = 11.5, J₃ = 7.2); 3.2-3.36 (м, 1H, CHCH₃); 7.18-7.31 (м, 5H, NPh); 7.41-7.70 (м, 10H, PPh₂). Спектр ЯМР ³¹P: δ 32.54 (с).

1-Бензил-4-[1-(дифенилфосфорил)пропан-2-ил]-3,5-диметил-1H-пиразол (10). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (1.76 ммоль) соли **6** и 0.4 г (3.6 ммоль) *трет*-бутилата калия получили 0.57 г (75.7%) фосфиноксида **10**. Найдено, %: С 75.38; Н 7.09; Р 7.52. C₂₇H₂₉N₂OP. Вычислено, %: С 75.70; Н 6.78; Р 7.26. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.30 (д, 3H, CHCH₃, J = 6.9); 1.9 (с, 3H, CH₃-C-NCH₂Ph); 2.11 (с, 3H, CH₃-C=N); 2.43-2.62 (м, 2H, PCH₂); 3.08-3.20 (м, 1H, CHCH₃); 4.95 (с, 2H, CH₂Ph); 7.04-7.22 (м, 5H, NPh); 7.4-7.78 (м, 10H, PPh₂). Спектр ЯМР ³¹P: δ 32.80 (с).

4-[1-(Дифенилфосфорил)пропан-2-ил]-3,5-диметилзоксазол (11). Опыт проводили аналогично предыдущему. Из 1 г (2.1 ммоль) соли **7** и 0.47 г (4.2 ммоль) *трет*-бутилата калия получили 0.44 г (61.8%) фосфиноксида **11**. Найдено, %: С 70.35; Н 6.73; Р 9.48. C₂₀H₂₂NO₂P. Вычислено, %: С 70.79; Н 6.49; Р 9.14. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.30 (д, 3H, CHCH₃, J = 7.0); 2.07 (с, 3H, CH₃-C=N); 2.12 (с, 3H, CH₃-C-O); 2.48-2.65 (м, 2H, PCH₂); 3.02-3.15 (м, 1H, CHCH₃); 7.32-7.80 (м, 10H, PPh₂). Спектр ЯМР ³¹P: δ 32.21 (с).

[2-(5-Метил-3-оксо-3H-пиразол-4-ил)пропил]трифенилфосфоний бромид (12). К раствору 1 г (2.6 ммоль) соли **1** в 20 мл ацетонитрила прикапали 0.26 г (2.6 ммоль) триэтиламина и 0.34 г (2.6 ммоль) ацетоуксусного эфи-

ра. Реакционную смесь кипятили в течение 14 ч, затем добавили 0.16 г (3.9 ммоль) 60% водного гидразина и продолжили кипячение в течение 20 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток экстрагировали водным раствором карбоната натрия и хлороформом. Хлороформный экстракт высушили над $MgSO_4$, удалили в вакууме. Остаток промыли бензолом, абс.эфиром и перекристаллизовали из смеси этилацетат-хлороформ. Получили 0.8 г (64.2%) соли **12** с т.пл. 220-222°C. Найдено, %: С 62.34; Н 5.28; Вг 16.97; Р 6.12. $C_{25}H_{24}BrN_2OP$. Вычислено, %: С 62.63; Н 5.01; Вг 16.70; Р 6.47. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Γ): 1.34 ($\Delta\Delta$, 3H, CH_3CH_3 , $J_1=6.9$, $J_2=2.1$); 1.68 (с, 3H, $CH_3-C\equiv N$); 3.07 (Δ_{KT} , 1H, $CHCH_3$, $J_1=11.8$, $J_2=6.9$, $J_3=6.8$); 3.95 ($\Delta\Delta$, 2H, P^+CH_2 , $J_1=13.0$, $J_2=6.8$); 7.63-7.84 (м, 15H, P^+Ph_3); Спектр ЯМР ^{13}C (δ_c , м.д., Γ): 9.295 (с, $\underline{CH_3C\equiv C}$); 23.14 (Δ , $CHCH_3$, $J=14.9$); 23.76 (Δ , $\underline{CHCH_3}$, $J=4.5$); 26.63 (Δ , $P^+\underline{CH_2}$, $J=48.2$); 101.96 (Δ , $O=C-\underline{C\equiv CCH_3}$, $J=4.2$); 118.56 (Δ , $3\times 1-C_{Ph}$, $J=85.3$); 129.48 (Δ , $3\times 3-5-C_{Ph}$, $J=12.6$); 133.16 (Δ , $3\times 2-6-C_{Ph}$, $J=10.1$); 134.02 (Δ , $3\times 4-C_{Ph}$, $J=2.9$); 135.493 (с, $O=C-\underline{C\equiv CCH_3}$); 158.781 (с, $O=C-\underline{C\equiv CCH_3}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ 27.8 (с).

Щелочной гидролиз соли 12. К суспензии 1 г (2.1 ммоль) соли **12** в 15 мл абс. ТГФ в токе сухого аргона при температуре -5-10°C добавили 0.48 г (4.2 ммоль) *трет*-бутилата калия. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 ч. Температуру реакционной смеси довели до комнатной, растворитель отфильтровали, остаток дважды экстрагировали абс.ТГФ. Из объединенных тетрагидрофурановых вытяжек удалили растворитель, остаток перекристаллизовали из смеси гексан-бензол. Получили 0.46 г (80.9%) трифенилфосфиноксида с т.пл. 155-156°C, не дающего депрессии температуры плавления в смеси с известным образцом.

ՏՐԻՖԵՆԻԼՊՐՈՊ-1-ԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ ԲՐՈՄԻՂԻ ԵՎ ՇՈ ԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԱՐՈՒԿՏՆԵՐԻ ՆԵՏԵՐՈՑԻՎԱՅՈՒՄԸ ԲԻՆՈՒՎԷՆՖՈՒՆԵՐԻ ԱՉՂԵՅՈՒԹՅԱՄԲ

Մ. Ժ. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Ծ. ԳԱՄՊԱՐՅԱՆ և Մ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Իրականացվել է *ացետիլացետոնի* և *ացետոքացախաթթվական էթիլ էսթերի* նուսլեռ-
ֆիլ միացումը *տրիֆենիլպրոպ-1-ենիլֆոսֆոնիում* բրոմիդին: Հաստատվել է, որ *ացե-*
տիլացետոնից ստացված ազոլատը ինչպես *չտեղակալված հիդրազինի*, այնպես էլ նրա *N-*
ֆենիլ- և *N-բենզիլային* անալոգների ազդեցությամբ ենթարկվում են *հետերոցիկլացման*,
առաջացնելով *համապատասխան տրիֆենիլֆոսֆոնիումային աղեր*, որոնք *կողմնային*
չլթայի Բ-դիրքում պարունակում են *3,5-դիմեթիլպիրազոլային* օղակ: Նույն ազոլատի
հետերոցիկլացումից *հիդրօքսիլամինի* ազդեցությամբ ստացվել է *համապատասխան կա-*
ռուցվածքով ֆոսֆոնիումային աղ, որը *կողմնային չլթայում* պարունակում է *3,5-դիմե-*
թիլիդօքսազոլային օղակ:

Վերը նշված *չորրորդային ֆոսֆոնիումային աղերի դեֆենիլացումից* կալիումի
տրես-բուտիլատի ազդեցությամբ տեսրահիդրոֆուրանում մշակվել է *հարմարավետ*
եղանակ *համապատասխան դիֆենիլֆոսֆորիլ միացությունների* ստացման *համար*,
որոնք *ներկայացնում են պոտենցիալ գործնական հետաքրքրություն:*

HETEROCYCLIZATION OF ADDUCTS OF TRIPHENYLPROP-1-ENYLPHOSPHONIUM BROMIDE WITH C-H ACIDS UNDER THE ACTION BINUCLEOPHILES

M. Zh. OVAKIMYAN, G. Ts. GASPARYAN and M. R. GRIGORYAN

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

The nucleophilic addition of acetylacetone and ethylacetoacetate to triphenylprop-1-enylphosphonium bromide is realized. It has been established that obtained from acetylacetone adduct is undergoing heterocyclization under the action of unsubstituted hydrazine as well as of its N-phenyl- and N-benzyl derivatives with formation of appropriate triphenylphosphonium salts containing in β -position of the side chain radical 3,5-dimethylpyrazole ring. By heterocyclization of the same adduct under the action of hydroxylamine the analogously built phosphonium salt was obtained. It contained 3,5-dimethylisoxazole ring in the side chain radical.

Based on the above-mentioned quaternary phosphonium salts by dephenylation under the action of potassium tert-butyrate in THF a suitable method for the synthesis of appropriate diphenylphosphorylic compounds that are of potential interest, has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Несмеянов Н.А., Микульшина В.В., Харитонов В.Г., Петровский П.В., Реутов О.А. // Изв. АН СССР, сер.хим., 1989, №5, с. 1182.
- [2] McIntosh John M., Goodbrand M.B. // Synthesis, 1974, №12, p. 862.
- [3] Brophy J.J., Freeman K.L., Gallagher M.I. // J. Chem.Soc. (C), 1968, p. 2761.
- [4] Григорян М.Р. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып.3, с. 443.
- [5] Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р. // Хим.ж.Армении, 2014, т. 67, №1, с. 59.
- [6] Watanabe M., Morais G.R., Mataka S., Ideta K., Thiemann T. // Z.Naturforsch B, 2005, v. 60, p. 909.
- [7] Cristau H.J., Grenier J., Torreilles E. // Phosphorus and Sulfur, 1994, v. 89, p. 163.
- [8] Hoffman H. // Ann.Chem., 1960, v. 63, p. 1.
- [9] McEwen W.E., Axelrad G., Zanger M., Van der Werf C. // J. Am.Chem.Soc., 1965, v. 87, p. 3948.
- [10] Patricia Tarpey Keough, Martin Grayson // J.Org.Chem., 1964, v. 29, №3, p. 631.

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ
Ni^{II} -КОМПЛЕКСОВ ОСНОВАНИЯ ШИФФА БЕТА-АЛАНИНА**

А. С. ДАДАЯН, С. А. ДАДАЯН, А. С. ПОГОСЯН и А. С. САГИЯН

Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183 E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

Поступило 10 IV 2014

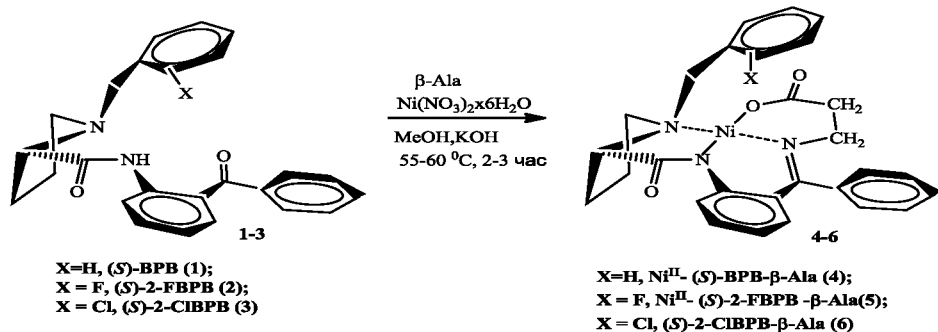
Синтезированы и исследованы новые Ni^{II} -комплексы основания Шиффа бета-аланина и хиральных вспомогательных реагентов (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-бензил)-, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)-, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамидов.

Табл. 1, библи. ссылок 12

Бета-аланин, будучи неканонической аминокислотой, содержится в препарате клималанин и используется в терапии «приливов», что позволяет быстро, в течение считанных минут, купировать возникающий сосудистый пароксизм [1,2]. Наблюдающийся эффект клималанина обусловлен, по-видимому, взаимодействием бета-аланина с глициновыми рецепторами. Активированные глициновые рецепторы (глицинуправляемые хлоридные каналы) опосредуют процессы торможения в стволе головного мозга и спинном мозге. Связываясь с рецептором, нейротрансмиттер глицин и бета-аланин открывают канал рецептора, который пропускает внутрь постсинаптических нейронов ионы хлора. Активация глициновых рецепторов оказывает нормализующее (в случае повышенного нервного возбуждения) действие [2-4]. В частности, глициновые рецепторы воздействуют на терморегуляторное ядро гипоталамуса, активирующее механизмы для поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемом терморегуляторной зоной [5-7]. Помимо этого, бета-аланин и его α -замещенные производные (β^2 -аминокислоты) входят в состав многих сильнодействующих лекарств [8].

Существующие методы синтеза β -аланина и его α -замещенных производных позволяют получить только их оптически неактивные рацемические смеси [9,10], которые по своим хироселективным и фармакологическим свойствам уступают их энантиомерно чистым аналогам [9-11]. Отсюда следует, что синтез новых хиральных Ni^{II} -комплексов бета-аланина в качестве предшественников для разработки методов получения энантиомерно обогащенных производных β -аланина остается актуальной задачей. Комплексы иона Ni^{II} с основанием Шиффа β -аланина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона (BPPB) и его модифицированных аналогов (S)-2-N-[N'-(2-фторбензил)пролил]аминобензофенона (2-FBPPB) и (S)-2-N-[N'-(2-хлорбензил)пролил]аминобензофенона (2-CBPPB) были синтезированы согласно ранее разработанной методике [12] (схема). Результаты комплексообразования приведены в таблице.

Схема



Таблица

Результаты комплексообразования хиральных реагентов в CH_3OH в присутствии KOH при $55\text{-}60^\circ\text{C}$

Исходный хиральный реагент	Комплекс основания Шиффа β -аланина	Химический выход, %
(S)-BPPB (1)	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPPB-}\beta^2\text{-Ала (4)}$	74.2
(S)-2-FBPPB (2)	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPPB-}\beta^2\text{-Ала (5)}$	72.0
(S)-2-CBPPB (3)	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPPB-}\beta^2\text{-Ала (6)}$	76.1

Синтезированные комплексы были охарактеризованы методами ЯМР ^1H спектроскопии, поляриметрических измерений и элементного анализа. Как видно из таблицы, реакция комплексообразования с наибольшим химическим выходом протекает в случае применения модифицированного хирального реагента (S)-2-CBPPB.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300 VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались бета-аланин и другие реагенты фирм «Aldrich» и «Реахим». Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Исходные хиральные реагенты (S)-BPB (**1**), (S)-2-FBPB (**2**), (S)-2-CBPB (**3**) и комплексы Ni^{II} -(S)-BPB- β^2 -Ala (**4**), Ni^{II} -(S)-2-FBPB- β^2 -Ала (**5**), Ni^{II} -(S)-2-CBPB- β^2 -Ала (**6**) были синтезированы по методике [12].

Общая методика синтеза Ni^{II} -комплексов оснований Шиффа бета-аланина с модифицированными и немодифицированным хиральными реагентами. К суспензии 0.01 моля хирального реагента (S)-2-CBPB (**3**) или (S)-2-FBPB (**2**), или (S)-BPB (**1**) в 15 мл метанола добавляли 7.12 г (0.08 моля) бета-аланина, 5.82 г (0.02 моля) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 5.04 г (0.09 моля) KOH, растворенного в 10 мл KOH. Полученную смесь перемешивали при 55-60°C в течение 2-3 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}=1/1$) по исчезновению пятна исходного хирального реагента **1** (или **2**, или **3**, под УФ лучами). После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовывали CH_3COOH до pH 5-6, затем добавляли воду и выпавший осадок отфильтровывали. Синтезированные комплексы **4-6** перекристаллизовывали из ацетона.

Ni^{II} -(S)-BPB- β^2 -Ala (4**).** Выход 74.2%; т.пл. 138-140°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +770.0^\circ$ (с 0.1, CHCl_3). Найдено, %: С 65.49; Н 5.34; N 8.09. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 65.66; Н 5.27; N 8.20. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.95 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J = 12.2, 10.7, 6.0, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.20 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J = 17.3, 11.5, 3.6, CH_2CO); 2.26-2.36 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.50-2.64 (2H, м, CH_2CO и $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.73-2.85 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.17 (1H, Δ , J = 12.6, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 3.20 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J = 13.0, 4.6, 3.6, NCH_2); 3.36 (1H, $\Delta\Delta$, J = 11.0, 5.7, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.61 (1H, шир. $\Delta\Delta$, J = 10.7, 6.3, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.89 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J = 13.0, 11.5, 3.2 NCH_2); 3.97-4.14 (1H, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 4.37 (1H, Δ , J = 12.6, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 6.53 (1H, $\Delta\Delta$, J = 8.1, 1.7, H-3 C_6H_4); 6.64 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J = 8.1, 7.0, 1.2, H-4 C_6H_4); 6.85 (1H, шир. Δ , J = 7.4, H-2 C_6H_5); 7.06 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J = 8.6, 7.0, 1.7, H-5 C_6H_4); 7.17-7.23 (2H, м, H-Ar); 7.34-7.51 (5H, м, H-Ar); 7.70 (1H, $\Delta\Delta$, J = 8.6, 1.2, H-6, C_6H_4); 8.09-8.20 (2H, м, H-2, 2' Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C : 24.3 ($\gamma\text{-c}$ Pro); 30.9 ($\beta\text{-c}$ Pro); 36.8 ($\underline{\text{CH}_2}\text{CO}$); 52.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 56.9 ($\delta\text{-c}$ Pro); 62.2 ($\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 69.9 ($\alpha\text{-c}$ Pro); 120.8 (C- 4 C_6H_4); 124.3 (C-6 C_6H_4); 126.8 (CH); 127.5 (CH); 128.8 (CH); 128.9 (CH); 129.1 (C-3,3' Ph); 129.4 (CH); 129.9 (CH); 131.7 (C-2,2' Ph); 132.1 (C-5 C_6H_4) (**2**); 133.2 (C-3 C_6H_4) (**4**).

Ni^{II} -(S)-2-FBPB- β^2 -Ала (5**).** Выход 76.1%; т.пл. 211-213°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +805.1^\circ$ (с 0.1, MeOH). Найдено, %: С 61.02; Н 4.90; N 7.80. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{FNi}$. Вы-

числено, %: С 61.51; Н 4.76; N 7.68. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.92 (1H, $\Delta\Delta$, J=11.6, 10.8, 6.0, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.17 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=17.0, 11.3, 3.7, H_a CH_2CO); 2.24-2.33 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.54 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, H_b CH_2CO); 2.56-2.66 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.84-2.97 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=13.0, 4.6, 3.5, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CO})$); 3.47 (1H, $\Delta\Delta$, J=11.0, 6.3, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.52 (1H, Δ , J=12.9, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.62 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.7, 6.2, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.80 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=13.1, 11.6, 3.0, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.96-4.10 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 4.41 (1H, Δ , J=12.9, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.53 (1H, (1H, $\Delta\Delta$, J=8.1, 1.6, H-3 C_6H_4); 6.63 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.0, 6.9, 1.1, H-4 C_6H_4); 6.82 (1H, ш. Δ , J=7.4, H-2 C_6H_5); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.5, 7.0, 1.7, H-5 C_6H_4); 7.16 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=7.7, 7.5, 1.5, H-5 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.14-7.21 (1H, м, Ar); 7.25 (1H, $\text{T}\Delta$, J=7.7, 1.3, H-4 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.31 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.1, 1.3, H-6 H-6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.35-7.53 (3H, м, Ar); 7.62 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.7, 1.2, H-6 C_6H_4); 8.56 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.5, 1.7, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\beta^2\text{-Ala}$ (6). Выход 76.1%; т.пл. 268-270°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +704.06^\circ$ (с 0.1, CHCl_3). Найдено, %: С 61.58; Н 4.88; N 4.61. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClNi}$. Вычислено, %: С 61.51; Н 4.76; N 7.68. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.93 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=11.7, 10.8, 6.1, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.18 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=17.1, 11.6, 3.5, H_a CH_2CO); 2.26-2.38 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.56 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, H_b CH_2CO); 2.56-2.70 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.86-2.98 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.17 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=13.1, 4.7, 3.5, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CO})$); 3.48 (1H, $\Delta\Delta$, J=11.0, 6.2, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.54 (1H, Δ , J=12.9, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 3.60 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.8, 6.3, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.82 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=13.1, 11.7, 3.1, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.97-4.14 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 4.44 (1H, Δ , J=12.9, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 6.55 (1H, (1H, $\Delta\Delta$, J=8.1, 1.7, H-3 C_6H_4); 6.65 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.1, 7.0, 1.1, H-4 C_6H_4); 6.84 (1H, ш. Δ , J=7.4, H-2 C_6H_5); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.6, 7.0, 1.8, H-5 C_6H_4); 7.16 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=7.9, 7.6, 1.6, H-5 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.17-7.22 (1H, м, Ar); 7.27 (1H, $\text{T}\Delta$, J=7.6, 1.2, H-4 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.34 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.0, 1.2, H-6 H-6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.38-7.54 (3H, м, Ar); 7.63 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.6, 1.1, H-6 C_6H_4); 8.59 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.6, 1.6, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$).

Спектр ЯМР ^{13}C : 24.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ Pro); 30.8 ($\beta\text{-CH}_2$ Pro); 36.8 (CH_2CO); 52.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 56.9 ($\delta\text{-CH}_2$ Pro); 58.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 69.7 ($\alpha\text{-CH}$ Pro); 120.8 (C-4 C_6H_4); 124.2 (C-6 C_6H_4); 126.7 (CH Ar); 127.2 (CH Ar); 127.5 (CH Ar); 128.1 (CH Ar); 128.8 (CH Ar); 129.4 (CH Ar); 129.9 (CH Ar); 130.3 (CH Ar); 130.5 (CH Ar); 131.5 (CH Ar); 132.1 (C-5, C_6H_4); 133.3 (C-3, C_6H_4); 134.6 (C-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 135.5 (C Ar); 137.7 (C Ar); 141.7 (C Ar); 172.1 (C); 174.7 (C); 179.5 (C).

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН РА в рамках армяно-российского совместного научного проекта N13RF-050.

**ԲԵՏԱ-ԱԼԱՆԻՆԻ ՇԻՖԻ ՆԻՒ-ԻՈՆԻ ՆԱԲ ԲԻՐԱՎԱՅԻՆ
ԿՈՄՊԼԵԿՍԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ**

Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ա. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ա. Ս. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳԻԱՆ

Սինթեզվել և հետազոտվել են (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-բենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)-BPB], (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)-2-կարբօքսամիդ [(S)-2-FBPB], (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)-2-CBPB] ֆիրալային օժանդակ ռեագենտների և բետա-ալանինի Շիֆֆի հիմքերի հետ Ni^{2+} -իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային նոր կոմպլեքսներ:

Այդ նպատակով 0.01 մոլ (S)-BPB, (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB ֆիրալային օժանդակ ռեագենտների 15 մլ մեթանոլային սուսպենզիաների վրա ավելացվում է 7.12 գ (0.08 մոլ) բետա-ալանին, 0.02 մոլ (5.82 գ) $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ և 10 մլ մեթանոլում լուծված 0.09 մոլ (5.04 գ) KOH: Այնուհետև 55-60 °C-ում ամբողջը խառնում են 2-3 ժամ: Ռեակցիայի ընթացքին հետևում են ՆՇԲ (SiO_2 , $CHCl_3/(CH_3)_2CO=1/1$) մեթոդով, ՈՒՄ լամպի տակ՝ ըստ ելային ֆիրալային օժանդակ ռեագենտների հետքերի անհետացման: Կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի ավարտից հետո խառնուրդը չեզոքացվում է սառցաքաղցախաթթվով՝ մինչև pH-5-6 և նոսրացվում ջրով: Անջատված կոմպլեքսների նստվածքները վերաբյուրեղացվում են ացետոնից: Դրանք հարմար ելային ֆիրալային սինտոններ են (S)- և (R)- բացարձակ կառուցվածքի բետա-ալանինի ֆիրալային ածանցյալների սինթեզի համար, որոնք վերջին չրջանում լայնորեն կիրառվում են տարբեր հիվանդությունների բժշկական թերապիայում, ինչպես նաև մտնում են ուժեղ ազդող որոշ դեղերի բաղադրության մեջ:

Հաշվի առնելով նշվածը, բետա-ալանինի նոր սինթեզված ֆիրալային կոմպլեքսները կարելի է երաշխավորել (S)- և (R)- բացարձակ կառուցվածքի α - և β -տեղակալված բետա-ալանինի նմանակների ստացման համար:

Հետազոտությունն իրականացվել է Հայ-ոուսական համատեղ N13RF-050 գիտական նախագծի չրջանակներում ՀՀ ԳՊԿ-ի կողմից տրամադրված ֆինանսական աջակցության շնորհիվ:

**SYNTHESIS AND STUDY OF NEW CHIRAL Ni^{II} -COMPLEXES
OF THE SCHIFF'S BASES OF BETA-ALANINE**

A. S. DADAYAN, S. A. DADAYAN, A. S. POGHOSYAN and A. S. SAGHYAN

Scientific and Production Center "Armibiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654183 E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

New Ni^{II} complexes of the Schiff's bases of beta-alanine and chiral auxiliaries (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-benzyl)-, (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-chlorobenzyl)-, (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-fluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamides were synthesized.

To this end, to the suspension of 0.01 mol of chiral auxiliary (S)-2-CBPB (3) or (S)-2-FBPB (2), or (S)-BPB (1) in 15 ml of methanol were added 7.12 g (0.08 mol) of beta-alanine, 5.82 g (0.02 mol) of $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ and 5.04 g (0.09 mol) of KOH dissolved in 10 ml of KOH. The obtained mixture was stirred at 55-60°C for 2-3 hours. The course of the reaction was monitored by TLC (SiO_2 , $CHCl_3/(CH_3)_2CO=1/1$) following the disappearance of a spot of the initial chiral auxiliary 1 (or 2, or 3, under UV rays). Upon completion of the reaction, the reaction mixtures were neutralized with CH_3COOH to pH 5-6 and diluted with water. The precipitates were filtered off. The

synthesized complexes 4-6- were re-crystallized from acetone. They are suitable initial chiral synthons for the synthesis of beta-alanine derivatives of (*S*)- and (*R*)-absolute configuration that are currently increasingly used in treatment of various diseases and are part of strong medicines.

Thus, the synthesized new chiral complexes of beta-alanine can be recommended for the synthesis of α - and β -substituted beta-alanine derivatives of (*S*)- and (*R*)-absolute configuration.

The reported study was supported by SCS RA, joint Armenian-Russian research project N13RF-050.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. // Гинекология, 2013, т. 14, №2, с. 157.*
- [2] *Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии, 2011, т. 1, с. 87.*
- [3] *Reynolds RF, Obermeyer CM, Walker AM, Guilbert D. // Menopause, 2001, v. 8 (3), p. 189.*
- [4] *Lynch J.W. // Neuropharmacology, 2009, v. 56 (1), p. 303.*
- [5] *Dormire S., Howharn C. // J. Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2007, v. 36 (3), p. 255.*
- [6] *Dormire S.L., Reame N.K. // Nurs. Res., 2003, v. 52 (5), p. 338.*
- [7] *Hill C.A., Harris R.C., Kim H.J. // Amino Acids, 2007, v. 32 (2), p. 225.*
- [8] *Guanghui Deng, Jiang Wang, Yu Zhou, Hualiang Jiang, Hong Liu // J. Org. Chem., 2007, v. 72, p. 8932.*
- [9] *Diazong Lin, Li Lv, Jiang Wang, Xiao Ding, Hualiang Jiang, Hong Liu. // J. Org. Chem., 2011, v. 76, p. 6649.*
- [10] *Guanghui Deng, Deju Ye, Yuanyuan Li, Lingyan He, Yu Zhou, Jiang Wang, Jia Li, Hualiang Jiang, Hong Liu // Tetrahedron, 2008, v. 64, p.10516.*
- [11] *Hutt A.J., Valentova J. // Acta Facult Pharm Univ Comenianae, 2003, v. 50, p.7.*
- [12] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V, Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.*

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРИЛЬНОЙ ГРУППЫ В ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛИДИНКАРБОНИТРИЛАХ

С. П. ГАСПАРЯН, М. В. АЛЕКСАНЫ, Г. К. АРУТЮНЯН, В. Е. ОГАНЕСЯН,
А. О. МАРТИРОСЯН и Г. А. ПАНОСЯН

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

Поступило 24 I 2014

Разработан селективный метод восстановления нитрильной группы в замещенных пирролидинкарбонитрилах. В качестве новой металлокомплексной восстановительной системы нами предлагается система натрия боргидрид–полиэтиленгликоль– CoCl_2 в метилхлориде в соотношении восстанавливаемое соединение: CoCl_2 :полиэтиленгликоль (ПЭГ-400): NaBH_4 – 1:0.2:1:5. Такая система может быть использована избирательно для восстановления нитрильных групп. Преимуществом данного метода является значительное уменьшение количеств соли и NaBH_4 .

Библ. ссылок 12.

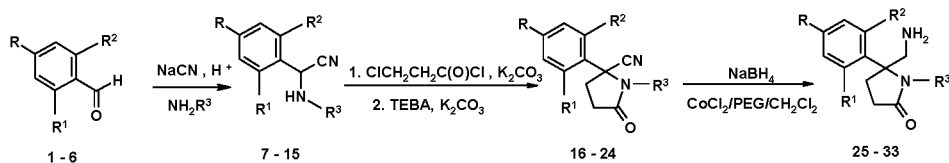
Разработка селективных и универсальных методов для восстановления функциональных групп является важной задачей органической химии. Боргидрид натрия является мягким восстановителем с высокой селективностью, а в сочетании с галогенидами металлов используется для восстановления таких функциональных групп, как нитрилы, амиды и олефины, являющиеся инертными по отношению к боргидриду натрия [1-9]. С другой стороны, хорошо известно, что циклические полиэфиры (краун-эфиры) увеличивают скорость реакции восстановления, а также обеспечивают высокую селективность. Полиэтиленгликоль является отличным заменителем краун-эфиров, и именно поэтому используется при восстановлении тройных или двойных углерод-углеродных связей в системе NaBH_4 : PdCl_2 :ПЭГ-400: CH_2Cl_2 [10].

Однако вышеуказанные методы имели ряд существенных недостатков, связанных в основном с количеством используемых реагентов. Соотношение восстанавливаемое соединение: соль металла: боргидрид натрия составляло 1:2:10.

Ранее в качестве катализаторов восстановления в системе с боргидридом натрия нами применялся ряд известных металлокомплексов, таких, как комплексы CoCl_2 и CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония и мезо-тетра-[4-(2-оксиэтил)-пиридил]-порфирилаты кобальта (CoTOEtPyP) и меди (CuTOEtPyP) [11].

В настоящей работе нами предлагается новая восстанавливающая система NaBH_4 – полиэтиленгликоль (ПЭГ-400) – CoCl_2 в хлористом метиле в соотношении восстанавливаемое соединение CoCl_2 – полиэтиленгликоль (ПЭГ-400) – NaBH_4 – 1:0.2:1:5. Этим методом из замещенных пирролидинкарбонитрилов **16-24** были синтезированы соответствующие аминометилпирролидины **25-33**.

α -Аминонитрилы **7-15** синтезированы нами взаимодействием ароматических альдегидов **1-6**, первичных аминов и NaCN в присутствии уксусной кислоты. Ацилированием последних хлорангидридом 3-хлорпропановой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии межфазного катализатора получены пирролидинкарбонитрилы **16-24** с высокими выходами. В качестве межфазного катализатора использован триэтилбензиламмоний хлорид (ТЭБАХ).



$\text{R}=\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ (**1**); $\text{R}=\textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ (**2**); $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Cl}$ (**3**); $\text{R}=\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ (**4**); $\text{R}=2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ (**5**); $\text{R}=\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**6**); $\text{R}=\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{C}_6\text{H}_5$ (**7,16,25**); $\text{R}=\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**8,17,26**); $\text{R}=\textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{C}_6\text{H}_5$ (**9,18,27**); $\text{R}=\textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**10,19,28**); $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^3=3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**11,20,29**); $\text{R}=\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**12,21,30**); $\text{R}=\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**13,22,31**); $\text{R}=2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**14,23,32**); $\text{R}=\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**15,24,33**).

Далее синтезированные пирролидинкарбонитрилы **16-24** восстановлены до соответствующих аминометилпирролидинов **25-33**.

Таким образом, нами предлагается новая система селективного восстановления, которая может быть использована избирательно для восстановления нитрильной группы. Преимуществом данного метода

является значительное уменьшение количеств соли и NaBH_4 по сравнению с литературными данными.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений регистрировались на приборе "Varian Mercury-300Vx" с рабочей частотой 300.08 МГц при температуре 303К в растворе $\text{DMCO-d}_6\text{:CCl}_4 = 1:3$. За ходом реакции и чистотой полученных соединений следили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", в системах элюентов ацетон – нонан, 1:1 (а) и ацетон – нонан, 2:1 (б), проявление – парами йода.

Общая методика получения замещенных 2-арилацетонитрилов (7-15). К раствору 10 ммоль соответствующего альдегида **1-6** 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 продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

2-Анилино-2-фенилацетонитрил (7) описан в работе [12].

2-Бензиламино-2-фенилацетонитрил (8). Выход 70%, т.пл. 119-121°C, R_f 0.49 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.96 (д, 1H) и 4.15 (д, 1H, NCH_2 , $J_2 = 12.8$); 4.00 (ш, 1H, NH); 5.83 (с, 1H, CH); 7.33-7.40 (м, 3H), 7.46-7.50 (м, 3H), 7.53-7.58 (м, 2H) и 7.79-7.84 (м, 2H, H Ar). Найдено, %: C 81.24; H 6.57; N 12.90. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 81.05; H 6.35; N 12.60.

2-Анилино-2-(4-изопропоксифенил)ацетонитрил (9). Выход 85%, т.пл. 95-97°C, R_f 0.51 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.33 (д, 6H, CH_3 , $J = 6.0$); 4.59 (сп, 1H, OCH, $J = 6.0$); 5.56 (д, 1H, NCH , $J = 8.8$); 6.29 (д, 1H, NH, $J = 8.8$); 6.69 (тт, 1H, H-4 Ph, $J = 7.3$, $J = 1.0$); 6.73-6.77 (м, 2H, H-2,2' Ph); 6.87-6.92 (м, 2H, H-3,3' Ar); 7.09-7.16 (м, 2H, H-3,3' Ph); 7.45-7.50 (м, 2H, H-2,2' Ar). Найдено, %: C 76.43; H 7.04; N 10.39. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.66; H 6.81; N 10.52.

2-(3,5-Диметиланилино)-2-(4-изопропоксифенил)ацетонитрил (10). Выход 60%, т.пл. 92-94°C, R_f 0.50 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.33 (д, 6H, CH_3 , $J = 6.0$); 2.23 (с, 6H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 4.59 (сп, 1H, OCH, $J = 6.0$); 5.51 (д, 1H, NCH , $J = 9.1$); 6.04 (д, 1H, NH, $J = 9.1$); 6.33-6.37 (м, 3H, C_6H_3); 6.86-6.91 (м, 2H) и 7.43-7.48 (м, 2H, C_6H_4). Найдено, %: C 77.22; H 7.28; N 9.83. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.52; H 7.53; N 9.52.

2-(2,6-Дихлорофенил)-2-(3,5-диметиланилино)ацетонитрил (11). Выход 78%, т.пл. 117-119°C, R_f 0.62 (б). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 6H, CH_3); 5.85 (д, 1H, NCH , $J = 8.5$); 6.14 (д, 1H, NH, $J = 8.5$); 6.37 (уш.с, 1H, H-4, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 6.40 (уш.с, 2H, H-2,2' $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 7.39-7.50 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$).

Найдено, %: С 62.75; Н 4.74; N 9.33; Cl 22.98. $C_{16}H_{14}Cl_2N_2$. Вычислено, %: С 62.97; Н 4.62; N 9.18; Cl 23.23.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(3,5-диметиланилино)ацетонитрил (12). Выход 62%, т.пл. 115-117°C, R_f 0.57 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.22 (с, 6H, CH_3); 5.11 (с, 2H, OCH_2); 5.54 (д, 1H, CH , $J = 9.2$); 6.08 (д, 1H, NH , $J = 9.2$); 6.33 (уш.с, 1H, H-4, $C_6H_3Me_2$); 6.36 (уш.с, 2H, H-2,2' $C_6H_3Me_2$); 6.98-7.04 (м, 2H) и 7.46-7.51 (м, 2H, C_6H_4); 7.25-7.44 (м, 5H, Ph). Найдено, %: С 80.75; Н 6.21; N 8.39. $C_{23}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 80.67; Н 6.48; N 8.18.

2-Бензиламино-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрил (13). Выход 94%, т.пл. 72-73°C, R_f 0.56 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.09 (дт, 1H, NH , $J = 9.2$, $J = 6.0$); 3.80 (дд, 1H, $J = 13.2$, $J = 6.0$) и 3.86 (дд, 1H, NCH_2 , $J = 13.2$, $J = 6.0$); 4.71 (д, 1H, CH , $J = 9.2$); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 6.95-7.00 (м, 2H) и 7.17-7.44 (м, 12H, H Ar). Найдено, %: С 80.19; Н 6.44; N 8.16. $C_{22}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.14; N 8.53.

2-[4-(2,6-Дихлорбензилокси)фенил]-2-(4-толуидино)ацетонитрил (14). Выход 63%, т.пл. 140-142°C, R_f 0.57 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, CH_3); 5.25 (с, 2H, OCH_2); 5.56 (д, 1H, CH , $J = 9.2$); 6.11 (д, 1H, NH , $J = 9.2$); 6.65-6.69 (м, 2H) и 6.91-6.96 (м, 2H, C_6H_4-Me); 7.03-7.08 (м, 2H) и 7.51-7.56 (м, 2H, C_6H_4-O); 7.34-7.45 (м, 3H, C_6H_3). Найдено, %: С 66.75; Н 4.78; N 6.88; Cl 17.55. $C_{22}H_{18}N_2OCl_2$. Вычислено, %: С 66.51; Н 4.57; N 7.05; Cl 17.85.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-(4-толуидино)ацетонитрил (15). Выход 89%, т.пл. 128-129°C, R_f 0.59 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, CH_3); 5.21 (с, 2H, OCH_2); 5.71 (д, 1H, CH , $J = 9.2$); 6.04 (д, 1H, NH , $J = 9.2$); 6.61-6.66 (м, 2H) и 6.90-6.95 (м, 2H, C_6H_4-Me); 7.01 (тд, 1H, $J = 7.5$, C_6H_4-O , $J = 1.1$); 7.07 (дд, 1H, $J = 8.3$, C_6H_4-O , $J = 1.1$); 7.24-7.36 (м, 4H, H Ar); 7.42-7.46 (м, 2H, Ph); 7.58 (дд, 1H, C_6H_4-O , $J = 7.5$, $J = 1.7$). Найдено, %: С 80.32; Н 6.36; N 8.21. $C_{22}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.14; N 8.53.

Общая методика получения 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов (16-24). К смеси 10 ммоль соответствующего 2-арилацетонитрила **7-15** 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) хлорангирида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин и 2 ч при 40-45°C, затем охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат над хлоридом кальция. Растворитель удаляют, к остатку добавляют 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (5 ммоль) ТЭБАХ, 20 мл MeCN и перемешивают при 45-50°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат $CaCl_2$. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

1,2-Дифенил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (16). Выход 97%, т.пл. 138-139°C, R_f 0.46 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.55-2.65 (м, 1H), 2.71-2.88 (м, 2H) и 2.90-2.99 (м, 1H, 3,4- CH_2); 7.12-7.28 (м, 5H), 7.30-7.41 (м, 3H) и

7.50-7.54 (м, 2H, H Ar). Найдено, %: C 78.14; H 5.51; N 10.49. $C_{17}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: C 77.84; H 5.38; N 10.68.

1-Бензил-5-оксо-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (17). Выход 98%, т.пл. 116-118°C, R_f 0.48 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.40-2.50 (м, 1H), 2.57-2.71 (м, 2H) и 2.74-2.83 (м, 1H, 3,4-CH₂); 3.97 (д, 1H, $J = 14.9$) и 4.54 (д, 1H, NCH₂, $J = 14.9$); 6.97-7.03 (м, 2H), 7.11-7.18 (м, 3H) и 7.35-7.43 (м, 5H, H Ar). Найдено, %: C 78.33; H 6.01; N 10.25. $C_{18}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: C 78.24; H 5.84; N 10.14.

2-(4-Изопропоксифенил)-5-оксо-1-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (18). Выход 96%, т.пл. 147-149°C, R_f 0.53 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.30 (д, 6H, CH₃, $J = 6.0$); 2.54-2.63 (м, 1H) и 2.69-2.94 (м, 3H, 3,4-CH₂); 4.55 (сп, 1H, CH, $J = 6.0$); 6.80-6.85 (м, 2H) и 7.36-7.41 (м, 2H, C₆H₄); 7.13-7.19 (м, 3H) и 7.23-7.27 (м, 2H, Ph). Найдено, %: C 75.13; H 6.22; N 8.66. $C_{20}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: C 74.98; H 6.29; N 8.74.

1-(3,5-Диметилфенил)-2-(4-изопропоксифенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (19). Выход 98%, т.пл. 95-97°C, R_f 0.53 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (д, 6H, CH₃, $J = 6.0$); 2.21 (с, 6H, CH₃-Ar); 2.46-2.55 (м, 1H) и 2.64-2.90 (м, 3H, 3,4-CH₂); 4.52 (сп, 1H, OCH, $J = 6.0$); 6.72 (уш.с, 2H, H-2,2' C₆H₃); 6.76 (уш.с, 1H, H-4, C₆H₃); 6.78-6.83 (м, 2H) и 7.31-7.36 (м, 2H, C₆H₄). Найдено, %: C 75.63; H 7.21; N 7.83. $C_{22}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.84; H 6.94; N 8.04.

2-(2,6-Дихлорофенил)-1-(3,5-диметилфенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (20). Выход 69%, т.пл. 142-144°C, R_f 0.57 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.18 (с, 6H, CH₃); 2.69-2.95 (м, 3H) и 3.06-3.15 (м, 1H, 3,4-CH₂); 6.85 (уш.с, 1H, H-4, C₆H₃-Me₂); 6.96 (уш.с, 2H, H-2,2' C₆H₃-Me₂); 7.42 (т, 1H, H-4, C₆H₃-Cl₂, $J = 8.0$); 7.55 (м, 2H, H-3,3' C₆H₃-Cl₂). Найдено, %: C 63.74; H 4.70; N 7.93; Cl 20.08. $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O$. Вычислено, %: C 63.52; H 4.49; N 7.80; Cl 19.74.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(3,5-диметилфенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (21). Выход 81%, т.пл. 105-107°C, R_f 0.61 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.22 (с, 6H, CH₃); 2.50-2.90 (м, 4H, 3,4-CH₂); 5.06 (с, 2H, OCH₂); 6.73 (уш.с, 2H, H-2,2' C₆H₃); 6.78 (уш.с, 1H, H-4, C₆H₃); 6.94-6.99 (м, 2H) и 7.39-7.44 (м, 2H, C₆H₄); 7.24-7.37 (м, 5H, Ph). Найдено, %: C 78.85; H 6.22; N 7.30. $C_{26}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78.76; H 6.10; N 7.07.

1-Бензил-2-(4-бензилоксифенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (22). Выход 57%, т.пл. 139-140°C, R_f 0.45 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.40-2.50 (м, 1H) и 2.61-2.78 (м, 3H, 3,4-CH₂); 3.95 (д, 1H, NCH₂, $J = 14.9$); 4.50 (д, 1H, NCH₂, $J = 14.9$); 5.10 (с, 2H, OCH₂); 6.93-7.03 (м, 4H), 7.13-7.18 (м, 3H) и 7.27-7.43 (м, 7H, H Ar). Найдено, %: C 78.61; H 5.64; N 7.11. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

2-[4-(2,6-Дихлоробензилокси)фенил]-1-(4-метилфенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (23). Выход 76%, т.пл. 178-180°C, R_f 0.52 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.30 (с, 3H, CH₃); 2.55-2.65 (м, 1H), 2.73-2.83 (м, 2H) и 2.96-3.05 (м, 1H, 3,4-CH₂); 5.22 (с, 2H, OCH₂); 6.97-7.10 (м, 6H) и 7.35-7.45 (м, 5H, H

Ag). Найдено, %: С 66.70; Н 4.58; N 6.12; Cl 15.50. $C_{25}H_{20}N_2O_2Cl_2$. Вычислено, %: С 66.53; Н 4.47; N 6.21; Cl 15.71.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(4-метилфенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (24). Выход 67%, т.пл. 129-130°C, R_f 0.61 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.29 (с, 3H, CH_3); 2.28 (ддд, 1H, $J = 17.0, J = 9.7, J = 5.6$), 2.64 (ддд, 1H, $J = 17.0, J = 9.4, J = 7.7$) и 2.76-2.93 (м, 2H, 3,4- CH_2); 5.18 (с, 2H, OCH_2); 6.91 (тд, 1H, H-4, $C_6H_4-O, J = 7.6, J = 1.0$); 6.98-7.05 (м, 4H, C_6H_4-Me); 7.13 (дд, 1H, H-6, $C_6H_4-C_6H_4-O, J = 8.3, J = 1.0$); 7.31-7.46 (м, 7H, H Ag). Найдено, %: С 78.80; Н 6.05; N 7.18. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

Общая методика получения 5-аминометил-2-пирролидинонов (25-33). К раствору 3 ммоль соответствующего 2-арил-2-пирролидинкарбонитрила **16-24** в 10 мл метиленхлорида прибавляют смесь 0.14 г (0.6 ммоль) $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ и 1.2 г (3 ммоль) полиэтиленгликоля (ПЭГ-400). Смесь перемешивают и постепенно добавляют 0.6 г (15 ммоль) боргидрида натрия при -5-0°C. По окончании перемешивание продолжают при той же температуре в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре. После завершения реакции добавляют 10 мл ледяной воды, реакционную смесь фильтруют и экстрагируют 20 мл метиленхлорида, промывают водой и сушат $CaCl_2$. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH или переводят в соответствующую соль.

5-Аминометил-1,5-дифенил-2-пирролидинон (25). Выход 45%, т.пл. 118-121°C, R_f 0.41 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.08-2.13 (м, 1H), 2.51-2.60 (м, 2H) и 2.63-2.75 (м, 1H, 3,4- CH_2); 3.37 (д, 1H, $J = 13.7$) и 3.72 (д, 1H, $NCH_2, J = 13.7$); 4.80 (ш, 4H, NH_2 и $(COOH)_2$); 7.00-7.05 (м, 2H) и 7.12-7.42 (м, 8H, Ph). Найдено, %: С 64.21; Н 5.53; N 7.55. $C_{17}H_{18}N_2O \cdot (COOH)_2$. Вычислено, %: С 64.04; Н 5.66; N 7.86.

5-Аминометил-1-бензил-5-фенил-2-пирролидинон (26). Выход 40%, т.пл. 226-229°C, R_f 0.57 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.11-2.21 (м, 1H), 2.40-2.55 (м, 1H) и 2.60-2.72 (м, 2H, 3,4- CH_2); 3.31 (д, 1H, $J = 13.6$) и 3.55 (д, 1H, $CH_2NH_2, J = 13.6$); 4.11 (д, 1H, $J = 15.0$) и 4.29 (д, 1H, $CH_2-Ph, J = 15.0$); 7.05-7.24 (м, 10H, H Ag); 8.53 (ш, 3H, $NH_2 + HCl$). Найдено, %: С 68.35; Н 6.41; N 9.03; Cl 11.37. $C_{18}H_{20}N_2O \cdot HCl$. Вычислено, %: С 68.24; Н 6.68; N 8.84; Cl 11.19.

5-Аминометил-5-(4-изопропоксифенил)-1-фенил-2-пирролидинон (27). Выход 35%, т.пл. 177-180°C, R_f 0.49 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.32 (д, 6H, $CH_3, J = 6.0$); 2.10-2.20 (м, 1H) и 2.47-2.72 (м, 3H, 3,4- CH_2); 3.35 (д, 1H, $J = 13.7$) и 3.72 (д, 1H, $NCH_2, J = 13.7$); 4.57 (сп, 1H, $OCH, J = 6.0$); 6.09 (ш, 4H, $NH_2 + (COOH)_2$); 6.81-6.87 (м, 2H), 6.98-7.04 (м, 2H) и 7.13-7.27 (м, 5H, H Ag). Найдено, %: С 66.23; Н 6.72; N 7.55; Cl 9.53. $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 66.56; Н 6.98; N 7.76; Cl 9.82.

5-Аминометил-1-(3,5-диметилфенил)-5-(4-изопропоксифенил)-2-пирролидинон (28). Выход 62%, т.пл. 179-181°C, R_f 0.48 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.20 (ш, 2H, NH_2); 1.31 (д, 6H, $CH_3, J = 6.0$); 2.08-2.19 (м, 1H, CH_2);

2.21 (с, 6H, CH₃-Ar); 2.58-2.69 (м, 1H, CH₂); 2.96-3.06 (м, 1H, CH₂); 3.10-3.20 (м, 1H, CH₂); 4.43 (ш, 1H, NCH₂); 4.56 (сп., 1H, CH, $J = 6.0$); 5.31 (ш, 1H, NCH₂); 6.47 (уш.с, 1H, H-2,2' C₆H₃); 6.80 (уш.с, 1H, H-4, C₆H₃); 6.78-6.83 (м, 2H) и 7.10-7.15 (м, 2H, C₆H₄). Найдено, %: C 74.69; H 8.25; N 7.80. C₂₂H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 74.97; H 8.01; N 7.95.

5-Аминометил-1-(3,5-диметилфенил)-5-(2,6-дихлорофенил)-2-пирролидинон (29). Выход 30%, т.пл. 211-213°C, R_f 0.40 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.17 (с, 2.4H) и 2.21 (с, 3.6H, CH₃); 2.47-2.94 (м, 4H, 3,4-CH₂); 3.38 (д, 0.4H, $J = 13.2$) и 3.69 (д, 0.6H, NCH₂, $J = 13.6$); 3.76 (д, 0.4H, $J = 13.2$) и 4.20 (д, 0.6H, NCH₂, $J = 13.6$); 6.60 (с, 0.8H) и 6.68 (с, 1.2H, H-2,2' C₆H₃-Me₂); 6.79 (с, 0.4H) и 6.81 (с, 0.6H, H-4, C₆H₃-Me₂); 7.23-7.52 (м, 3H, C₆H₃-Cl₂); 8.83 (ш, 3H, NH₂+HCl). Найдено, %: C 57.15; H 4.93; N 7.13; Cl 26.84. C₁₉H₂₀Cl₂N₂O · HCl. Вычислено, %: C 57.09; H 5.29; N 7.01; Cl 26.61.

5-Аминометил-5-(4-бензилоксифенил)-1-(3,5-диметилфенил)-2-пирролидинон (30). Выход 70%, т.пл. 197-199°C, R_f 0.69 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.19 (ш, 2H, NH₂); 2.19 (с, 6H, CH₃); 2.10 (ддд, 1H, $J = 13.3$, $J = 7.9$, $J = 3.7$), 2.50-2.62 (м, 1H) и 3.00-3.22 (м, 2H, 3,4-CH₂); 4.21 (ш, 1H) и 5.27 (ш, 1H, NCH₂); 5.05 (с, 2H, OCH₂); 6.48 (д, 2H, H-2,2', C₆H₃-Me₂, $J = 1.2$); 6.78 (т, 1H, H-4, C₆H₃-Me₂, $J = 1.2$); 6.88-6.93 (м, 2H) и 7.12-7.17 (м, 2H, C₆H₄); 7.22-7.39 (м, 5H, Ph). Найдено, %: C 78.11; H 6.85; N 7.13. C₂₆H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 77.97; H 7.05; N 6.99.

5-Аминометил-1-бензил-5-(4-бензилоксифенил)-2-пирролидинон (31). Выход 35%, т.пл. 177-180°C, R_f 0.40 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.12-2.22 (м, 1H), 2.40-2.50 (м, 1H) и 2.57-2.68 (м, 2H, 3,4-CH₂); 3.24 (д, 1H, NCH₂, $J = 13.7$) и 3.47 (д, 1H, NCH₂, $J = 13.7$); 4.07 (д, 1H, $J = 15.0$) и 4.26 (д, 1H, NCH₂Ph, $J = 15.0$); 5.04 (с, 2H, OCH₂); 6.78-6.83 (м, 2H), 7.03-7.12 (м, 7H) и 7.25-7.41 (м, 5H, H Ar); 8.50 (уш.с, 3H, NH₂+HCl). Найдено, %: C 70.75; H 6.33; N 6.71; Cl 8.59. C₂₅H₂₆N₂O₂ · HCl. Вычислено, %: C 70.99; H 6.43; N 6.62; Cl 8.38.

5-Аминометил-5-[4-(2,6-дихлоробензилокси)фенил]-1-(4-метилфенил)-2-пирролидинон (32). Выход 28%, т.пл. 193-194°C, R_f 0.47 (б). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆/CCl₄ + CF₃COOD), δ , м.д.: 1.79-1.96 (м, 3H) и 2.36-2.52 (м, 1H, 3,4-CH₂); 2.15 (с, 3H, CH₃); 3.54 (ш, 1H) и 3.88 (ш, 1H, NH₂); 3.73 (уш.с, 2H, NCH₂); 5.16 (с, 2H, OCH₂); 6.30-6.36 (м, 2H), 6.81-6.90 (м, 4H) и 6.99-7.05 (м, 2H, C₆H₄); 7.27-7.39 (м, 3H, C₆H₃). Найдено, %: C 59.32; H 4.68; N 5.25; Cl 13.31. C₂₅H₂₄N₂O₂Cl₂ · (COOH)₂. Вычислено, %: C 59.46; H 4.80; N 5.14; Cl 13.00.

5-Аминометил-5-(2-бензилоксифенил)-1-(4-метилфенил)-2-пирролидинон (33). Выход 27%, т.пл. 168-169°C, R_f 0.51 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.03-2.15 (м, 1H) и 2.42-2.64 (м, 3H, 3,4-CH₂); 2.27 (с, 3H, CH₃); 3.30 (д, 1H, $J = 13.2$) и 3.69 (д, 1H, NCH₂, $J = 13.2$); 5.20 (д, 1H, $J = 11.9$) и 5.24 (д, 1H, OCH₂, $J = 11.9$); 6.78-6.86 (м, 3H), 6.96-7.02 (м, 3H), 7.10 (уш.д, 1H, $J = 8.2$), 7.22-7.28 (м, 1H) 7.32-7.47 (м, 5H, H Ar); 8.61 (ш, 3H, NH₂+HCl). Найдено, %: C 70.69; H 6.18; N 6.40; Cl 8.25. C₂₅H₂₆N₂O₂ · HCl. Вычислено, %: C 70.99; H 6.43; N 6.62; Cl 8.38.

**ՏԵԳԱԿԱՎԱԾ ՊԻՐՈԼԻԴԻՆԿԱՐԲՈՆՆԻՏՐԻԼՆԵՐՈՒՄ ՆԻՏՐԻԼ ԽՄԵՐ
ՄԵՏԱԳԱԿՈՄՊԼԵՔՍՅՈՒՆ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄԸ**

**Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Մ. Վ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Գ. Կ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Վ. Ե. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա. Ն. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Մշակվել է տեղակարգած պիրոլիդինկարբոնիտրիլներում նիտրիլ խմբի ընտրողական վերականգնման եղանակ: Այս առումով առաջարկվում է նոր մետաղակոմպլեքսային վերականգնող համակարգ՝ նատրիումի բորհիդրիդ-պոլիէթիլենգլիկոլ- CoCl_2 մեթիլեն-քլորիդում՝ վերականգնվող միացություն CoCl_2 -պոլիէթիլենգլիկոլ (ՊԵԳ-400)- NaBH_4 -1:0.2:1:5 հարաբերությամբ: Այսպիսի համակարգը կարող է կիրառվել նիտրիլ խմբերի ընտրողական վերականգնման համար: Տվյալ եղանակի առավելությունը կայանում է աղի և NaBH_4 -ի քիչ քանակների օգտագործման մեջ:

**METAL-COMPLEX REDUCTION OF NITRILE GROUP IN SUBSTITUTED
PYRROLIDINECARBONITRILES**

**S. P. GASPARYAN, M. V. ALEXANYAN, G. K. HARUTYUNYAN,
V. E. HOVHANNESYAN, A. H. MARTIROSYAN and H. A. PANOSYAN**

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

ZA selective method for reduction of a nitrile group in substituted pyrrolidinecarbonitriles was developed. A new metal-complex reduction system is offered: sodium borohydride/polyethylene glycol/ CoCl_2 in methylene chloride in ratio of reduced compound/ CoCl_2 /polyethylene glycol (PEG-400)/ NaBH_4 – 1/0.2/1/5. This new offered selective reduction system can be used for reduction of nitrile groups only. The advantage of this method is in employment of small quantities of salt and NaBH_4 .

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Satoh T., Suzuki S., Suzuki Y., Miyaji Y., Imai Z. // Tetrahedron Lett., 1969, v. 10, №52, p. 4555.
- [2] Nose A., Kudo T. // Chem.Pharm. Bull., 1981, v. 29, №4, p. 1159.
- [3] Satoh T., Nanba K., Suzuki S. // Chem. Pharm. Bull., 1971, v. 19, №4, p. 817.
- [4] Nishiki M., Miyataka H., Niino Y., Mitsuo N., Satoh T. // Tetrahedron Lett., 1982, v. 23, №2, p. 193.
- [5] Shinichi I., Yoshiki S., Koichi I. // Synthesis, 1988, №12, p. 995.
- [6] Akabori S., Takanoshi Y. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1991, №2, p. 479.
- [7] Ipaktschi J. // Chem. Ber., 1984, v. 117, №2, p. 856.
- [8] Osby J. O., Ganem B. // Tetrahedron Lett., 1985, v. 26, №52, p. 6413.
- [9] Singh A., Yoder R.A., Shen Bo, Johnston J.N. // J. Am. Chem. Soc., 2007, v. 129, №12, p. 3466.
- [10] Suzuki N., Kaneko Y., Tsukanaka T., Nomoto T., Ayaguchi Y., Izawa Y. // Tetrahedron, 1985, v. 41, №12, p. 2387.
- [11] Мартirosян А.О., Оганесян В.Е., Гаспарян С.П., Мамян С.С., Казарян Р. К., Мадакян В.Н. // ХГС, 2006, №2, т. 42, с. 205.
- [12] Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартirosян В.В., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Мартirosян А.О. // Хим.-фарм. ж., 2012, №6, т. 46, с. 67.

**СИНТЕЗ РЯДА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(2-БРОМАЦЕТИЛ)-(5H)-
ФУРАН-2-ОНОВ И ИХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Լ. Խ. ԳԱԼՏՅԱՆ^ա, Կ. Տ. ԱՎԵՏԻՏՅԱՆ^ա, Վ. Տ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ^ա,
Յ. Գ. ԱԼԵԲՅԱՆ^բ և Վ. Օ. ԿՈՍՏՅԱՆ^բ**

^աԵրևանский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1
E-mail: galstyan_l@ysu.am

^б Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 20 III 2014

На базе функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов синтезирован ряд четвертичных аммониевых солей и изучена их ингибирующая активность по отношению к ацетил- и бутирилхолинэстеразам (АХЭ и БУХЭ). Установлено, что все испытываемые соединения проявляют ингибирующие свойства как по отношению к АХЭ, так и к БУХЭ.

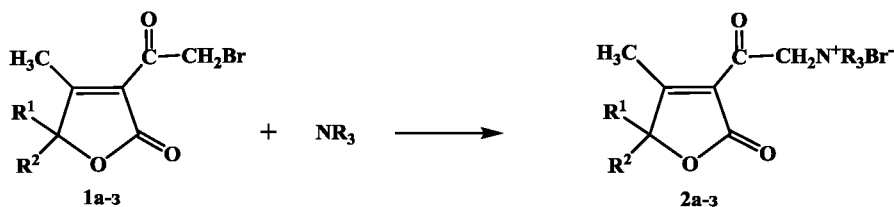
Табл. 1, библиограф. ссылки 4.

Известно, что высокая активность холинэстераз, приводящая к гидролизу ацетилхолина, а следовательно, и к его дефициту, является основной причиной болезни Альцгеймера [1]. В связи с этим синтез соединений, обладающих ингибирующими свойствами относительно ацетилхолинэстеразы, является важной задачей.

Известно также, что соединения, содержащие в молекуле фурановое кольцо, обладают широким спектром биологической активности, в том числе антихолинэстеразной [2].

С целью получения новых соединений, обладающих антихолинэстеразной активностью, на базе функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов **1а-з** нами осуществлен синтез ряда четвертичных аммониевых солей **2а-з**. В качестве аминов использованы пиридин,

2,3-, 2,6-лутидины и диметиламиноэтанол. Реакцию проводили в сухом ацетоне при соотношении амин:лактон 1.2:1.



$\text{R}^1\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{10}$, $\text{NR}_3 = 2,3\text{-лутидин (2a)}$; $\text{R}^1\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{10}$, $\text{NR}_3 = 2,6\text{-лутидин (2б)}$;

$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{NR}_3 = 2,3\text{-лутидин (2в)}$; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{NR}_3 = 2,6\text{-лутидин (2г)}$;

$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{NR}_3 = \text{пиридин (2д)}$; $\text{R}^1\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{10}$, $\text{NR}_3 = \text{пиридин (2е)}$;

$\text{R}^1\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{10}$, $\text{NR}_3 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH (2ж)}$; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{NR}_3 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH (2з)}$.

Строение полученных соединений **2а-з** подтверждено данными ИК- и ЯМР ^1H спектров, чистота проверена методом ТСХ, состав — элементным анализом.

Исходные бромацетилфураноны **1а-з** синтезированы ранее разработанным нами методом [3].

Изучена ингибирующая активность синтезированных солей **2а-з** по отношению к ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе, выделенных и очищенных соответственно из эритроцитов и плазмы крови человека. Активность холинэстераз измеряли по модифицированному методу, описанному в [4]. Количественная оценка ингибирующих свойств проведена с помощью значений IC_{50} (концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза) (табл.).

Таблица

Данные исследования антихолинэстеразной активности четвертичных аммониевых солей 4,5,5-замещенных 3-(2-бромацетил)-(5Н)-фуран-2-онов (2а-з)

Соединение	IC_{50} , мМ АХЭ (А)	IC_{50} , мМ БуХЭ (Б)	Б/А
2а	0.0027	0.1	37.04
2б	0.0033	0.016	4.85
2в	0.012	0.14	11.67
2г	0.03	0.109	3.63
2д	0.06	0.135	2.25
2е	0.079	0.15	1.89
2ж	0.092	0.022	0.24
2з	0.17	0.37	2.18

Как видно из приведенных в таблице данных, все испытываемые соединения проявляют ингибирующие свойства как по отношению к АХЭ,

так и БуХЭ. Из данных таблицы также следует, что большую активность по отношению к АХЭ независимо от заместителей в 5-ом положении лактонного кольца проявляют соединения, содержащие в аминном остатке солей **2а-з** гетероциклические структурные единицы. Такая же картина наблюдается по отношению к БуХЭ, за исключением соединения **2ж**, содержащего в аминном остатке алкиламинную структурную единицу. Его активность от 4 до 13 раз превосходит активность остальных соединений, что влияет на специфичность по отношению к энзимам. В таблице эта специфичность обозначена как соотношение В/А, где А и В являются значениями IC_{50} данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно. Из испытуемых соединений только **2ж** проявляет слабую специфичность по отношению к БуХЭ, в то время как остальные вещества от 1.8 до 37 раз специфичны по отношению к АХЭ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Nicollet Avatar 330 – FI-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H получены на спектрометре "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в DMSO- d_6 . Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проведен на пластинках "Silufol UV-254", элюент – ДМСО-вода (2:1), проявление – парами йода.

Общий метод синтеза четвертичных аммониевых солей 4,5,5-замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов (2а-з). К раствору 0.0024 моля амина в 4 мл сухого ацетона прибавляют 0.002 моля соответствующего 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-она (**1а-з**) в 4 мл сухого ацетона. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре в течение 48 ч (или нагревают при 40°C 2 ч¹). Из образовавшегося маслообразного вещества растворитель декантируют (или образовавшийся осадок отфильтровывают², остаток многократно протирают сухим эфиром и переосаждают из смеси ацетон-эфир или этанол-эфир в соотношении 1:3.

2,3-Диметил-1-(2-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтил)пиридиний бромид (2а). Выход 63%, т.пл. 106-108°C, R_f 0.30. Найдено, %: Br 19.98. $C_{19}H_{24}NO_3Br$. Вычислено, %: Br 20.27. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3450-3260 (N^+Br^-), 1743 ($C=O$ эф.), 1670 ($C=O$ кет.), 1612 ($C=N$), 1580 ($C=C$ лакт.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.43-1.80 (м, 10H, $(CH_2)_5$); 1.82 (с, 3H, $CH_3-C=C$), 2.34 (с, 3H, $CH_3-C=C$, лутид.), 2.91 (с, 3H, $CH_3-C=N$), 4.97 (к, 2H, $CH_2-C=O$), 7.97-8.95 (м, 3H, лутид.).

2,6-Диметил-1-(2-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтил)пиридиний бромид (2б). Выход 79%, т.пл. 74-76°C, R_f 0.32. Найдено, %: Br 20.01. $C_{19}H_{24}NO_3Br$. Вычислено, %: Br 20.27. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3500-3270 (N^+Br^-), 1749 ($C=O$ эф.), 1637 ($C=O$ кет.), 1620 ($C=N$), 1590 ($C=C$

¹ соединения **2а**, **2б**.

² соединения **2д**, **2е**, **2з**.

лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.47-1.75 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.80 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 2.90 (с, 6H, $\text{CH}_3\text{-C-N}=\text{C-CH}_3$), 4.80 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.27-9.01 (м, 3H, лутид.).

2,3-Диметил-1-(2-оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этил)пиридиний бромид (2в). Выход 67%, т.пл. 108-110°C, R_f 0.31. Найдено, %: Br 22.14. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 22.56. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3440-3270 (N^+Br^-), 1755 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1660 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1575 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.03 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$); 1.81 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 2.34 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$, лутид.), 2.91 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N}$), 5.21 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 7.81-8.87 (м, 3H, лутид.).

2,6-Диметил-1-(2-оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этил)пиридиний бромид (2г). Выход 81%, т.пл. 77-79°C, R_f 0.30. Найдено, %: Br 22.31. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 22.56. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500-3250 (N^+Br^-), 1740 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1650 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1625 ($\text{C}=\text{N}$), 1595 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.04 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.26 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$); 1.82 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 2.91 (с, 6H, $\text{CH}_3\text{-C-N}=\text{C-CH}_3$), 4.97 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.23-9.00 (м, 3H, лутид.).

1-(2-Оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этил)пиридиний бромид (2д). Выход 75%, т.пл. 107-109°C, R_f 0.33. Найдено, %: Br 24.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 24.50. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3435-3270 (N^+Br^-), 1750 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1690 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1638 ($\text{C}=\text{N}$), 1625 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.03 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$); 1.80 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 5.22 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.22-9.06 (м, 5H, пирид.).

1-(2-(4-Метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтил)пиридиний бромид (2е). Выход 73%, т.пл. 194-196°C, R_f 0.33. Найдено, %: Br 21.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 21.82. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3430-3280 (N^+Br^-), 1753 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1697 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1636 ($\text{C}=\text{N}$), 1630 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.49-1.80 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.81 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 5.20 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.20-9.00 (м, 5H, пирид.).

N-(2-Гидроксиэтил)-N,N-диметил-2-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтанаммоний бромид (2ж). Выход 55%, т.пл. 93-95°C, R_f 0.35. Найдено, %: Br 21.12. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Br}$. Вычислено, %: Br 21.24. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3600-3500 (ОН), 3400-3250 (N^+Br^-), 1750 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1640 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.44-1.79 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.82 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 3.30 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 3.43 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.97 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.65 (ш.с, 1H, ОН).

N-(2-Гидроксиэтил)-N,N-диметил-2-оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этанаммоний бромид (2з). Выход 60%, т.пл. 138-140°C, R_f 0.31. Найдено, %: Br 23.46. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{Br}$. Вычислено, %: Br 23.77. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500-3400 (ОН), 3400-3250 (N^+Br^-), 1755 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1630 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.06 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$); 1.29 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$), 3.28 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 3.38 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.90 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.63 (ш.с, 1H, ОН).

ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 3-(2-ԲՐՈՄԱՑԵՏԻԼ)-(5H)-ՖՈՒՐԱՆ-2-ՈՆՆԵՐԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ՉՈՐՐՈՐԴԱՑԻՆ ԱՂԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՆՈՒԽՆԵՍԹԵՐԱԶԱՑԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Լ. Խ. ԳԱԼՍՅԱՆ, Կ. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Զ. Դ. ՆԱԼԵԲՅԱՆ և Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ**

Ֆունկցիոնալ տեղակալված 3-(2-բրոմացետիլ)-(5H)-ֆուրան-2-ոնների բազայի վրա սինթեզվել են մի շարք չորրորդային ամոնիումային աղեր: Ուսումնասիրվել է վերջիններիս Հակախոլինէսթերազային ակտիվությունը մարդու էրիտրոցիտայինացետիլխոլինէսթերազայի (ԱՆԷ) և պլազմայի բուտիրիլխոլինէսթերազայի (ԲՈՆԷ) հանդեպ: Սինթեզված բոլոր միացությունների համար որոշվել են IC₅₀ արժեքները: Համաձայն ստացված արդյունքների՝ սինթեզված բոլոր միացությունները ցուցաբերում են Հակախոլինէսթերազային ակտիվություն ինչպես ԱՆԷ-ի, այնպես էլ ԲՈՆԷ-ի հանդեպ և հիմնականում ԱՆԷ-ընտրողական ինհիբիտորներ են:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE PROPERTIES OF A NUMBER OF QUATERNARY AMMONIUM SALTS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 3-(2-BROMOACETYL)-(5H)-FURAN-2-ONES

**L. Kh. GALSTYAN^a, K. S. AVETISYAN^a, V. S. HARUTYUNYAN^a,
Z. G. HALEBYAN^b and V. O. TOPUZYAN^b**

^aYerevan State University

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

E-mail: galstyan_l@ysu.am

^bThe Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

The synthesis of a number of quaternary salts 1-(2-oxo-2-(4,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)ethyl)-, 1-(2-(4-methyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-yl)-2-oxoethyl)pyridinium bromides and N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-2-oxo-2-(4,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)ethanaminium and -2-(4-methyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-yl)-2-oxoethanaminium bromides, on the basis of 3-(2-bromoacetyl)-(5H)-furan-2-ones was carried out. The anticholinesterase properties of these compounds towards human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) were studied. For all synthesized compounds the values of IC₅₀ were determined. According to the obtained data, all synthesized compounds showed anticholinesterase activity towards both AChE and BuChE, and they are mainly AChE-specific inhibitors.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gauthier S., Gelinas I., Gauthier L. // Int. Psychogeriatr., 1997, v. 9, p. 163.
- [2] Carolan C.G., Dillon G.P., Gaynor J.M., Reidy S., Ryber S.A., Khau D., Marguez J.F., Gilmer J.F. // J.Med.Chem., 2008, v. 51, №20, p. 6400.
- [3] Аветисян К.С., Галстян Л.Х. // ЖОрХ, 2013, т. 49, вып. 6, с. 949.
- [4] Elman G.L., Coutney K.D., Andres V.Ir., Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИДРОАЛЮМИНИРОВАНИЯ– БРОМИРОВАНИЯ АЛКИН-1,4-ДИОЛОВ

О. А. ГАРИБЯН^а, Г. М. МАКАРЯН^а, М. Р. ОГАННИСЯН^а, Ф. С. КИНОЯН^а,
Д. А. МКРТЧЯН^б и Ж. А. ЧОБАНИЯН^а

^аНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: hgaribyan@mail.ru

^бНациональный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 76
E-mail: mkrtchyanda@mail.ru

Поступило 10 IV 2014

Исследованием гидроалюминирования-бромирования ацетиленовых 1,4-диолов различного строения показано, что с возрастанием числа заместителей у группы С-ОН увеличивается количество β-бромзамещенного по отношению к указанной группе. В случае симметричных вторичных 1,4-диолов реакция приводит к смеси стереоизомерных бромалкендиолов в соотношении 1:1, а в случае фенильных заместителей реакция не только регио-, но и стереоселективна, причем образуется бромалкендиол с атомом брома в β-положении к фенильной группе. Разложение алюминийорганического комплекса, полученного из 1,4-бутиндиола, трехкратным избытком пиридинийдибромиды и обработка реакционной смеси 15% раствором NaOH приводит к образованию 2,2-дибром-2-(2-оксиранил)этанола.

Табл. 2, библиогр. ссылки 6.

Одним из наиболее широко используемых методов функционализации ацетиленовых соединений является восстановление тройной связи алюмогидридом лития с последующим электрофильным галогенированием промежуточных комплексов. В литературе имеются многочисленные примеры использования реакции гидроалюминирования-йодирования для построения трехзамещенной двойной связи, однако очень мало примеров использования реакции гидроалюминирования-бромирования с этой же целью.

Г. Цвейфель и В. Льюис в 1978 г. обнаружили, что обработка пиридинийдибромидом (α -силилалкенил)аланов, полученных при гидроалюминировании (алк-1-инил)-силанов диизобутилалюмогидридом в эфире, протекает регио- и стереоспецифично, приводя к образованию (*Z*)-1-бром-1-алкенилсиланов [1]. Этот метод ранее нами был использован при гидроалюминировании-бромировании пропаргиловых и ениновых спиртов [2,3], а также была исследована реакция гидроалюминирования-йодирования алк-2-ин-1,4-диолов [4].

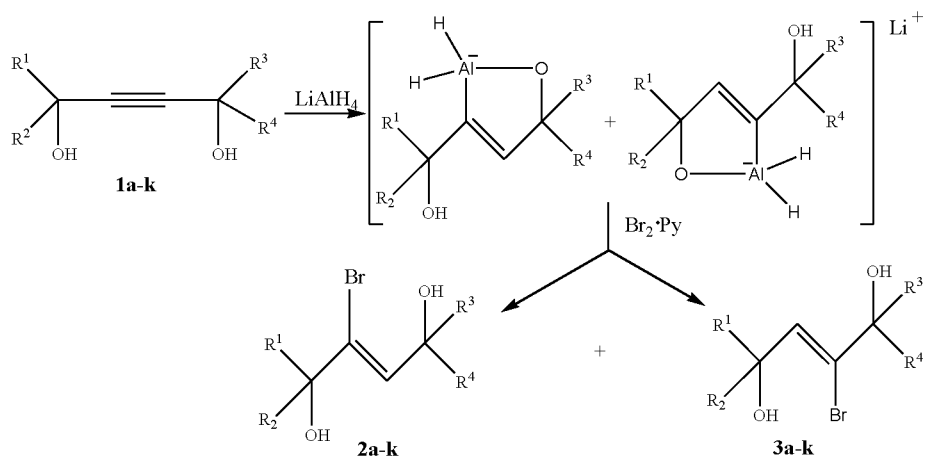
В настоящей работе изучены стерео- и региохимические аспекты реакции гидроалюминирования-бромирования ацетиленовых 1,4-диолов **1а-к**. Гидроалюминирование последних проведено в основном при комнатной температуре в смеси растворителей эфир-ТГФ (только в случае **1е** – в эфире) при соотношении субстрат-алюмогидрид лития 1:4 (табл. 1).

Таблица 1

**Условия реакции гидроалюминирования-бромирования
алкин-1,4-диолов (1а-к)**

Исходное соединение	Растворитель	Температура гидроалюминирования, °С	Время гидроалюминирования, ч	Соотношение исходное соединение: LiAlH ₄
1а	эфир – ТГФ, 2:1	39-40	7	1:4
1б	эфир – ТГФ, 1:2	21-24	2	1: 4
1в	эфир – ТГФ, 1:2	22-23	2.5	1: 4
1г	эфир – ТГФ, 1:2	22-25	2.5	1: 4
1д	эфир – ТГФ, 1:2	22-25	2	1: 4
1е	эфир	23-25	2	1: 4
1ж	эфир – ТГФ, 1:2	23-25	2	1: 4
1з	эфир – ТГФ, 1:5	33-35	4	1: 4
1и	эфир – ТГФ, 1:2	22-24	2	1: 4
1к	эфир – ТГФ, 1:2	22-24	2	1: 4

С целью выяснения влияния характера электрофила на ход реакции в качестве демедалирующего агента выбран пиридиниевый комплекс брома – пиридинийдибромид. Показано, что при гидроалюминировании алк-2-ин-1,4-диолов **1а-к** алюмогидридом лития и бромировании полученного алюминийорганического комплекса эквимольным количеством пиридинийдибромиды получается смесь бромалкен-1,4-диолов **2а-к** и **3а-к** (табл. 2). Нужно отметить, что соотношение последних практически не отличается от соотношения йодалкен-1,4-диолов, полученных в результате гидроалюминирования-йодирования тех же алкин-1,4-диолов. По данным ИК- и ЯМР ¹Н спектров, образуется смесь региоизомерных бромалкендиолов с *Z*-конфигурацией двойной связи.



$R^1=R^2=R^3=R^4=H$ (**a**); $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=CH_3$ (**б**); $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=C_2H_5$ (**в**); $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=C_3H_7$ (**г**); $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=C_6H_5$ (**д**); $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4=C_2H_5$ (**е**); $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$, $R^4=C_3H_7$ (**ж**); $R^1=CH_3$, $R^2=C_2H_5$, $R^3=R^4=H$ (**з**); $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4=C_3H_7$ (**и**); $R^1=R^3=H$, $R^2=C_6H_5$, $R^4=C_2H_5$ (**к**).

Полученные при гидроалюминировании-бромировании алк-2-ин-1,4-диолов результаты подтвердили эмпирическое правило, выведенное нами при гидроалюминировании-йодировании тех же диолов, а именно, чем больше заместителей у группы С-ОН в исходном диоле, тем больше доля образовавшегося соединения, в котором атом брома находится у β -углеродного атома по отношению к указанной группе.

Таблица 2

Состав и соотношение продуктов реакции гидроалюминирования-бромирования ацетиленовых 1,4-диолов (1а-к)

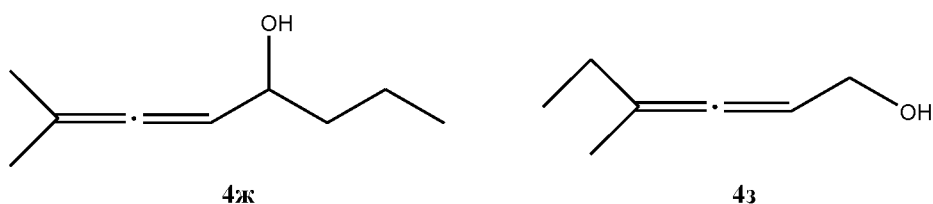
Исходное соединение	Соотношение продуктов, %	
	2	3
1а	100	—
1б	34	66
1в	27	73
1г	31	69
1д	100	—
1е	100	—
1ж	30	70
1з	30	70
1и	100	—
1к	100	—

Исходя из вышеизложенного, при гидроалюминировании-бромировании симметричных вторичных алкин-1,4-диолов (**1е, и**) можно было ожидать образования одного региоизомерного бромалкендиола. Однако

выяснилось, что реакция протекает региоспецифично, но нестереоселективно. Данные ЯМР ^1H спектров свидетельствуют об образовании смеси *E*- и *Z*-стереоизомерных 2-бром-2-алкен-1,4-диолов (**2е, и**) с соотношением ~1:1. Винильные протоны *E*-изомера обнаружены при 6.73 (**2е**) и 5.82 м.д. (**2и**), а *Z*-изомера – при 6.79 и 5.88 м.д., соответственно.

Интересно, что при гидроалюминировании-бромировании первичного диола – бут-2-ин-1,4-диола (**1а**), образуется только один стереоизомер 2-бромбут-2-ен-1,4-диол (**2а**) с *Z*-конфигурацией двойной связи.

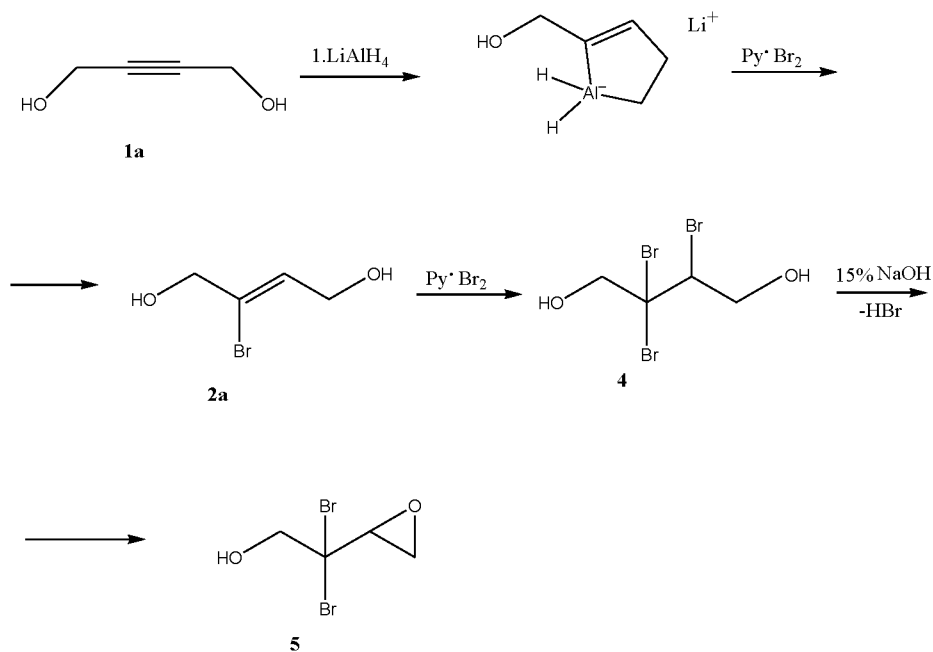
Если в ацетиленовом 1,4-диоле по соседству с тройной связью находится третичная гидроксильная группа (**1ж, з**), то гидроалюминирование-бромирование приводит к образованию наряду с соответствующими йодаккендиолами **2ж,з** и **3ж,з** алленовых спиртов **4 ж** и **з**.



Как видно из табл. 2, гидроалюминирование-бромирование алкин-диолов, содержащих в качестве заместителя фенильную группу (**2д, к**), протекает регио- и стереоселективно. В этом случае образуются исключительно соответствующие *Z*-2-бром-2-алкен-1,4-диолы **2д, к**, т.е. атом брома присоединяется к *sp*-гибридизованному атому углерода в α -положении к фенильной группе. По данным спектров ЯМР ^1H , чистота полученных йодаккендиолов **2д, к** составляет ~97%. Такая региоселективность является следствием легкости атаки гидрид-иона по *sp*-гибридизованному атому углерода тройной связи в γ -положении фенилпропинильной группы.

Нужно отметить, что во всех исследованных примерах соотношение алкин-1,4-диолпиридинийдибромид составляет 1:1. Однако мы зафиксировали резкое отличие результатов при применении трехкратного избытка пиридинийдибромид при разложении промежуточного алюминийорганического комплекса, что более подробно изучено на примере бут-2-ин-1,4-диола (**1а**). При гидроалюминировании последнего и расщеплении промежуточного алюминийорганического комплекса трехкратным количеством пиридинийдибромид вместо ожидаемого 2-бромбут-2-ен-1,4-диола (**2а**) получается 2,2-дибром-2-(2-оксиранил)этанол (**5**).

В ранее опубликованном сообщении нами было высказано предположение относительно механизма реакции [5]. Проведенные исследования показали, что реакция протекает в несколько стадий.



Для выяснения истинного механизма реакции промежуточный алюминиорганический комплекс разлагали эквимольным количеством пиридинийдибромидом и выделяли (Z)-2-бромбут-2-ен-1,4-диол (**2a**). Показано, что реакция 2-бромбут-2-ен-1,4-диола (**2a**) с пиридинийдибромидом приводит к образованию продукта присоединения брома по двойной связи – 2,2,3-трибромбутан-1,4-диола (**4**). При взаимодействии последнего с 15% водным раствором едкого натра при комнатной температуре отщепляется одна молекула бромоводорода с замыканием эпоксидного кольца, вследствие чего образуется 2,2-дибром-2-(2-оксиранил)этанол (**5**).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре "VarianMercury-300 VX" с рабочими частотами 300.077 и 75.462 МГц, соответственно, в CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, $\text{DMSO}-d_6/\text{CDCl}_3$, $\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$. Химические сдвиги приведены относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры записаны на приборе "Specord 75IR" в тонком слое. Ход реакции контролирован методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254" в системе гексан–эфир, проявитель – пары йода и раствор KMnO_4 .

Использован коммерческий бут-2-ин-1,4-диол (**1a**) фирмы "Sigma-Aldrich". Гепт-2-ин-1,4-диол (**1g**) синтезирован по известной методике [6]. Синтез диолов **1б**, **в**, **д**, **е**, **ж**, **и**, **к** приведен в [4].

Гидроалюминирование-бromирование алкин-1,4-диолов 1а-к. К смеси 0.116 моля алюмогидрида лития в абсолютном эфире и/или ТГФ при 256

0÷-5°C в атмосфере азота прибавляют по каплям раствор алкин-1,4-диола **1** в абсолютном эфире или ТГФ. Смесь перемешивают 2-7 ч (табл. 2), затем при 0÷-5°C прибавляют 11.3 мл (10.2 г, 0.029 моля) абсолютного этилацетата. Через 1 ч при 0÷-5°C прибавляют по каплям раствор пиридиндибромиды в 5.8 мл ТГФ, приготовленный из 0.04 моля пиридина и 0.029 моля брома. Реакционную смесь перемешивают 15 мин при 0÷-5°C, прибавляют 4.42 мл воды, 4.42 мл 15% водного раствора едкого натра и 13.26 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, продукты реакции экстрагируют эфиром. Экстракт промывают разбавленным раствором соляной кислоты, насыщенным раствором соды, рассолом и высушивают сернокислым магнием. После удаления растворителей осадок очищают колоночной хроматографией (гексан-эфир, 1:2).

2-Бромбут-2-ен-1,4-диол (2а). Выход 1.1 г (22.65%). R_f 0.45 (эфир-гексан, 5:1). Найдено, %: С 28.85; Н 4.09; Вг 47.00. $C_4H_7BrO_2$. Вычислено, %: С 28.74; Н 4.19; Вг 47.90. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 550 (C-Br); 1070 (C-O); 1630 (HC=CBg); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$, 1:3), (δ , м.д., Гц): 4.02 (2H, к, H 1 , $^4J = ^5J$ 1.6); 4.08 (2H, дт, H 4 , $^3J = 5.6$, $^5J = 1.6$); 4.58 (2H, уш. с, C 1 -ОН, C 4 -ОН); 6.17 (1H, тт, H 3 , 3J 5.6, 4J 1.6).

Смесь (2Z)-3-бромпент-2-ен-1,4-диола (2б) и (2Z)-2-бромпент-2-ен-1,4-диола (3б). Выход 1.65 г (31.50%). R_f 0.54 (эфир-гексан, 6:1). Найдено, %: С 33.80; Н 5.08; Вг 43.80. $C_5H_9BrO_2$. Вычислено, %: С 33.14; Н 4.97; Вг 44.19. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 560 (C-Br); 960 (CH=); 1100, 1060 (C-O-); 1625 (HC=CBg); 3250-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$, 1:3), (δ , м.д., Гц): 1.27 (3H, д, H 5 , $J = 6.5$); 2.93 (2H, уш. с, C 1 -ОН, C 4 -ОН); 3.52 (2H, д, H 1 , J 7, **2б**); 3.78 (1H, к, H 4 , J 6.5, **3б**); 3.90 (2H, H 1 , с, **3б**); 4.25 (1H, м, H 4 , $J = 6.5$, **3б**); 5.95 (1H, д.т, H 2 , $J_1 = 7$, $J_2 = 1.2$, **3б**); 6.13 (1H, т, H 3 , $J = 6.5$, **2б**).

Смесь (2Z)-3-бромгекс-2-ен-1,4-диола (2в) и (2Z)-2-бромгекс-2-ен-1,4-диола (3в). Выход 1.66 г (29.30%). R_f 0.67 (эфир-гексан, 5:1). Найдено, %: С 37.20; Н 6.00; Вг 41.50. $C_6H_{11}BrO_2$. Вычислено, %: С 36.92; Н 5.64; Вг 41.02. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 560 (C-Br); 960 (CH=); 1100, 1060 (C-O-); 1625 (HC=CBg); 3250-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (CDCl $_3$), (δ , м.д., Гц): 0.98 (3H, т, H 6 , $J = 6.0$); 1.40-1.80 (2H, м, H 5); 2.63 (2H, уш. с, C 1 -ОН, C 4 -ОН); 4.15 (2H, д, H 1 , $J = 8.3$, **3в**); 4.22 (2H, с, H 1 , **2в**); 6.09 (1H, д.т, H 3 , $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.0$, **2в**); 6.24 (1H, т, H 2 , $J = 6.0$, **3в**).

Смесь (2Z)-3-бромгепт-2-ен-1,4-диола (2г) и (2Z)-2-бромгепт-2-ен-1,4-диола (3г). Выход 4.19 г (69.06%). R_f 0.40 (эфир-гексан, 8:1). Найдено, %: С 40.65; Н 6.60; Вг 38.90. $C_7H_{13}BrO_2$. Вычислено, %: С 40.19; Н 6.22; Вг 38.28. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 550 (C-Br); 960 (CH=); 1030, 1060 (C-O-); 1630 (HC=CBg); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$, 1:3), (δ , м.д., Гц): 0.92 (3H, т, H 7 , $J = 7.0$); 1.20-1.60 (4H, м, H 5 , H 6); 3.45 (2H, уш. с, C 1 -ОН, C 4 -ОН); 4.05-4.15 (3H, м, H 1 , H 4 , **3г**); 4.23-4.32 (1H, м, H 4 , **2г**); 5.99 (1H, д, H 3 , $J = 7.1$, **3г**); 6.12 (1H, т, H 2 , $J = 7.1$, **2г**).

(2Z)-2-Бром-1-фенилбут-2-ен-1,4-диол (2д). Выход 3.13 г (44.44%). R_f 0.55 (эфир-гексан, 9:1). Найдено, %: С 49.00; Н 4.80; Br 33.02. $C_{10}H_{11}BrO_2$. Вычислено, %: С 49.38; Н 4.53; Br 32.92. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 600 (C-Br); 860 (-CH=); 1100 (C-O-); 690, 740, 1510, 1560, 3040 (монозамещ. бензольное кольцо); 1630 (HC=CBr); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 / CCl_4 , 1:3), (δ , м.д., Гц): 2.66 (2H, уш. с, C¹-ОН, C⁴-ОН); 4.20 (2H, д, H⁴, J = 6.5); 5.17 (1H, с, H¹); 5.45 (1H, т, H³, J = 6.5); 7.41 (5H, м, C₆H₅).

(4E,4Z)-4-Бромокт-4-ен-3,6-диол (2е). Выход 2.49 г (38.46%). R_f 0.58 (эфир-гексан, 5:1). Найдено, %: С 42.80; Н 7.00; Br 36.20. $C_8H_{15}BrO_2$. Вычислено, %: С 43.05; Н 6.73; Br 35.87. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 570 (C-Br); 850 (E-CH=); 960 (Z-CH=); 1080, 1050 (C-O-); 1620 (E-HC=CBr); 1630 (Z-HC=CBr); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), (δ , м.д., Гц): 0.90 (6H, т, H¹, H⁸, J = 7.0); 1.44-1.60 (4H, м, H², H⁷); 3.41 (2H, уш. с, C³-ОН, C⁶-ОН); 3.73 (1H, к, H⁶, J = 7.0); 4.26 (1H, т, H³, J = 7.0); 6.73 (1H, д.д, H⁵, J_1 = 7.5, J_2 = 1.0, Z-изомер); 6.79 (1H, д.д, H⁵, J_1 = 7.5, J_2 = 0.8, E-изомер).

Смесь (3Z)-3-бром-2-метилокт-3-ен-2,5-диола (2ж) и (3Z)-4-бром-2-метилокт-3-ен-2,5-диола (3ж). Выход 3.09 г (45.00%). R_f 0.58 и 0.45 (эфир-гексан, 7:1). Найдено, %: С 46.08; Н 7.33; Br 34.09. $C_9H_{17}BrO_2$. Вычислено, %: С 45.57; Н 7.17; Br 33.75. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 560 (C-Br); 960 (-CH=); 1160 (C-O-); 1620 (HC=CBr); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 / CCl_4 , 1:3), (δ , м.д., Гц): 0.92 (3H, т, H⁸, J = 7.0); 1.30-1.40 (4H, м, H⁶, H⁷); 1.39 (6H, с, H¹, C²-CH₃); 1.95 (2H, уш. с, C²-ОН, C⁵-ОН); 3.92 (1H, м, H⁵, **2ж**); 4.23 (1H, м, H⁵, **3ж**); 6.05 (1H, д, H⁴, J = 7.0, **2ж**); 6.26 (1H, с, H³, **3ж**).

7-Метилокт-5,6-диен-4-ол (4ж*). Выход 0.77 г (18.90%). R_f 0.51 (эфир-гексан, 1:1). Найдено, %: С 77.10; Н 11.37. $C_9H_{16}O$. Вычислено, %: С 77.14; Н 11.43. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 840 (C=C=CH); 1020-1000 (C-O-); 1950 (C=C=C); 3300-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), (δ , м.д., Гц): 0.88 (3H, т, H¹, J = 6.9); 1.32-1.62 (4H, м, H², H³); 1.61 (6H, м, H⁸, C⁷-CH₃); 3.10 (1H, уш. с, ОН); 4.49 (1H, м, H⁴); 5.61 (1H, м, H⁵);

(2Z)-2-Бром-4-метилгекс-2-ен-1,4-диол (2з*). Выход 4.38 г (72.22%). R_f 0.40 (эфир-гексан, 8:1). Найдено, %: С 39.55; Н 6.00; Br 38.50. $C_7H_{13}BrO_2$. Вычислено, %: С 40.19; Н 6.22; Br 38.28. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 550 (C-Br); 960 (-CH=); 1060, 1020 (C-O-); 1630 (HC=CBr); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), (δ , м.д., Гц): .90 (3H, т, H⁶, J = 7.0); 1.31 (3H, с, C⁴-CH₃); 1.65 и 1.88 (2H, к, H⁵, J = 7.0); 5.02 (2H, д, H¹, J = 7.0); 5.18 (2H, уш. с, C¹-ОН, C⁴-ОН); 5.32 (1H, т, H², J = 7.0).

(2Z)-3-Бром-4-метилгекс-2-ен-1,4-диол (3з*). Выход 1.57 г (25.86%). R_f 0.51 (эфир-гексан, 8:1). Найдено, %: 39.80; Н 6.02; Br 38.61. $C_7H_{13}BrO_2$. Вычислено, %: С 40.19; Н 6.22; Br 38.28. $C_7H_{13}BrO_2$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 560 (C-Br); 960 (-CH=); 1100, 1020, 1010 (C-O-); 1610 (HC=CBr); 3200-3500

* Вещества выделены колоночным хроматографированием.

(ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), (δ , м.д., Гц): 0.88 (3H, т, H^6 , $J = 7.0$); 1.30 (3H, с, $\text{C}^4\text{-CH}_3$); 1.55 и 1.78 (2H, к, H^5 , $J = 7.0$); 3.24 (1H, уш. с, $\text{C}^4\text{-ОН}$); 4.07 (2H, с, H^4); 5.34 (1H, т, $\text{C}^1\text{-ОН}$, $J = 7.0$); 6.28 (1H, с, H^3).

4-Метилгекса-2,3-диен-1-ол (4з*). Выход 0.72 г (22.10%). R_f 0.48 (эфир-гексан, 1:1). Найдено, %: С 74.92; Н 10.66. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$. Вычислено, %: С 75.00; Н 10.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 840 ($\text{C}=\text{C}=\text{CH}$); 1200-1000 (C-O); 1950 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$); 3300-3500 (ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), (δ , м.д., Гц): 0.88 (3H, т, H^6 , $J = 7.0$); 1.52 (3H, м, $\text{C}_\beta\text{-CH}_3$); 2.03 (2H, м, H^5); 3.93 (1H, уш. с, ОН); 4.56 (2H, д, H^1 , $J = 7.1$); 5.77 (1H, м, H^2).

(5E,5Z)-5-Бромдец-5-ен-4,7-диол (2и). Выход 1.34 г (22.10%) R_f 0.50 (эфир-гексан, 15:1). Найдено, %: С 47.25; Н 7.60; Br 32.00. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С 47.80; Н 7.57; Br 31.87. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 560 (C-Br); 860 ($E\text{-CH=}$); 950 ($Z\text{-CH=}$); 1040, 1070 (C-O); 1620 ($E\text{-HC}=\text{CBr}$); 1630 ($Z\text{-HC}=\text{CBr}$), 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$, 1:3), (δ , м.д., Гц): .93 (6H, т, H^1 , H^{10} , $J = 7.0$); 1.20-1.62 (8H, м, H^2 , H^3 , H^8 , H^9); 2.00 (2H, м, $\text{C}^4\text{-ОН}$, $\text{C}^7\text{-ОН}$); 3.90 (1H, м, H^7); 4.33 (1H, м, H^4); 5.82 (1H, д, H^6 , $J = 7.5$, E -изомер); 5.88 (1H, д, H^6 , $J = 7.5$, Z -изомер).

(2Z)-2-Бром-1-фенилгекс-2-ен-1,4-диол (2к). Выход 3.93 г (50.00%). R_f 0.47 (эфир-гексан, 1:1). Выход Найдено, %: С 53.40; Н 5.80; Br 30.00. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С 53.13; Н 5.53; Br 29.52. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 550 (C-Br); 700, 740, 1510, 1590, 3020, 3040 (монозамещ. бензольное кольцо); 960 ($-\text{CH=}$); 1100, 1020 (C-O); 1620 ($\text{HC}=\text{CBr}$); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$, 1:3), (δ , м.д., Гц): 1.15 (3H, т, H^6 , $J = 7.0$); 1.45-1.78 (2H, м, H^5); 3.22 (2H, уш. с, $\text{C}^1\text{-ОН}$, $\text{C}^4\text{-ОН}$); 4.24 (1H, д.т, H^4 , $J_1 = 7.6$, $J_2 = 6.4$); 5.38 (1H, с, H^1), 6.25 (1H, д, H^3 , $J = 7.5$); 7.35 -7.55 (5H, м, C_6H_5).

2,2,3-Трибром-1,4-бутандиол (4). К смеси 0.00179 моля 2-бромбут-2-ен-1,4-диола (2а) в 3 мл абсолютного ТГФ при 0÷-5°C прибавляют по каплям раствор пиридинийдибромида в 2 мл ТГФ, приготовленный из 0.00535 моля пиридина и 0.00359 моля брома. Реакционную смесь перемешивают 30 мин и при 0÷-5°C прибавляют по каплям 1 мл воды, экстрагируют эфиром и высушивают сернокислым магнием. После удаления растворителей осадок очищают колоночной хроматографией (ацетон-гексан, 1:1÷2:1). Выделяют 0.15 г (26%) 2,2,3-трибром-1,4-бутандиола (4). Найдено, %: С 15.20; Н 2.60; Br 73.80. $\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 14.68; Н 2.14; Br 73.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300-3500 (ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$, 1:1), (δ , м.д., Гц): 2.92 (2H, уш. с, $\text{C}^1\text{-ОН}$, $\text{C}^4\text{-ОН}$); 3.79 (1H, дд, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 8.3$, H^{4a}); 3.99 (1H, д, $J = 12.3$, H^{2a}); 4.18 (1H, д, $J = 12.3$, H^{2b}); 4.31 (1H, дд, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 2.9$, H^{4b}); 4.56 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.9$, H^3).

2,2-Дибром-2-(2-оксиранил)этанол (5). К смеси 0.072 г (0.00025 моля) 2,2,3-трибром-1,4-бутандиола (4) в 4 мл ТГФ при 0÷-5°C прибавляют последовательно по каплям 0.5 мл воды, 0.5 мл 15% водного раствора едкого

натра и 1.5 мл воды. Реакционную смесь перемешивают 30 мин, экстрагируют эфиром и высушивают сернокислым натрием. После удаления растворителей остаток перекристаллизовывают из гексана и выделяют 0.029 г (58.4%) 2,2-дибром-2-(2-оксиранил)этанола (**5**), т.пл. 128-129°C [5].
Найдено, %: С 19.59; Н 2.51; Вг 65.20. $C_4H_6Br_2O_2$. Вычислено, %: С 19.51; Н 2.44; Вг 65.04. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 620, 890, 930, 1030, 1140 (C-O-); 3050 (CH_2 -оксиран.); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$, 1:1) (δ , м.д., Гц): 3.84 и 3.88 (2H, д, CH_2 -оксиран., $J = 12.0$); 4.33 (2H, с, CH_2OH); 4.39 (1H, т, CH, $J = 12.0$); 4.94 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (δ_C , м.д.): 56.71 (CH); 64.12 (CH_2); 65.41 (CH_2); 122.45 (CBr $_2$). Масс-спектр (m/z , Iонн, %): 248 [M] $^+$ (5), 246 [M] $^+$ (10), 244 [M] $^+$ (5), 169 [M-Br] $^+$ (9), 167 [M-Br] $^+$ (9), 151 (17), 149 (25), 121 (29), 119 (30), 87 (18), 85 (23).

ԱԼԿԻՆ-1,4-ԴԻՈԼՆԵՐԻ ՆԻՐՈԱԼՅՈՒՄԻՆԱՅՄԱՆ-ԲՐՈՄԱՅՄԱՆ ՈՐՈՇ ԱՌԱՆՁՆԱՏՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ն. Ա. ԴԱՐԻԲՅԱՆ, Գ. Մ. ՄԱԿԱՐՅԱՆ, Մ. Ռ. ՆՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ֆ. Ս. ՔԻՆՈՅԱՆ,
Դ. Ա. ՄԿՐՏՉՅԱՆ և Ժ. Ա. ՉՈԲԱՆՅԱՆ

Տարբեր կառուցվածքով ալկիններին պատկանող 1,4-դիոլների հիդրոալյումինացման-բրոմացման ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ C-OH խմբի մոտ տեղակալիչների քանակի ավելացմանը զուգընթաց ավելանում է այդ խմբի նկատմամբ β -բրոմտեղակալված միացության քանակը; սիմետրիկ երկրորդային 1,4-դիոլների դեպքում ռեակցիան բերում է ստերեոիզոմեր բրոմալկինդիոլների խառնուրդի՝ 1:1 հարաբերությամբ; ֆենիլտեղակալված 1,4-ալկինդիոլների դեպքում ռեակցիան ընթանում է ռեգիո- և ստերեոսեյլեկտիվ՝ առաջացնելով բրոմալկինդիոլներ, ընդ որում՝ բրոմի ատոմը գտնվում է ֆենիլ խմբի նկատմամբ β -դիրքում: 1,4-Բուտինդիոլի հիդրոալյումինացմամբ ստացված մետաղօրգանական կոմպլեքսը պիրիդինդիբրոմիդի եռակի ավելցուկով քայքայելիս և ռեակցիոն խառնուրդը NaOH-ի 15% լուծույթով մշակելիս առաջանում է 2,2-դիբրոմ-2-(2-օքսիրանիլ)էթանոլ:

SOME SPECIAL FEATURES OF HYDROALUMINATION-BROMINATION OF ALKYNE-1,4-DIOLS

H. A. GHARIBYAN^a, G. M. MAKARYAN^a, M. R. HOVHANNISYAN^a,
F. S. KINOYAN^a, D. A. MKRTCHYAN^b and Zh. A. CHOBANYAN^a

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

^b National Agrarian University of Armenia
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia
E-mail: mkrtchyanda@mail.ru

The research of hydroalumination-bromination of 1,4-acetylenic diols of different structures shows that the more substituents at the C-OH group in the starting diols, the

more compounds are formed in which the bromine atom is located at the β -carbon atom with respect to the specified group. In the case of symmetric secondary 1,4-diols the reaction leads to a mixture of stereoisomeric bromalkenediols 1:1. Hydroalumination-bromination of alkyne-1,4-diols containing a phenyl group proceeded regio- and stereoselectively to give *Z*-alkenediols, i.e., a bromine atom was attached to the *sp*-hybridized carbon atom in the β -position relative to the phenyl group. Decomposition of aluminium organic complex obtained from 1,4-butyndiol, with a threefold excess of pyridinium dibromide and treatment of the reaction mixture with 15% NaOH resulted in 2,2-dibromo-2-(2-oxyranyl)ethanol.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Zweifel G., Lewis W. // J. Org. Chem., 1978, v. 43, №14, p. 2739.
- [2] Гарибян О.А., Макарян Г.М., Киноян Ф.С., Чобанян Ж.А. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 369.
- [3] Gharibian H., Palikyan G., Badanyan Sh., Paulsen K., Melikyan G. // Helv. Chim. Acta, 2000, v. 83, p. 3291.
- [4] Гарибян О.А., Макарян Г.М., Оганнисян М.Р., Киноян Ф.С., Чобанян Ж.А. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с. 399 [Russ. J. Gen.Chem., 2014, v. 84, №3, p.457].
- [5] Гарибян О.А. // ЖОХ, 2013, т. 83, вып. 1, с. 146 [Russ. J. Gen. Chem., 2013, v. 83, №1, p. 138].
- [6] Власов В.М., Васильева А.А., Семенова У.Ф. // ЖОрХ, 1965, т. 2, вып. 4, с. 595.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ЭТИЛ-2-(ЭТОКСИМЕТИЛЕН)-3-ОКСОБУТАНАТОМ

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

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

Поступило 14 X 2013

Установлено, что взаимодействие арилами́дов ацетоуксусной кислоты с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксабутанатом в присутствии триэтиламина при комнатной температуре приводит к образованию этил-1-арил-5-ацетил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов и 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов. Приводятся предполагаемые пути образования указанных замещенных 2-пиридонов.

Табл. 1, библи. ссылок 7.

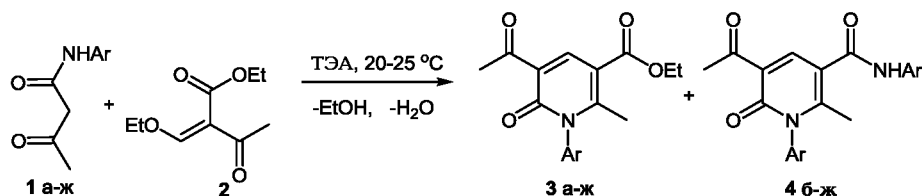
Синтез производных 2-пиридона продолжает вызывать интерес в области химии гетероциклов [1]. Эти соединения в качестве биоактивных препаратов привлекают внимание ученых. Они проявляют антибактериальные [2], фунгицидные [3] и сердечно-успокаивающие [4] свойства. Для синтеза соединений, содержащих 2-пиридоновый фрагмент, в качестве исходных соединений, чаще всего, применяются α,β -ендионы, в частности алкоксииллены, содержащие две электроотрицательные группы [5].

Недавно нами было показано, что при взаимодействии арилами́дов ацетоуксусной кислоты с 3-(этоксиметилен)пентан-2,4-дионом в присутствии триэтиламина образуются соответствующие замещенные 2-пиридоны [6].

В настоящей работе изучено взаимодействие арилами́дов ацетоуксусной кислоты (1) с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутанатом (2). Иссле-

дования показали, что реакция протекает уже при 20-25°C в присутствии триэтиламина, приводя к образованию, по данным ^1H , ^{13}C и DEPT спектроскопии, этил-1-арил- 5-ацетил- -2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов (**3**) и 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов (**4**), являющихся производными 2-пиридона, с выходами 44-71 и до 30%, соответственно (табл.) (схема 1).

Схема 1



Ar = *o*-CH₃C₆H₄ (**a**), *m*-CH₃C₆H₄ (**б**), C₆H₅ (**в**), *n*-CH₃OC₆H₄ (**г**), *n*-NO₂C₆H₄ (**д**), 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (**е**), *n*-CH₃C₆H₄ (**ж**).

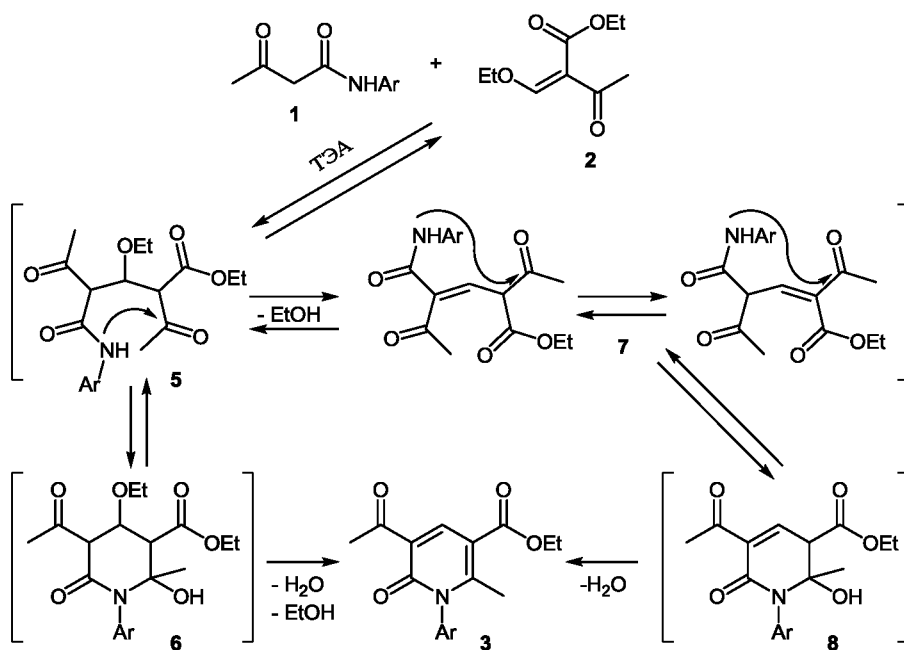
Таблица

Выходы и соотношения **3а-ж** и **4б-ж**

Ar	Продукты		Соотношение 3:4 по ПМР	Выходы, % по ПМР	
	3	4		3	4
<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	3а	—	—	54	следы
<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	3б	4б	10:1	62	10
C ₆ H ₅	3в	4в	9:2	55	21
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	3г	4г	9:2	52	17.3
<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3д	4д	9:2	71	27
2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	3е	4е	9:1	52	12
<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	3ж	4ж	3:1	53	30

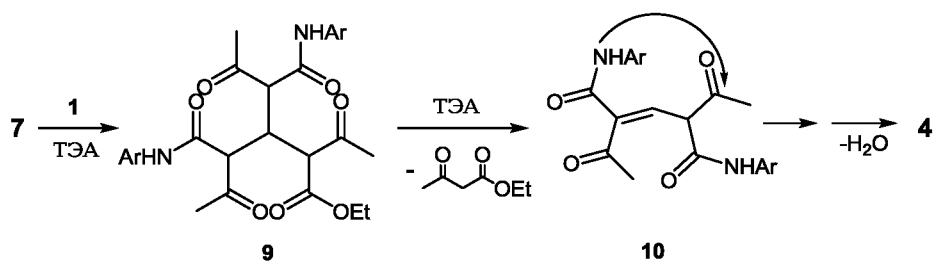
Образование замещенных пиридонов-2 (**3**) свидетельствует о том, что в промежуточном аддукте Михаэля **5** (схема 2) при наличии ряда возможных внутримолекулярных циклизаций реакция происходит с участием амидной и ацильной групп. Аналогичная циклизация может происходить и в промежуточном ненасыщенном продукте **7** (два изомера), который мог образоваться отщеплением спирта из соединения **5**.

Схема 2



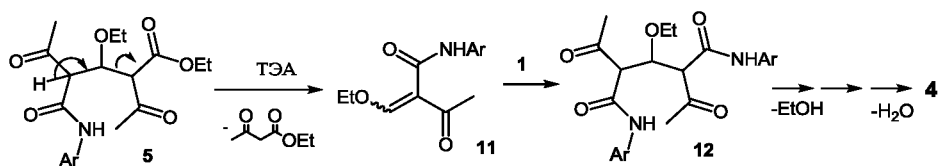
Образование же соединения 4 может произойти двумя путями. Согласно одному из них, промежуточные соединения 7 могут присоединить исходный амид 1 с дальнейшим отщеплением ацетоуксусного эфира и циклизоваться по схеме 7→9→10→4 (схема 3).

Схема 3



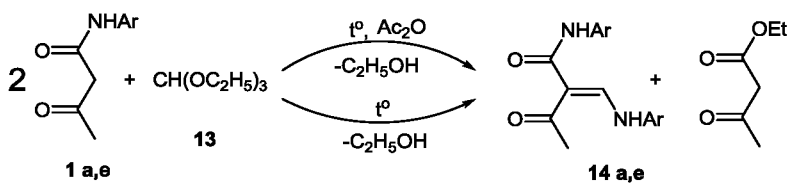
Согласно второму пути, образование 2-пиридонов 4 происходит в результате взаимодействия амида 1 и 2-(этоксиметил)-3-оксо-N-арил-бутанамида (11), который получается из аддукта 5 по схеме 5→11→12→4 (схема 4).

Схема 4



Для подтверждения этой версии мы попытались отдельным опытом получить соединение **11** и ввести его во взаимодействие с амидами **1**. Однако неожиданно выяснилось, что при взаимодействии амида **1** с ортоформиа́том (**13**) в присутствии уксусного ангидрида при нагревании соединение **11** не образуется. В результате реакции получают N-арил-2-(ариламинометил)-3-оксобутанамиды (**14**). Последние получают и в отсутствие уксусного ангидрида. Следует отметить, что аналогичную реакцию впервые зафиксировали Сейдел и сотр. при взаимодействии 2-ацетоацетиламинопиридина с ортоформиа́том в присутствии хлористого цинка [7] (схема 5).

Схема 5



Ar = *o*-CH₃C₆H₄ (**a**), 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (**e**).

Отдельным опытом было показано, что соединение **14** при комнатной температуре не реагирует с амидом **1** в присутствии триэтиламина. Таким образом, исходя из полученных данных трудно однозначно заключить, какой из указанных путей реализуется при образовании соединения **4**.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Specord 75 IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на приборе "Varian Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.077 МГц в растворителе ДМСО-*d*₆:CCl₄ (1:3) (внутренний стандарт – ТМС); температуры плавления определены на столике Бюцциуса.

Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты (1а-ж) с этил-2-(этоксиметил)-3-оксобутанатом (2) (общая методика). Спиртовой раствор соединений **1, 2** и триэтиламина в эквимольном соотношении оставляли

при комнатной температуре. На следующий день выделившиеся кристаллы отфильтровывали и промывали абс. эфиром или гексаном.

Этил-5-ацетил-2-метил-6-оксо-1-о-толил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (3а). Из 0.47 г (2.5 ммоль) **1а** и 0.46 г (2.5 ммоль) **2** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 5 мл абс. этанола получили 0.4 г (54%) **3а** с т.пл. 130-131°C (из этанола). Найдено, %: С 68.61; Н 6.25; N 4.85. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 69.00; Н 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (COOC), 1670 (CO), 1650(CON), 1600, 1550(C=C). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 1.41 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.05 (с, 3H, $o-CH_3(Ar)$); 2.36 (с, 3H, 2- CH_3); 2.53 (с, 3H, CH_3 , Ac); 4.32 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 7.08-7.14 (м, 1H) и 7.34-7.44 (м, 3H, o -толил); 8.60 (с, 1H, 4-CH).

Взаимодействие амида 1б с соединением 2. Из 0.49 г (2.6 ммоль) **1б** и 0.5 г (2.6 ммоль) **2** в присутствии 0.26 г (2.6 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.55 г кристаллического продукта, который, по данным ЯМР 1H спектроскопии, представляет собой смесь соединений **3б** и **4б**. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 1.40 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.41 (с, 3H, 2- CH_3); 2.45 (с, 3H, $m-CH_3(Ar)$); 2.52 (с, 3H, CH_3 , Ac); 4.32 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 6.95-7.01 (м, 2H, 2 o -CH) и 7.27-7.32 (м, 1H, n -CH) и 7.40-7.47 (м, 1H, m -CH, m -толил); 8.56 (с, 1H, 4-CH) (**3б**); 2.21 (с, 3H, 2- CH_3); 2.35 (с, 3H, $m-CH_3$ (амид)); 2.45 (с, 3H, $m-CH_3(Ar)$); 2.57 (с, 3H, Ac); 6.82-7.18 (м, 4H, 2H- n -CH(амид+A г) и 2H, o -CH (Ar+ Ar (амид)); 7.45-7.52 (м, 4H, 2H, m,m' -CH (Ar+ Ar(амид)); 8.29 (с, 1H, 4-CH); 10.08 (с, 1H, NH) (**4б**). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделили **3б**, т.пл. 135°C. Найдено, %: С 68.20; Н 5.09; N 4.78. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 69.00; Н 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (COOC), 1680 (CO), 1650(CON), 1590, 1520(C=C). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.8 (CH_3CH_2); 19.7 ($m-CH_3$); 20.6 (2- CH_3); 30.1 (CH_3 , Ac); 60.2 (OCH_2); 107.8; 123.0, 124.3, 127.7, 129.0, 129.2, 137.8, 139.0, 142.9, 158.7, 160.3; 163.7 (CON); 194.1 (CO_{Ac}) (**3б**).

Взаимодействие амида 1в с соединением 2. Аналогичным образом из 0.548 г (3.1 ммоль) **1в** и 0.58 г (3.1 ммоль) **2** в присутствии 0.31 г (3.1 ммоль) ТЭА в 5 мл абс. этанола получили 0.62 г кристаллического продукта, представляющего собой смесь соединений **3в** и **4в**. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Гц): 1.40 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.40 (с, 3H, 2- CH_3); 2.52 (с, 3H, CH_3 , Ac); 4.32 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 7.18-7.30 (м, 2H) и 7.48-7.60 (м, 3H, Ph); 8.57 (с, 1H, 4-CH) (**3в**); 2.22 (с, 3H, 2- CH_3); 2.55 (с, 3H, CH_3 , Ac); 6.99-7.07 (м, 1H, n -CH, Ph(амид)); 7.18-7.30 (м, 4H); 7.48-7.60 (м, 3H); 7.65-7.71 (м, 2H, o,o' -CH, Ph(амид)); 8.31 (с, 1H, 4-CH); 10.18 (с, 1H, NH) (**4в**). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделили **3в**, т.пл. 162°C. Найдено, %: С 68.12; Н 6.60; N 5.10. $C_{17}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: С 68.23; Н 5.69; N 4.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (COOC), 1665 (CO), 1635(CON), 1570, 1510(C=C).

Взаимодействие амида 1г с соединением 2. Аналогичным образом из 0.51 г (2.5 ммоль) **1г** и 0.46 г (2.5 ммоль) **2** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 5 мл абс. этанола получили 0.5 г кристаллического продукта, представляющего собой смесь соединений **3г** и **4г**. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.40 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.42 (с, 3H, 2- CH_3); 2.52 (с, 3H, CH_3 , Ac); 3.87 (с, 3H, $\text{OCH}_3(\text{Ar})$); 4.31 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 7.03-7.12 (м, 4H, $n\text{-MeOC}_6\text{H}_4$); 8.55 (с, 1H, 4-CH) (**3г**); 2.22 (с, 3H, 2- CH_3); 2.55 (с, 3H, CH_3 , Ac); 3.77 (с, 3H, $\text{OCH}_3(\text{Ar})$ (амид)); 3.87 (с, 3H, $\text{OCH}_3(\text{Ar})$); 6.77-6.83 (м, 2H) и 7.55-7.61 (м, 2H, $n\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (амид)); 7.03-7.18 (м, 4H, $n\text{-MeOC}_6\text{H}_4$); 8.28 (с, 1H, 4-CH); 10.02 (с, 1H, NH) (**4г**). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделили **3г**, т.пл. 154-155°C. Найдено, %: C 65.00; H 6.61; N 4.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 65.65; H 6.93; N 4.25. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1700 (COOC), 1675 (CO), 1645(CON), 1600, 1570(C=C).

Взаимодействие амида 1д с соединением 2. Аналогичным образом из 0.6 г (2.5 ммоль) **1д** и 0.48 г (2.5 ммоль) **2** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 5 мл абс. этанола получили 0.75 г кристаллического продукта, представляющего собой смесь соединений **3д** и **4д**. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.41 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.41 (с, 3H, 2- CH_3); 2.52 (с, 3H, CH_3 , Ac); 4.33 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 7.58-7.64 (м, 2H, o,o' -CH, Ar); 8.41-8.48 (м, 2H, m,m' -CH, Ar); 8.58 (с, 1H, 4-CH) (**3д**); 2.25 (с, 3H, 2- CH_3); 2.57 (с, 3H, CH_3 , Ac); 7.63-7.70 (м, 2H, o,o' -CH, Ar); 7.95-8.01 (м, 2H, o,o' -CH, Ar (амид)); 8.15-8.22 (м, 2H, m,m' -CH, Ar (амид)); 8.39 (с, 1H, 4-CH); 8.41-8.48 (м, 2H, m,m' -CH, Ar); 10.83 (с, 1H, NH) (**4д**). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделили **3д**, т.пл. 193°C. Найдено, %: C 59.09; H 4.35; N 7.85. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.30; H 4.65; N 8.13. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1705 (COOC), 1670 (CO), 1660(CON), 1610, 1580(C=C).

Взаимодействие амида 1е с соединением 2. Аналогичным образом из 0.53 г (2.6 ммоль) **1е** и 0.5 г (2.6 ммоль) **2** в присутствии 0.26 г (2.6 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.5 г кристаллического продукта, представляющего собой смесь соединений **3е** и **4е**. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.40 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.00 (с, 3H, $o\text{-CH}_3(\text{Ar})$); 2.36 (с, 3H, 2- CH_3); 2.42 (с, 3H, $n\text{-CH}_3(\text{Ar})$); 2.52 (с, 3H, CH_3 , Ac); 4.32 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 6.96 (д, 1H, $J=7.9$, $o\text{-CH}$, Ar), 7.17 (дд, 1H, $J=7.9$, 1.8, $m\text{-CH}$, Ar), 7.21 (шд, 1H, $J=1.7$, $m'\text{-CH}$, Ar); 8.58 (с, 1H, 4-CH) (**3е**); 2.06 (с, 3H, $o\text{-CH}_3$ (Ar)); 2.20 (с, 3H, $o\text{-CH}_3$ (амид)); 2.25 (с, 3H, 2- CH_3); 2.32 (с, 3H, $n\text{-CH}_3$ (амид)); 2.42 (с, 3H, $n\text{-CH}_3(\text{Ar})$); 2.56 (с, 3H, CH_3 , Ac); 6.92-7.02 (м, 2H, $o\text{-CH}$, (Ar + Ar (амид))); 7.13-7.22 (м, 4H, 2 m,m' -CH, (Ar + Ar (амид))); 8.35 (с, 1H, 4-CH); 9.63 (с, 1H, NH) (**4е**). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделили **3е**, т.пл. 135°C. Найдено, %: C 65.91; H 6.08; N 4.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 66.05; H 6.42; N 4.27. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1690 (COOC), 1670 (CO), 1650(CON), 1600, 1560(C=C).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.8 (CH_3CH_2); 16.5 ($\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 18.9 (CH_3Ar); 20.5 (2- CH_3); 30.0 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$); 60.2 (OCH_2); 107.9; 123.0, 126.8, 127.6, 131.4, 133.6, 134.4, 138.3, 143.0, 158.6, 159.7; 163.7 (CON); 194.1 (CO_{Ac}).

Взаимодействие амида 1ж с соединением 2. Аналогичным образом из 0.48 г (2.5 ммоль) **1ж** и 0.47 г (2.6 ммоль) **2** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 5 мл абс. этанола получили 0.55 г кристаллического продукта, представляющего собой смесь соединений **3ж** и **4ж**. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.40 (т, $J=7.1$, 3H, CH_3CH_2); 2.40 (с, 3H, 2- CH_3); 2.47 (с, 3H, $\text{m-CH}_3(\text{Ar})$); 2.51 (с, 3H, CH_3 , Ac); 4.31 (к, $J=7.1$, 2H, CH_3CH_2); 7.03-7.09 (м, 2H, 2м-CH) и 7.33-7.37 (м, 2H, $o\text{-CH}$); 8.55 (с, 1H, 4-CH) (**3ж**); 2.21 (с, 3H, 2- CH_3); 2.32 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$ (амид)); 2.47 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$); 2.55 (с, 3H, CH_3 , Ac); 7.03-7.09 (м, 2H, m,m' -CH (амид)); 7.09-7.11 (м, 2H, m,m' -CH (амид)); 7.33-7.37 (м, 2H, $o,o' \text{-CH}$); 7.51-7.56 (м, 2H, $o,o' \text{-CH}$ (амид)); 8.28 (с, 1H, 4-CH); 10.07 (с, 1H, NH) (**4ж**).

Взаимодействие амида 1а с триэтилортоформнатом (13). а. Смесь 5.7 г (30 ммоль) **1а**, 8.8 г (60 ммоль) **13** и 0.1 мл уксусного ангидрида нагревали до прекращения выделения этанола. После охлаждения образовавшуюся твердую массу перекристаллизовали из этанола. Получили 2.6 г (56%) 3-оксо-N-о-толил-2-(о-толиламино)метилебутанамида (**14а**) с т.пл. 175°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (CO), 1610 (CON), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.37 (с, 3H, CH_3 , Ar); 2.43 (с, 3H, CH_3 , Ar); 2.48 (с, 3H, CH_3 , Ac); 6.90-6.96 (м, 1H) и 7.03-7.16 (м, 3H) и 7.20-7.29 (м, 2H) и 7.54 (д, 1H, $J=8.0$, $o\text{-CH}$) и 8.18 (д, 1H, $J=8.0$, $o\text{-CH}$, 2Ar); 8.58 (д, 1H, $J=12.2$, CH); 11.77 (с, 1H, NH (амид)); 12.98 (д, 1H, $J=12.2$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 17.1 ($\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 17.8 (CH_3Ar); 25.8 ($\text{CH}_{3\text{Ac}}$); 103.9 (C), 115.4, 121.1, 122.7, 124.2, 125.5, 126.7, 126.8, 126.9, 129.4, 130.4, 136.6, 137.4, 153.5; 166.6 (CON); 195.7 (CO_{Ac}).

б. Смесь 2.8 г (15 ммоль) **1а** и 4.4 г (30 ммоль) **13** нагревали до прекращения выделения этанола. После охлаждения и перекристаллизации получили 0.86 г (37%) **14а** с т.пл. 174°C.

Взаимодействие амида 1е с триэтилортоформнатом (13). Аналогичным образом из 2.32 г (14 ммоль) **1е** и 3.6 г (28 ммоль) **13** в присутствии 0.05 мл уксусного ангидрида получили 1.02 г (43.4%) **14е** с т.пл. 191°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (CO), 1620 (CON), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.29 (с, 3H, CH_3 , Ar); 2.31 (с, 3H, CH_3 , Ar); 2.32 (с, 3H, CH_3 , Ar); 2.38 (с, 3H, CH_3 , Ar); 2.45 (с, 3H, CH_3 , Ac); 6.86-6.97 (м, 2H) и 7.01-7.08 (м, 2H) и 7.38 (д, 1H, $J=7.9$, $o\text{-CH}$) и 8.00 (д, 1H, $J=7.9$, $o\text{-CH}$, 2Ar); 8.50 (д, 1H, $J=12.3$, CH); 11.67 (с, 1H, NH (амид)); 12.95 (д, 1H, $J=12.4$, NH).

ԱՅՆՏՈՒՔԱՅԱԽԱԹՎԻ ԱՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԳՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷԹԻԼ- 2-(ԷԹՕՔՍԻՄԵԹԻԼԵՆ)-3-ՕՔՍՈԲՈՒՏԱՆԱՏԻ ՆԵՏ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս.Ս. ՆԱՅՈՏՅԱՆ, Ա. Ն. ՆԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ,
Ա. Է. ԲԱԴԱՏՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ

Ցույց է տրվել, որ ալիֆատիկ արիլամիդների փոխազդեցությունը էթիլ-2-(էթօքսիմեթիլեն)-3-օքսոբուտանատի հետ ընթանում է տրիէթիլամինի ներկայությամբ սենյակային ջերմաստիճանում, առաջացնելով էթիլ-1-արիլ-5-ացետիլ-2-մեթիլ-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ և 5-ացետիլ-N,1-դիարիլ-2-մեթիլ-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ: Բերվում են նշված տեղակալված 2-պիրիդոնների առաջացման համապատասխան ճանապարհները:

THE INTERACTION OF ARYLAMIDES OF ACETOACETIC ACID WITH ETHYL-2-(ETHOXYMETHYLEN)-3-OXOBUTANATE

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

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

It has been established that the interaction of arylamides of acetoacetic acid with ethyl-2-(ethoxymethylen)-3-oxobutanate is taking place in the presence of triethylamine at room temperature, forming ethyl-1-aryl-5-acetyl-2-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylates and 5-acetyl-N,1-diaryl-2-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxamides.

The supposed routs of formation of the indicated substituted 2-pyridones are given.

An attempt was made to find out which of the two way leads to formation of the latter. Bu the results have not been confirmed which of the two possible theoretical ways leads to formation of 5-acetyl-N,1-diaryl-2-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxamides.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ciufini M.A., Chan B.K. // Heterocycles, 2007, v. 74, p. 101.
- [2] Holzgrabe U. // Pharm. Unserer. Zeit., 2001, v. 30, p. 446.
- [3] Gupta A.K., Plott T. // Int.J.Dermatol., 2004, v. 43, p. 3.
- [4] Robert N., Verrier C., Hoarau C., Celanire S., Marsais F. // ARKIVOC, 2008, VII, p. 92.
- [5] Дученко В.Д., Ткачев П.П. // ЖОрХ, 2006, т. 42, №2, с. 149.
- [6] Տարգսյան Մ.Ս., Այոյան Ս.Ս., Ասրատյան Ա.Գ., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է., Փանոսյան Գ.Ա., Կոնյկովա Տ.Գ. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 605.
- [7] Seidel M.C., Van Tuyle G.C., Weir W.D. // J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 1475.

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 67, №2-3, 2014 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.841 547.814.1

**СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,4-БЕНЗОДИОКСАНА**

**С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРԒՏՅԱՆ, Э. А. МАРКАРՅԱՆ,
Դ. Մ. ՏԵՓԱՆՅԱՆ և Բ. Վ. ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ**

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 15 X 2013

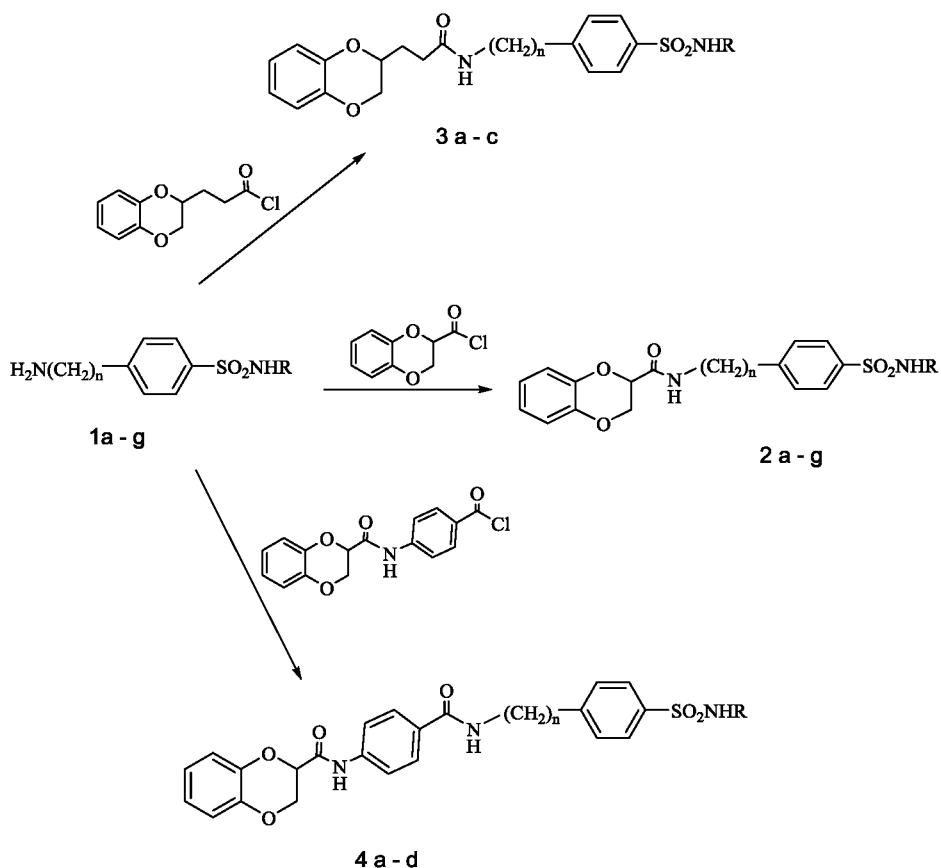
Взаимодействием замещенных 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидов с хлоран-гидридами 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислот и N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамиды получены три новых ряда сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана. Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 7.

Высокая фармакологическая активность производных 1,4-бензодиоксана является достаточным основанием для продолжения исследований в этом ряду [1]. С целью выявления новых биологически активных веществ нами разработан дизайн структур, в которых указанное гетероциклическое ядро сочетается с известными фармакофорными фрагментами. Один из них, в частности, остаток N-замещенного амида 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфокислоты, входит в состав многих применяемых ныне лекарств антибактериального действия [2,3].

В представленной работе описан синтез новых сульфаниламидных производных, в которых вышеуказанные фрагменты (1,4-бензодиоксанный и сульфаниламидный) связаны непосредственно (соединения 2), через этильный мостик (соединения 3), а также посредством аминокбензоильного остатка (соединения 4). Во всех случаях исходили из N-замещенных 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидов (1). Их взаимо-

действием с соответствующими хлорангидридами [1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислоты, а также N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксиамида] были синтезированы три ряда целевых соединений. Реакции проводились в абс. диоксане в присутствии пиридина при 70-80°C. Выходы составляют 60-68%.



R=H, n=0 (**a**); R=H, n=2 (**b**); R= 4,6-диметилпиримидин-2-ил, n=0 (**c**); R= тиазол-2-ил, n=0 (**d**); R= пиридин-2-ил, n=0 (**e**); R= ацетил, n=0 (**f**); R= бензоил, n=0 (**g**) (**1-4**).

Строение и чистота приведенных в статье веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучена антибактериальная активность всех синтезированных сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана (**2**, **3** и **4**) по методике [4] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p,1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Dysenteriae* Flexneri 6858, *E.Coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20.

Исследования показали, что вышеуказанные вещества проявляют избирательное действие, подавляя рост только грамотрицательных микробов в зоне диаметром (d) 9-12 мм. В отношении грамположительных тест-культур соединения полностью лишены противомикробной активности. В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон [2], у которого d = 24-25 мм.

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. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Бюхиус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол-ацетон, 3:1, проявитель — пары йода.

Хлорангидриды 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислоты и N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамида получены по методикам [5-7], соответственно.

N-Замещенные сульфамонилфениламины (2,3,4) (общая методика). Смесь 50 ммоль соответствующего сульфаниламида **1**, 50 ммоль хлорангидрида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислоты или N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамида и 4.0 г (50 ммоль) пиридина в 40 мл абс. диоксана кипятят 6-8 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают разбавленным раствором HCl (1:5), водой, сушат и перекристаллизовывают из спирта.

N-(4-Сульфамонилфенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2a). Выход 68%, т. пл. 183-184°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.30 (дд, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.45 (дд, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (дд, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.72-6.88 (м, 4H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.70-7.92 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 10.19 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 53.49; H 4.04; N 8.14. C₁₅H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: C 53.88; H 4.22; N 8.38.

N-(4-Сульфамонилфенэтил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2b). Выход 66%, т. пл. 188-189°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.85(т, 2H, J = 7.0, CH₂); 3.33-3.52 (м, 2H, NCH₂); 4.13 (дд, 1H, J = 11.3, 6.7, OCH₂); 4.32 (дд, 1H, J = 11.3, 2.7, OCH₂); 4.59 (дд, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.81-6.85 (м, 3H) и 6.88-6.95 (м, 1H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.25-7.29 (м, 2H) и 7.71-7.75 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 7.94 (уш.т, 1H, J = 5.9, NH). Найдено, %: C 56.78; H 4.87; N 8.06. C₁₇H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: C 56.34; H 5.01; N 7.73.

N-{4-[N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамонил]фенил}-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2c). Выход 64%, т. пл. 230-233°C, R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.30 (с, 6H, 2CH₃); 4.27 (дд, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.44 (дд, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.83 (дд, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.61 (с, 1H, H-4, пиримидин); 6.77-6.87 (м, 3H) и 6.96-7.01(м, 1H, C₆H₄); 7.79-7.84 (м, 2H)

и 7.94-7.98 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 10.17 (с, 1H, NH); 11.12 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 56.98; Н 4.43; N 12.57. C₂₁H₂₀N₄O₅S. Вычислено, %: С 57.26; Н 4.58; N 12.72.

N-4-[(N-Тиазол-2-илсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2d). Выход 63%, т. пл. 225-226°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.28 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.6, OCH₂); 4.44 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.84 (ΔΔ, 1H, J = 6.6, 2.7, OCH); 6.80-6.87 (м, 3H) и 6.97-7.01 (м, 1H, C₆H₄); 7.01 (Δ, 1H, J = 4.6, NCH); 7.72-7.83 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 10.16 (с, 1H, NH); 12.54 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 51.45; Н 3.97; N 10.38. C₁₈H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 51.79; Н 3.62; N 10.07.

N-4-[(N-Пиридин-2-илсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2e). Выход 67%, т. пл. 222-223°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.27 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.43 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.83 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.78 (м, 3H) и 6.96-7.00 (м, 1H, C₆H₄); 7.13 (уш. Δ, 1H, J = 8.5, 6-H Py); 6.81 (м, 1H, 4-H Py); 7.57 (ΔΔΔ, 1H, J = 8.5, 7.3, 1.9, 5-H Py); 7.79-7.86 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 8.00 (ΔΔ, 1H, J = 5.0, 1.9, 3-H Py); 10.17 (с, 1H, NH); 11.25 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 58.77; Н 4.51; N 10.46. C₂₀H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 58.38; Н 4.16; N 10.21.

N-[4-(N-Ацетилсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2f). Выход 68%, т. пл. 198-199°C, R_f 0.47. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3189, 3118 (NH), 1719, 1667 (CO), 1375, 1175 (SO₂), 1592, 1500 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.90 (с, 3H, CH₃); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.45 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.81-6.88 (м, 3H) и 6.97-7.02 (м, 1H, C₆H₄); 7.83-7.91 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 10.28 (с, 1H, NH); 11.67 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 54.68; Н 4.67; N 7.81. C₁₇H₁₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 54.25; Н 4.28; N 7.44.

N-[4-(N-Бензилсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2g). Выход 64%, т. пл. 215-216°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3288, 3193, 3129 (NH), 1711, 1675 (CO), 1375, 1175 (SO₂), 1596, 1500 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.44 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.81-6.87 (м, 3H) и 6.97-7.02 (м, 1H, C₆H₄); 7.38-7.44 (м, 2H, 3,5-H) и 7.49-7.55 (м, 1H, 4-H C₆H₅); 7.87-7.98 (м, 6H, 2,6-H C₆H₅ и C₆H₄SO₂); 10.30 (с, 1H, NH); 12.07 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 60.63; Н 4.42; N 6.77. C₂₂H₁₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 60.27; Н 4.14; N 6.39.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-N-(4-сульфамонилфенил)пропанамид (3a). Выход 65%, т. пл. 194-195°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.89-2.09 (м, 2H, CH₂); 2.53-2.68 (м, 2H, CH₂CO); 3.89 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 7.5, OCH₂); 4.15-4.23 (м, 1H, OCH₂); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 2.3, OCH₂); 6.72 -6.80 (м, 4H, C₆H₄); 6.95 (уш. с, 2H, NH₂); 7.73 (с, 4H, C₆H₄SO₂); 10.07 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.59; Н 4.33; N 7.48. C₁₇H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 56.34; Н 5.01; N 7.73.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-N-(4-сульфамонилфенэтил)пропанамид (3b). Выход 60%, т. пл. 170-171°C, R_f 0.50. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.79-1.92 (м,

2H, CH₂); 2.19-2.35 (м, 2H, CH₂CO); 2.82 (т, 2H, J = 6.9, CH₂-Ar); 3.31-3.38 (м, 2H, CH₂NH); 3.84 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 7.5, OCH₂); 4.04-4.13 (м, 1H, OCH); 4.25 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 2.2, OCH₂); 6.71 – 6.81 (м, 4H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.30-7.35 (м, 2H) и 7.73-7.77 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 7.78 (т, 1H, J = 5.8, NH). Найдено, %: С 58.22; Н 5.34; N 6.89. C₁₉H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 58.45; Н 5.68; N 7.17.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-N-4-[N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамонилфенил]пропанамид (3с). Выход 67%, т. пл. 146-148°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.86-2.08 (м, 2H, CH₂); 2.29 (с, 6H, CH₃); 2.53-2.66 (м, 2H, CH₂CO); 3.88 (ΔΔ, 1H, J = 11.1, 7.3, OCH₂); 4.13-4.23 (м, 1H, OCH); 4.29 (ΔΔ, 1H, J = 11.1, 2.3, OCH₂); 6.60 (с, 1H, Н-пиримидина); 6.70-6.79 (м, 4H, C₆H₄); 7.68-7.75 (м, 2H) и 7.88-7.94 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 10.08 (уш. с, 1H, NH); 11.08 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 58.78; Н 4.95; N 11.68. C₂₃H₂₄N₄O₅S. Вычислено, %: С 58.96; Н 5.16; N 11.96.

N-4-[4-(Сульфамонилфенилкарбамоил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4а). Выход 59%, т. пл. 296-298°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.31 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.48 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.8, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.8, OCH); 6.82-6.89 (м, 3H) и 6.99-7.03 (м, 1H, C₆H₄); 6.98 (уш. с, 2H, NH₂); 7.76-7.83 (м, 4H) и 7.93-8.00 (м, 4H, Ar); 10.13 (с, 1H, NH); 10.23 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 58.02; Н 4.53; N 9.11. C₂₂H₁₉N₃O₆S. Вычислено, %: С 58.27; Н 4.22; N 9.27.

N-4-[4-(Сульфамонилфенилэтилкарбамоил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4б). Выход 63%, т. пл. 255-256°C, R_f 0.51. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3320, 3201 (NH), 1671, 1632 (CO), 1375, 1150 (SO₂), 1596, 1500 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.96 (т, 2H, J = 6.9, CH₂); 3.53 (тΔ, 2H, J = 6.9, 5.6, NCH₂); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.46 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.8, OCH₂); 4.84 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.8, OCH); 6.81- 6.88 (м, 3H) и 6.98-7.02 (м, 1H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.34-7.39 (м, 2H) и 7.68-7.80 (м, 6H, Ar); 8.26 (уш. т, 1H, J = 5.6, NH); 10.01(с, 1H, NH). Найдено, %: С 59.55; Н 4.67; N 8.54. C₂₄H₂₃N₃O₆S. Вычислено, %: С 59.86; Н 4.81; N 8.73.

N-{4-[4-(N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамонил)фенилкарбамоил]фенил}-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4с). Выход 66%, т. пл. 221-222°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.31 (с, 6H, 2 CH₃); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.47 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.8, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.8, OCH); 6.61 (с, 1H, Н-пиримидина); 6.79-6.88 (м, 3H) и 6.99-7.03 (м, 1H, C₆H₄); 7.78-7.82 (м, 2H) и 7.92-7.97 (м, 6H, Ar); 10.12 (с, 1H, NH); 10.23 (с, 1H, NH); 11.06 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 60.37; Н 4.24; N 12.28. C₂₈H₂₅N₅O₆S. Вычислено, %: С 60.10; Н 4.50; N 12.52.

N-{4-[4-(N-Тиазол-2-илсульфамонил)фенилкарбамоил]фенил}-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4д). Выход 63%, т. пл. 250-251°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.31 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.48 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.60 (Δ, 1H, J = 4.6, CHS); 6.82-6.88 (м, 3H) и 6.99-7.03 (м, 1H, C₆H₄); 7.01(Δ, 1H, J = 4.6, CHN); 7.73-7.78 (м, 2H), 7.78-7.82 (м, 2H) и 7.91-7.98 (м, 4H, Ar); 10.12 (с, 1H, NH);

10.21 (с, 1H, NH); 12.53(уш. с, 1H, NH). Найденно, %: С 55.48; Н 4.00; N 10.15. C₂₅H₂₀N₄O₆S₂. Вычислено, %: С 55.96; Н 3.76; N 10.44.

1,4-ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆԻ ՆՈՐ ՍՈՒԲՏԱՆԻԼԱՄԻԴԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Տեղակալված 4-ամինա- և 4-ամինաէթիլբենզոսուլֆամիդների և 1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի, 1,4-բենզոդիօքսան-2-պրոպիոնաթթվի, ինչպես նաև N-(4-կարբօքսիֆենիլ)-1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբօքսամիդի քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են 1,4-բենզոդիօքսանի համապատասխան սուլֆանիլամիդային ածանցյալների երեք նոր շարքեր: Ուսումնասիրվել է ստացված միացությունների հակաբակտերիալ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF NEW SULFANYLAMIDE DERIVATIVES OF 1,4-BENZODIOXANE

S. O. VARDANYAN, A. S. AVAGYAN, A. B. SARGSYAN, E. A. MARGARYAN,
H. M. STEPANYAN and R. V. PARONIKYAN

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: avagal@mail.ru

By interaction of substituted 4-amino- and 4-aminoethylbenzolsulfamides with chlorides of 1,4-benzodioxan-2-carboxylic acid, 1,4-benzodioxan-2-propionic acid and N-(4-carboxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamide appropriate three rows of new sulfanylamide derivatives of 1,4-benzodioxanes have been obtained. The condensation reactions were realized in the presence of pyridine in dry dioxane. The antibacterial properties of the new sulfanylamides have been investigated. All synthesized compounds showed selective antibacterial activity against Gram-negative bacteria.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Cumulative List №10, WHO, Geneva, 2002.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010.
- [3] Alafeefy A.M., Isik S., Abdel-Aziz H.A., Ashour A.E., Wullo D., Al-Jaber N.A., Supuran C.T. // Bioorg. Med. Chem., 2013, v. 21(6), p. 1396.
- [4] Перишин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [5] Koo I., Avakian S., Martin G. // J. Am.Chem.Soc., 1955, v. 77, p. 5373.
- [6] Marini-Bettolo G.B., Landi-Vittory R., Carvalho-Ferreria P. // Gazz. Chim. Ital., 1959, v. 89, p. 2280.
- [7] Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О. // ЖОрХ, 2012, т. 48 (7), с. 976.

**СИНТЕЗ АМИНОАМИДОВ, ДИАМИДОВ И ДИАМИНОВ НА ОСНОВЕ
3-(5-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-
3-ФЕНИЛПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ**

**Р. С. БАЛАЯН¹, Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, А. А. АГЕКЯН¹,
Р. Е. МУРАДЯН¹, Т. О. АСАТРЯН¹, Ж. М. БУНИАТЯН¹ и Н. С. МИНАСЯН²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

²Центр исследования строения молекулы НАН РА
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

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

Поступило 12 XII 2013

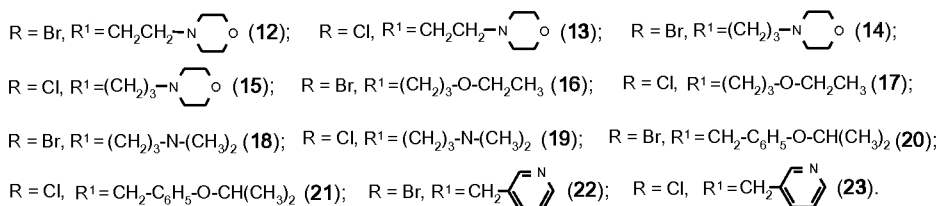
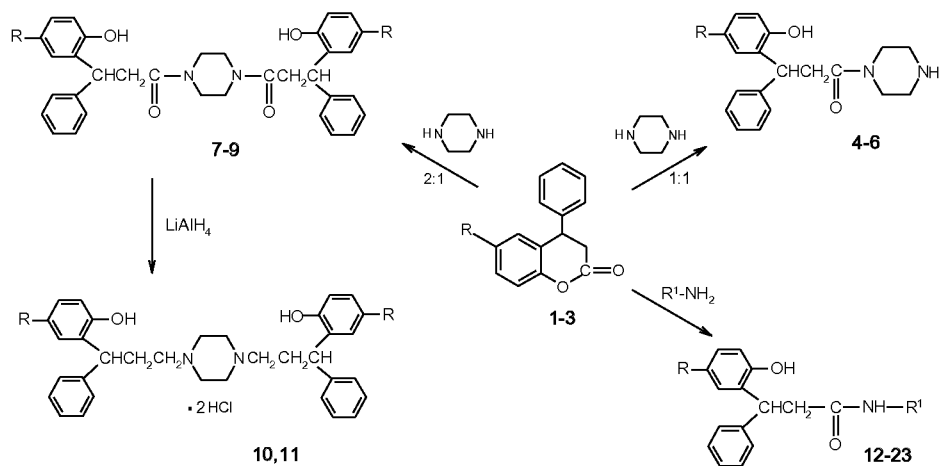
Установлено, что пиперазин при нагревании с эквимольным количеством 6-галогензамещенных 4-фенилхроман-2-онов образует монодиарилпропионамиды пиперазина, а при двухмольном соотношении – симметричные диамидопиперазины с высокими выходами. Последнее под действием алюмогидрида лития восстановлены в соответствующие диамины. Осуществлены также реакции хроманов с замещенными алкил-, арилалкил-, а также гетерилалкиламинами, приведшие к образованию соответствующих амидов диарилпропионовых кислот.

Изучена антиаритмическая и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14.

Среди биологически активных веществ немалое место занимают соединения, содержащие фармакофорную амидную группу в сочетании с другими функциональными группами [1-7]. В ранее опубликованных работах было показано, что амиды, кислотная часть которых представлена диарилпропионовыми фрагментами, проявляют антиаритмические свойства [8-12]. В поисках новых биологически активных соединений нами осуществлен синтез производных диарилпропионовых кислот, содержащих в одном из ароматических колец, наряду с гидроксильной группой, атом галогена. Для получения последних изучены реакции пиперазина как с одномольным, так и с двумольным количеством хрома-

нонов **1-3**, приведшие с высокими выходами исключительно к моно- и дизамещенным пиперазинамидам **4-6** и **7-9**, соответственно. Последние восстановлением алюмогидридом лития переведены в соответствующие диамины **10,11**, охарактеризованные в виде дигидрохлоридов.



Реакцией 6-R-4-фенилхроман-2-онов **1,2** с замещёнными алкил-, арилалкил-, а также гетерилалкиламинами получены соответствующие амиды **12-23**.

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР ^1H -спектров, чистота проверена тонкослойной хроматографией.

Исследовано действие синтезированных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г по [13]. Некоторые из изученных веществ (**5, 8-10**) проявляют заметное антиаритмическое действие, предупреждая гибель подопытных животных при использовании аритмогена в 30-60% экспериментов. Наиболее активным оказалось соединение **5**, при применении которого наблюдалось восстановление синусового ритма, и животные выживали в 66,7% опытов (10% в контроле). Антиаритмическое действие чаще проявлялось у хлорсодержащих соединений и убывало в следующей последовательности: аминокамиды > диамиды > диамины.

Изучено также влияние полученных соединений на антиоксидантное действие в гомогенатах мозговой ткани крыс в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$, $2 \cdot 10^{-3}$, $5 \cdot 10^{-3}$ М. Определение уровня липидных перекисей оценивали в аскорбат-зависимой системе переокисления по выходу одного из конечных продуктов — малонового диальдегида, образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена. Оптическую плотность окрашенного продукта регистрировали с учетом плотности поглощения при длине волны 534 нм [14]. Исследования показали, что данные соединения антиоксидантным действием не обладают.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на "Varian Mercury-300" в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол—ацетон, 3:1. Проявитель — пары йода.

Общая методика получения 3-(5-галоген-2-гидроксифенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамидов (4-6). Смесь 0.02 моля соответствующего хроман-2-она **1-3** [9-11] и 0.17 г (0.02 моля) пиперазина в 30 мл бензола кипятят 12 ч. Фильтруют выпавшие кристаллы и осадок на фильтре промывают 200 мл воды, затем гексаном и перекристаллизовывают из бензола.

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамид (4). Выход 94.0%, т.пл. 225-226°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 58.57; Н 5.35; Br 20.48; N 7.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.62; Н 5.44; Br 20.53; N 7.20. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.69 (м, 4Н, $\text{HN}(\underline{\text{CH}_2}_2)_2$); [2.96 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.0$) и 3.02 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.8$), $\text{CH}\underline{\text{CH}_2}_2$]; 3.02 (ш.с, 1Н, NH); 3.35-3.57 (м, 4Н, $\text{OCN}(\text{CH}_2)_2$); 4.79 (дд, 1Н, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 7.0$, $\underline{\text{CHCH}_2}$); 6.70 (д, 1Н, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 7.04 (дд, 1Н, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.4$, H(4) C_6H_3); 7.12 (д, 1Н, $J = 2.4$, H(6) C_6H_3); [7.12 (м, 1Н) и 7.19-7.27 (м, 4Н), C_6H_5]; 9.37 (ш.с, 1Н, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамид (5). Выход 94.1%, т.пл. 234-235°C, R_f 0.45. Найдено, %: С 66.00; Н 6.09; Cl 10.22; N 8.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.18; Н 6.14; Cl 10.28; N 8.12. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.61 (м, 4Н, $\text{HN}(\underline{\text{CH}_2}_2)_2$); 2.77 (ш.с, 1Н, NH); [2.94 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.0$) и 3.00 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 8.0$), $\text{CH}\underline{\text{CH}_2}_2$]; 3.33-3.44 (м, 4Н, $\text{OCN}(\text{CH}_2)_2$); 4.79 (дд, 1Н, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 7.0$, $\underline{\text{CHCH}_2}$); 6.73 (д, 1Н, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.90 (дд, 1Н, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 6.99 (д, 1Н, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.11 (м, 1Н) и 7.18-7.28 (м, 4Н), C_6H_5]; 9.37 (ш.с, 1Н, OH).

3-(2-Гидрокси-5-фторфенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамид (6). Выход 92.3%, т.пл. 248-250°C, R_f 0.60. Найдено, %: С 69.30; Н 6.21; F 5.71; N 8.44. $C_{19}H_{21}FN_2O_2$. Вычислено, %: С 69.49; Н 6.45; F 5.79; N 8.54. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: [2.61 (м, 1H) и 2.88-3.00 (м, 4H), $\underline{HN(CH_2)_2}$]; [2.97 (дд, 1H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 6.9$) и 3.05 (дд, 1H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 8.1$), $\underline{CHCH_2}$]; 3.19-3.48 (м, 4H, $OCN(CH_2)_2$); 4.79 (дд, 1H, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 6.9$, $\underline{CHCH_2}$); 6.61-6.79 (м, 2H, Н(3) и Н(4) C_6H_3); 6.82 (дд, 1H, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 2.9$, Н(6) C_6H_3); [7.11 (м, 1H) и 7.18-7.28 (м, 4H), C_6H_5]; 9.08 (ш.с, 1H, OH).

Общая методика получения бис-N,N¹-[3-(5-галоген-2-гидроксифенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамидов (7-9). Смесь 0.02 моля соответствующего хроман-2-она и 0.086 г (0.01 моля) пиперазина в 70 мл бензола кипятят 12 ч. Выпавшие по охлаждению кристаллы фильтруют и промывают на фильтре сначала 200 мл воды, затем — гексаном. Осадок после высушивания кристаллизуют и перекристаллизовывают из эфира.

Бис-N,N¹-[3-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамид (7). Выход 93.0%, т.пл. 234-235°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 58.80; Н 4.54; Br 22.78; N 3.96. $C_{34}H_{32}Br_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 58.97; Н 4.66; Br 23.08; N 4.05. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.98 (дд, 2H, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.7$, $\underline{CHCH_2}$); 3.06 (дд, 2H, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 8.1$, $\underline{CHCH_2}$); 3.21-3.46 (м, 8H, $C_4H_8N_2$); 4.77 (дд, 2H, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 6.7$, $2\underline{CHCH_2}$); 6.70 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 7.04 (дд, 2H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, 2H(4) C_6H_3); 7.16 (д, 2H, $J = 2.5$, 2H(6) C_6H_3); [7.12 (м, 2H) и 7.19-7.28 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.42 (с, 2H, OH).

Бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамид (8). Выход 83.0%, т.пл. 210-211°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 67.45; Н 5.13; Cl 11.70; N 4.48. $C_{34}H_{32}Cl_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 67.66; Н 5.34; Cl 11.75; N 4.64. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.96 (дд, 2H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 6.8$, $\underline{CHCH_2}$); 3.08 (дд, 2H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 8.3$, $\underline{CHCH_2}$); 3.18-3.50 (м, 8H, $C_4H_8N_2$); 4.77 (дд, 2H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 6.8$, $2\underline{CHCH_2}$); 6.74 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 6.91 (дд, 2H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, 2H(4) C_6H_3); 7.04 (д, 2H, $J = 2.5$, 2H(6) C_6H_3); [7.11 (м, 2H) и 7.18-7.28 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.40 (с, 2H, OH).

Бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-фторфенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамид (9). Выход 84.0%, т.пл. 243-245°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 71.33; Н 5.41; F 6.58; N 4.88. $C_{34}H_{32}F_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.56; Н 5.65; F 6.66; N 4.91. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.98 (дд, 2H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.1$, $\underline{CHCH_2}$); 3.05 (дд, 2H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 8.0$, $\underline{CHCH_2}$); 3.19-3.48 (м, 8H, $C_4H_8N_2$); 4.78 (дд, 2H, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 7.1$, $2\underline{CHCH_2}$); 6.62-6.75 (м, 4H, 2H(3) и 2H(4) C_6H_3); 6.82 (дд, 2H, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 2.9$, 2H(6) C_6H_3); [7.11 (м, 2H) и 7.19-7.28 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.09 (ш.с, 2H, OH).

Дигидрохлорид бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил]пропилпиперазина (10). К раствору 0.78 г (0.02 моля) алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира прикапывают раствор 1.8 г (0.003 моля) амида **8** в 100 мл абс. бензола и кипятят 12 ч. При охлаждении прикапывают к реакционной смеси 15 мл воды, фильтруют, промывая осадок на фильтре 70 мл бензола. Остаток после отгонки растворителя растворяют в 80 мл абс. эфира

и действием эфирного раствора хлористого водорода переводят в гидрохлорид. Выход 0.75 г (43.0%), т.пл. 242-244°C (ацетон), R_f 0.56. Найдено, %: N 4.23; Cl 21.70. $C_{34}H_{36}Cl_2N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 4.32; Cl 21.87. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.48-2.60 (м, 4H, $2CH_2CH_2$); 2.89-3.05 (м, 4H, $2NCH_2$); 3.46-3.81 (м, 8H, $4NCH_2$); 4.37 (т, 2H, $J = 7.8$, $2CHCH_2$); 6.79 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 6.93 (дд, 2H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, 2H(4) C_6H_3); 7.06 (д, 2H, $J = 2.6$, 2H(6) C_6H_3); [7.13-7.20 (м, 2H) и 7.24-7.37 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.57 (ш.с, 2H, OH); 12.90 (ш.с, 2H, HCl).

Дигидрохлорид бис-N,N'-[3-(2-гидрокси-5-фторфенил)-3-фенил]пропилпи- перазина (11) получен аналогично соединению 10. Выход 60.0%, т.пл. 170-172°C (ацетон), R_f 0.58. Найдено, %: N 4.38; Cl 11.44. $C_{34}H_{36}F_2N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 4.55; Cl 11.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3100-3400 (ОН ассоц.); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.46-2.58 (м, 4H, $2CH_2CH_2$); 2.87-3.04 (м, 4H, $2NCH_2$); 3.46-3.80 (м, 8H, $4NCH_2$); 4.37 (т, 2H, $J = 7.6$, $2CHCH_2$); 6.80 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 6.95 (дд, 2H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, 2H(4) C_6H_3); 7.08 (д, 2H, $J = 2.5$, 2H(6) C_6H_3); [7.15-7.21 (м, 2H) и 7.25-7.37 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.58 (ш.с, 2H, OH); 12.94 (ш.с, 2H, HCl).

Общая методика получения 3-(5-галоген-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-замещённых пропанаминов (12-23). Смесь 0.02 моля хроман-2-она и 0.02 моля соответствующего амина в 70 мл бензола кипятят 12 ч. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из эфира.

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(4-морфолилэтил)пропанамид (12). Выход 63.5%, т.пл. 146-147°C, R_f 0.53. Найдено, %: C 58.07; H 5.70; Br 18.27; N 6.21. $C_{19}H_{25}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 58.20; H 5.81; Br 18.44; N 6.46. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3282 (NH); 1643 (C=O); 1580, 1520 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.17-2.24 (м, 2H, NCH_2); 2.29-2.36 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); [2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.0$) и 2.81 (дд, 1H, $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.0$), $CHCH_2$]; 3.08-3.20 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.54-3.57 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 4.80 (т, 1H, $J = 8.0$, $CHCH_2$); 6.72 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.84 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.02 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.05-7.11 (м, 1H) и 7.14-7.22 (м, 4H), C_6H_5]; 7.35 (уш.т, 1H, $J = 5.5$, NH), 9.31 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(4-морфолилэтил)пропанамид (13). Выход 67.5%, т.пл. 138-139°C, R_f 0.47. Найдено, %: C 64.69; H 6.27; Cl 9.05; N 6.97. $C_{19}H_{25}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 64.86; H 6.48; Cl 9.12; N 7.20. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.19-2.25 (м, 2H, NCH_2); 2.28-2.33 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); [2.74 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.79 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$), $CHCH_2$]; 3.04-3.16 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.51-3.56 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 4.77 (т, 1H, $J = 8.1$, $CHCH_2$); 6.73 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.03 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.37 (уш.т, 1H, $J = 5.3$, NH), 9.32 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(4-морфолилпропил)пропанамид (14). Выход 70.7%, т.пл. 135-136°C, R_f 0.51. Найдено, %: C 58.85; H 5.91; Br 17.67; N 6.09. $C_{22}H_{27}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 59.06; H 6.08; Br 17.86; N

6.26. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.44 (кв, 2H, $J = 6.8$, NHCH_2CH_2); 2.15 (т, 2H, $J = 7.0$, NCH_2); 2.26-2.32 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); [2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.2$) и 2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.98-3.07 (м, 2H, NHCH_2); 3.53-3.59 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.77 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 7.8$, CHCH_2); 6.69 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 7.03 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, H(4) C_6H_3); 7.16 (д, 1H, $J = 2.5$, H(6) C_6H_3); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.25 (м, 4H), C_6H_5]; 7.54 (т, 1H, $J = 5.5$, NH), 9.37 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(4-морфолилпропил)пропанамид (15). Выход 73.2%, т.пл. 123-124°C, R_f 0.44. Найдено, %: C 65.37; H 6.58; Cl 8.63; N 6.73. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.58; H 6.75; Cl 8.80; N 6.95. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.42 (кв, 2H, $J = 6.8$, NHCH_2CH_2); 2.18 (т, 2H, $J = 7.0$, NCH_2); 2.24-2.30 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); [2.70 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.97-3.05 (м, 2H, NHCH_2); 3.52-3.56 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.78 (дд, 1H, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 7.8$, CHCH_2); 6.72 (д, 1H, $J = 8.4$, H(3) C_6H_3); 6.95 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.03 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.08-7.15 (м, 1H) и 7.18-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.41 (т, 1H, $J = 5.3$, NH), 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(3-этоксипропил)пропанамид (16). Выход 65.7%, т.пл. 148-150°C, R_f 0.41. Найдено, %: C 58.92; H 5.76; Br 19.38; N 3.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 59.12; H 5.95; Br 19.67; N 3.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.15 (т, 3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.52 (кв, 2H, $J = 6.5$, NHCH_2CH_2); [2.72 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.1$) и 2.78 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.1$), CHCH_2]; 2.97-3.08 (м, 2H, NHCH_2); 3.16-3.25 (м, 2H, OCH_2CH_2); 3.35 (кв, 2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.75 (т, 1H, $J = 8.1$, CHCH_2); 6.73 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.92 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, H(4) C_6H_3); 7.05 (д, 1H, $J = 2.5$, H(6) C_6H_3); [7.08-7.14 (м, 1H) и 7.18-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.48 (уш.т, 1H, $J = 5.5$, NH), 9.32 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(3-этоксипропил)пропанамид (17). Выход 68.3%, т.пл. 153-155°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 66.27; H 6.54; Cl 9.73; N 3.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 66.38; H 6.69; Cl 9.80; N 3.87. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.13 (т, 3H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.50 (кв, 2H, $J = 6.5$, NHCH_2CH_2); [2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$), CHCH_2]; 2.98-3.10 (м, 2H, NHCH_2); 3.17-3.24 (м, 2H, OCH_2CH_2); 3.34 (кв, 2H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.78 (т, 1H, $J = 8.1$, CHCH_2); 6.72 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.04 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.25 (м, 4H), C_6H_5]; 7.52 (уш.т, 1H, $J = 5.6$, NH), 9.28 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-[3-(N,N-диметил)аминопропил]пропанамид (18). Выход 72.3%, т.пл. 159-160°C, R_f 0.44. Найдено, %: C 59.11; H 6.07; Br 19.58; N 6.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.26; H 6.22; Br 19.71; N 6.91. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3346 (NH); 1648 (C=O); 1600, 1550 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.40 (кв, 2H, $J = 6.8$, NHCH_2CH_2); 2.08 (т, 2H, $J = 7.0$, NCH_2); 2.09 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); [2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.2$) и 2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.97-

3.04 (м, 2H, NHCH_2); 4.78 (дд, 1H, $J_1 = 8.2, J_2 = 7.8, \text{CHCH}_2$); 6.69 (д, 1H, $J = 8.5, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.03 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.16 (д, 1H, $J = 2.5, \text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.53 (т, 1H, $J = 5.6, \text{NH}$), 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-[3-(N,N-диметил)аминопропил]пропанамид (19). Выход 75.8%, т.пл. 172-173°C, R_f 0.49. Найдено, %: C 66.47; H 6.81; Cl 9.65; N 7.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.56; H 6.98; Cl 9.82; N 7.76. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.42 (кв, 2H, $J = 6.7, \text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2.06 (т, 2H, $J = 6.9, \text{NCH}_2$); 2.08 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); [2.72 (дд, 1H, $J_1 = 14.4, J_2 = 8.2$) и 2.78 (дд, 1H, $J_1 = 14.4, J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.95-3.02 (м, 2H, NHCH_2); 4.75 (дд, 1H, $J_1 = 8.2, J_2 = 7.8, \text{CHCH}_2$); 6.68 (д, 1H, $J = 8.4, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.02 (дд, 1H, $J_1 = 8.4, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.15 (д, 1H, $J = 2.5, \text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$); [7.07-7.12 (м, 1H) и 7.19-7.28 (м, 4H), C_6H_5]; 7.51 (т, 1H, $J = 5.6, \text{NH}$), 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(4-изопропоксибензил)пропанамид (20). Выход 82.5%, т.пл. 108-109°C, R_f 0.50. Найдено, %: C 63.95; H 5.43; Br 16.91; N 2.84. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 64.11; H 5.60; Br 17.06; N 2.99. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (д, 6H, $J = 6.0, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); [2.79 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.0$) и 2.88 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.0$), CHCH_2]; [4.10 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 5.8$) и 4.17 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 5.8$), NHCH_2]; 4.50 (т, 1H, $J = 6.0, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.85 (т, 1H, $J = 8.0, \text{CHCH}_2$); [6.65-6.70 (м, 2H) и 6.84-6.89 (м, 2H), C_6H_4]; 6.70 (д, 1H, $J = 8.6, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.06 (дд, 1H, $J_1 = 8.6, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.09-7.28 (м, 6H, $\text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$ и C_6H_5); 8.01 (т, 1H, $J = 5.8, \text{NH}$), 9.37 (с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(4-изопропоксибензил)пропанамид (21). Выход 84.3%, т.пл. 99-100°C, R_f 0.48. Найдено, %: C 70.65; H 5.93; Cl 8.09; N 3.11. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 70.83; H 6.18; Cl 8.36; N 3.30. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3286 (NH); 1634 (C=O); 1610, 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.27 (д, 6H, $J = 6.2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); [2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$) и 2.86 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$), CHCH_2]; [4.08 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 6.0$) и 4.15 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 6.0$), NHCH_2]; 4.50 (т, 1H, $J = 6.2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.83 (т, 1H, $J = 8.2, \text{CHCH}_2$); [6.67-6.73 (м, 2H) и 6.85-6.92 (м, 2H), C_6H_4]; 6.71 (д, 1H, $J = 8.7, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.08 (дд, 1H, $J_1 = 8.7, J_2 = 2.6, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.12-7.30 (м, 6H, $\text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$ и C_6H_5); 8.04 (т, 1H, $J = 6.0, \text{NH}$), 9.40 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-[(пиридин-3-ил)метил]пропанамид (22). Выход 77.5%, т.пл. 158-159°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 61.07; H 4.43; Br 19.17; N 6.65. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.33; H 4.66; Br 19.43; N 6.81. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: [2.82 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$) и 2.89 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$), CHCH_2]; 4.23 (д, 2H, $J = 6.0, \text{NHCH}_2$); 4.84 (т, 1H, $J = 8.2, \text{CHCH}_2$); 6.72 (д, 1H, $J = 8.5, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 6.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.04-7.25 (м, 8H, $\text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$, $\text{H}(5)$ и $\text{H}(6) \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_6H_5); 8.20 (уш.т, 1H, $J = 6.0, \text{NH}$); 8.27 (д, 1H, $J = 2.0, \text{H}(2) \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.32 (дд, 1H, $J_1 = 4.6, J_2 = 1.5, \text{H}(4) \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 9.34 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-[(пиперидин-3-ил)метил]пропан-амид (23). Выход 79.8%, т.пл. 188-190°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 68.53; Н 5.02; Cl 9.39; N 7.46. $C_{21}H_{19}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 68.76; Н 5.22; Cl 9.66; N 7.64. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: [2.80 (AA, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.88 (AA, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$), $CHCH_2$]; 4.22 (A, 2H, $J = 6.0$, $NHCH_2$); 4.84 (т, 1H, $J = 8.1$, $CHCH_2$); 6.74 (A, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.92 (AA, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.07-7.27 (м, 8H, H(6) C_6H_3 , H(5) и H(6) C_5H_4N , C_6H_5); 8.21 (уш.т, 1H, $J = 6.0$, NH); 8.29 (A, 1H, $J = 2.0$, H(2) C_5H_4N); 8.33 (AA, 1H, $J_1 = 4.7$, $J_2 = 1.7$, H(4) C_5H_4N); 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ-2-ՆԻՐՕ-ՔՍԻՖԵՆԻԼ)-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻՈՆԱՄԻԴՆԵՐԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ՆՈՐ ԱՄԻՆՈԱՄԻԴՆԵՐԻ, ԳԻԱՄԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ԳԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱԿՄԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱԳԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ, Տ. Օ. ԱՍԱԿՍՅԱՆ, Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱՏՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ

6-Հալոգենտեղակարված 4-ֆենիլքրոման-2-ոնների և պիպերազինի էկվիմոլյար քանակների փոխազդեցությամբ ստացված են համապատասխան մոնոդիարիլպրոպիոնամիդներ: Իսկ վերոհիշյալ քրոմանոնների կրկնակի քանակների ռեակցիայով սինթեզված են սիմետրիկ դիամիդպիպերազիններ: Վերջինները վերականգնված են լիթիումի ալյու-մոհիդրիդով համապատասխան դիամինների, որոնք բնութագրված են դիհիդրոքլորիդների ձևով: Ուսումնասիրված է քրոմանոնների բացման ռեակցիան մի շարք տեղակարված ալկիլ-, արիլալկիլ-, ինչպես նաև հետերիլալկիլամիններով: Հետազոտված է սինթեզված նյութերի հակառոշիմիկ և հակաօքսիդանտ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF AMINOAMIDES, DIAMIDES AND DIAMINES OF THE 3-(5- SUBSTITUTED-2-HYDROXYPHENYL)-3-PHENYLPROPIONIC ACIDS

R. S. BALAYAN¹, Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹,
A. A. AGHEKYAN¹, R. E. MURADYAN¹, T. H. ASATRYAN¹,
Zh. M. BUNIATYAN¹ and N. S. MINASYAN²

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
¹A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
² Molecule Structure Research Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifok54@mail.ru

By interaction of equimolar amounts of 6-halogen substituted 4-phenylchroman-2-ones with piperazine monodarylpropionamides have been obtained. By reaction of two moles of the above chromanone with one mole of piperazine symmetric diamidopiperazines have been synthesized. The latter were reduced to the corresponding diamines with a sixfold excess of lithium aluminium hydride; then they were transformed to a dihydrochlorides. By reaction of chromanone with a number of substituted alkyl-, arylalkyl-, and also heterylalkylamines, the amides of diarylpropionic acids were obtained.

The antiarrhythmic and antioxidant activity of synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №6, с. 10.
- [2] Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с. 20.
- [3] Ухов С.В., Сыропятов Б.Я., Новикова В.В., Балабаш В.А., Шустов А.А., Одегова Т.Ф. // Хим.-фарм. ж., 2011, т. 45, №4, с. 32.
- [4] Коньшин М.Е., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И., Нейфельд П.Г., Фешин В.П., Шуров С.Н., Одегова Т.Ф. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №9, с. 10.
- [5] Краснов В.П. // Успехи химии, 1995, т. 64, №11, с. 1121.
- [6] Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э. // ХГС, 2009, №5(503), с. 680.
- [7] Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №11, с. 7.
- [8] Балаян Р.С., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №4, с. 83.
- [9] Балаян Р.С., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [10] Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с. 125.
- [11] Балаян Р.С., Асатрян Т.О., Григорян А.Б., Маркарян К.Ж., Хачатрян А.Г., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 448.
- [12] Арустамян Ж.С., Балаян Р.С., Маркарян Р.Э., Мкрян Г.Г., Асатрян Т.О., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №2, с. 257.
- [13] Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Пасхина О.Е. / В сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ". М., 2000, с. 209.
- [14] Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. / В кн. "Перекисное окисление липидов в биологической мембране". М., 1972, с. 38.

**ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕАГИРОВАНИЯ ГИДРАЗОНОВ
p-ХЛОР(БРОМ)БЕНЗОИЛМЕТИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЙ
БРОМИДОВ СО ЩЕЛОЧЬЮ И АЛКИЛИРОВАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ
О-ФОСФОБЕТАИНОВ**

Р. Дж. ХАЧИКЯН^а, З. Г. ОВАКИМЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б, Р. А. ТАМАЗЯН^б,
А. Г. АЙВАЗЯН^б, Ф. С. КИНОЯН^а и М. Г. ИНДЖИКЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^а Институт органической химии

^б Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

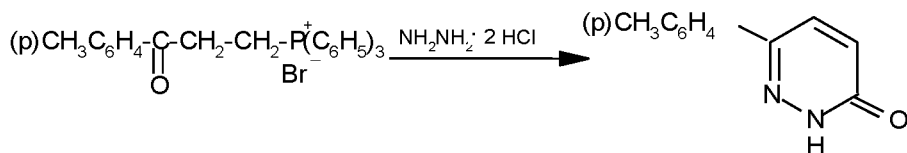
E-mail: khachikyanraya@gmail.com

Поступило 10 IV 2014

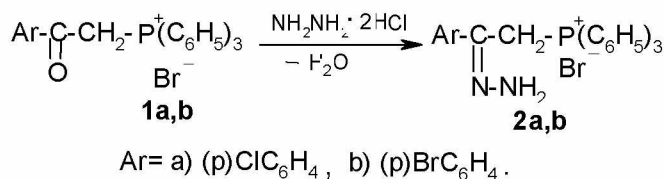
На примере гидразонов p-хлор(бром)бензоилметилтрифенилфосфониевых солей установлено, что под действием щелочи образуются О-фосфобетаины. Показано, что взаимодействие О-фосфобетаина, полученного из гидразона p-хлорбензоилметилтрифенилфосфониевой соли с метилиодидом, приводит не к О-, а к С-метилированному продукту и йодистому аналогу исходной соли. Показано также, что после анионизации С-алкилированной соли, промежуточно образовавшийся илид стабилизируется в О-бетаин, успешно алкилируется, приводя к О-алкилированному продукту.

Рис. 1, библиограф. ссылки 7.

Недавно нами было установлено, что β-толуилэтилтрифенилфосфоний бромид с хлористоводородным гидразином, вместо ожидаемого гидразона, образует 6-толил-2,3-дигидропиридазин-3 [1].



В продолжение этих исследований в настоящей работе нами были изучены реакции гомологичных ароилметилтрифенилфосфоний бромидов **1a,b** с гидразином, приведшие к соответствующим гидразоновым производным **2a,b**.



Из литературных данных известно, что оксимы ароилметилтрифенилфосфониевых солей под действием оснований подвергаются гетероциклизации с образованием пятичленных гетероциклов с атомом фосфора в цикле [2-4]. Известно также, что гетероциклические соединения с атомом фосфора в цикле или в боковой цепи обладают биологической активностью и причисляются к пестицидам нового поколения. Исходя из сказанного нами была сделана попытка гетероциклизации соединений **2a,b** действием 1N водного раствора щелочи при 0°C. Однако, вместо ожидаемых фосфор- и азотсодержащих гетероциклов, были получены фосфониевые соединения, не содержащие, согласно данным элементного анализа, атомов азота и галогена, а в ИК, ЯМР ¹³C спектрах отсутствуют сигналы, характерные для карбонильной группы. По данным РСА установлено, что полученные соединения представляют собой фосфобетаины **3a,b** с отрицательным зарядом на атоме кислорода.

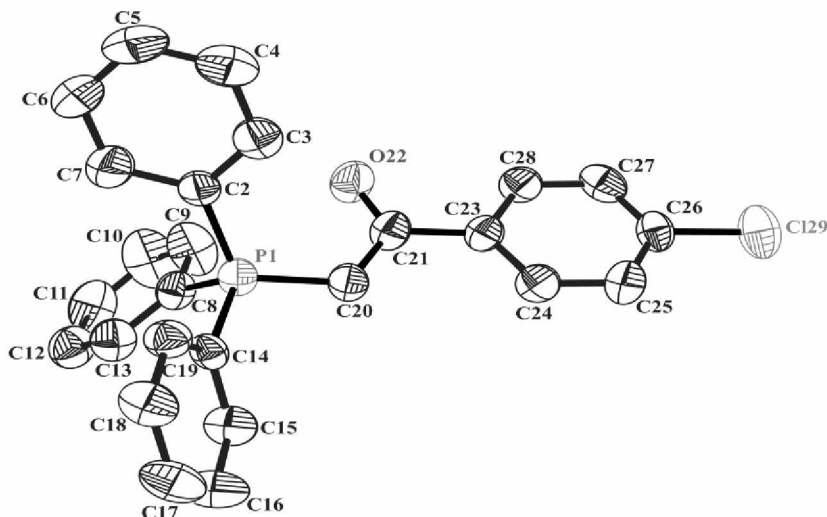
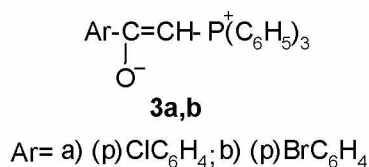
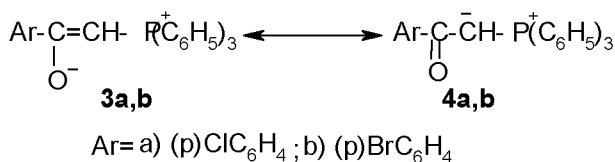


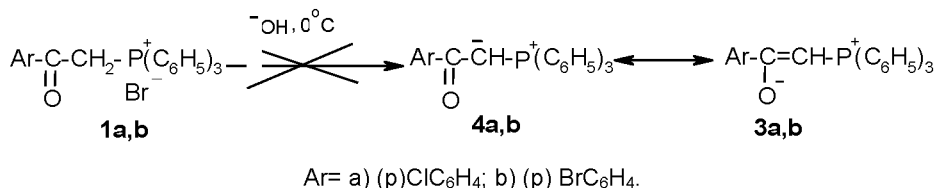
Рис. Строение молекулы **3a**. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

Рентгеноструктурный анализ кристалла соединений **3a** проведен при комнатной температуре на автодифрактометре "Enraf-Nonius CAD-4" (MoK излучение ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), графитовый монохроматор). Параметры моноклинной элементарной ячейки измерены и уточнены по 22 рефлексам с $12.09 < \theta < 13.66$, равны $a = 16.7251(3)$, $b = 10.9789(2)$, $c = 23.7639(3) \text{ \AA}$, $\beta = 100.58(3)^\circ$, $V = 4289.4(5) \text{ \AA}^3$. В ходе дифракционного эксперимента была измерена интенсивность 6209 отражений в области $0 \leq h \leq 23$, $0 \leq k \leq 15$, $-33 \leq l \leq 33$, $\theta_{\text{макс}} = 30^\circ$, (MoK-излучение, графитовый монохроматор). Учет поглощения проведен по экспериментальным кривым азимутального сканирования ($T_{\text{min}} = 0.91332$, $T_{\text{max}} = 0.94627$). [5]. Систематические погасания однозначно определили пр.гр. C2/c ($z = 8$). Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [6]. После усреднения симметрично эквивалентных рефлексов массив содержал 5653 неэквивалентных рефлексов ($R_{\text{int}} = 0.024$), из них 1999 наблюдаемых с $I > 2(I)$. Структура расшифрована прямыми методами, координаты атомов водорода определены из разностных синтезов Фурье. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном — для атомов водорода, окончательный фактор расходимости $R = 0.065$, $S = 0.96$. Результаты рентгеноструктурных исследований **3a** показали, что молекула исследованного соединения имеет Z-конфигурацию. Структура молекулы соединения **3a** представлена на рисунке. Исследования показали, что соединение представляет собой внутреннюю соль, где положительный заряд на атоме фосфора компенсируется отрицательным зарядом атома кислорода.

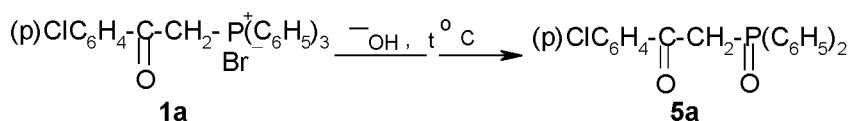
Отрицательный заряд в таких бетаинах мог бы быть стабилизирован за счет перемещения к фосфору с образованием илидов **4a,b**.



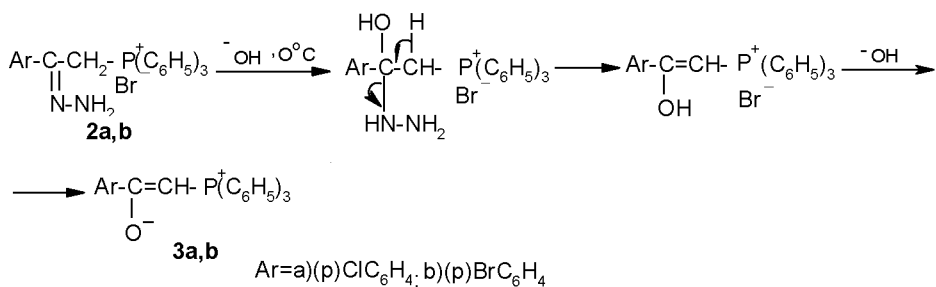
Стабильность полученных нами бетаинов **3a,b** объясняется, вероятно, сильной делокализацией отрицательного заряда карбонильной группой. Специально поставленным опытом нами исключено образование фенацилидентрифенилфосфоранов **4a,b** из **1a,b**, полученных гидролизом гидразонов **2a,b** в приведенных условиях.



При более высоких температурах, в условиях кипячения с водным раствором щелочи соли **1a**, был получен продукт щелочного гидролиза последней, сопровождающегося анионизацией фенильной группы **5a**.



Образование фосфобетаинов **3a,b** представляется нам протекающим по схеме, включающей в себя на первой стадии присоединение молекулы воды по C=N группе с последующим отщеплением молекулы гидразина по нижеследующей схеме.

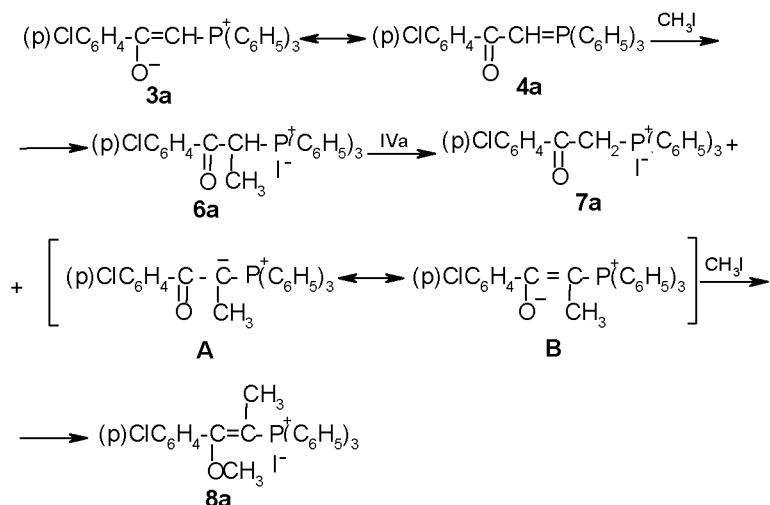


Из литературных данных известно, что фенацилметиленфосфоран реагирует с йодистым этилом с образованием О-алкилированного продукта [7].

Интересно, что попытка алкилирования полученного нами бетаина **3a** йодистым метилом в растворе ацетонитрила не увенчалась успехом.

Исследования показали, что в условиях реакции бетаин **3a** переходит в илд **4a**, и наряду с С-алкилированным продуктом **6a** нам удалось выделить также йодистый аналог исходной соли **7a** и О-алкилированный продукт **8a**.

Некоторая часть С-алкилированной соли **6a** после анионизации под действием ильда **6a**, играющего роль основания, переходит в соль **7a**, а промежуточно образовавшийся илд А стабилизируется в бетаин В, который успешно алкилируется йодистым метилом с образованием О-алкилированного продукта **8a**.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P синтезированных соединений сняты на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300.08, 121.75 и 75.46 МГц на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P , соответственно при температуре 303 К. Химические сдвиги приведены относительно сигнала ТМС как внутреннего стандарта для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и сигнала ортофосфорной кислоты как внешнего стандарта для спектров ЯМР ^{31}P . ИК-спектры сняты на спектрометре "UR-20 Sepesord 751R" в вазелиновом масле.

Трифенилароилметилфосфоний бромиды (1a,b). К раствору 0.01 моля ароилметилбромида в толуоле прибавляли 0.01 моля трифенилфосфина, реакцию смесь кипятили 5-6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали толуолом, высушивали в вакууме и перекристаллизовывали из этанола. Получили 3.72 г (75%) соединения **1a** с т. пл. 247-248°C. Найдено, %: Br 16.21. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{POBrCl}$. Вычислено, %: Br 16.14 и 4.26 г (79%) соединения **1b** с т.пл. 251-252°C. Найдено, %: Br 14.87. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{POBr}_2$. Вычислено, %: Br 14.81.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1:3) δ , м.д., Гц: **1a** 6.25 (д, 2H, P^+CH_2 , $J_{\text{PH}}=13.1$), 7.55-8.20 (м, 19H, PPh_3 , Ar). Спектр ЯМР ^{31}P 27.00 δ , м.д., Гц: Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1:3) δ , м.д., Гц: **1b** 6.30 (д, 2H, P^+CH_2 , $J_{\text{PH}}=13.0$), 7.70-8.10 (м, 19H, PPh_3 , Ar). Спектр ЯМР ^{31}P 26.90 δ , м.д.

Гидразоны трифенилароилметилфосфоний бромидов (2a,b). К раствору 0.005 моля трифенилароилметилфосфоний бромидов **1a,b** в метаноле прибавляли 0.06 моля гидрохлорида гидразина в минимальном количестве воды. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником на водяной бане 30 ч, затем выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме. Получили 1.75 г

(68.6%) соединения **2a** с т.пл. 239-240°C. Найдено, %: N 5.51; Br 15.65. $C_{26}H_{23}N_2PClBr$. Вычислено, %: N 5.49; Br 15.72 и 2.1 г (75.8%) соединения **2b** с т.пл. 249-250°C. Найдено, %: N 4.95; Br 14.46. $C_{26}H_{23}N_2PBr_2$. Вычислено, %: N 5.05; Br 14.44.

Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$ 1:3) δ , м.д., Гц: **2a** 3.39 (ш, 2H, NH_2), 6.70 (д, 2H, P^+CH_2 $J_{PH} = 13.1$), 7.50-8.25 (м, 19H, PPh_3 , Ar). Спектр ЯМР ^{31}P 27.03 δ , м.д.: Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$ 1:3) δ , м.д., Гц: **2b** 3.40 (ш, 2H, NH_2), 6.50 (д, 2H, P^+CH_2 , $J_{PH} = 13.0$), 7.60-8.10 (м, 19H, PPh_3 , Ar). Спектр ЯМР ^{31}P 27.06 δ , м.д.

Взаимодействие соединений 2a,b с водным раствором едкого кали. К насыщенному спиртовому раствору 0.0015 моля соединений **2a,b** на холоду при перемешивании по каплям прибавляли 1.5 мл 1N водного раствора едкого кали. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, высушивали в вакууме. Получили 0.57 г (95%) соединения **3a** с т. пл. 197-198°C и 0.60 г (87%) соединения **3b** с т. пл. 203-204°C.

Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$ 1:3) δ , м.д., Гц: **3a** 4.28 (д, 1H, CH , $J = 24.5$), 7.29 и 7.81 оба (м, по 2H, C_6H_4), 7.48-7.55 и 7.58-7.71 оба (м, 6H и 9H, PPh_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д., Гц: **3a** 51.0 (д, $J = 112.7$ CH), 127.0 (д, $J = 91.2$, C^i PPh_3), 127.9 ($C^{o,o'}$ C_6H_4Cl), 128.5 ($C^{m,m'}$ C_6H_4Cl), 129.0 (д, $J = 12.2$, C^o PPh_3), 132.2 (д, $J = 2.8$, C^p PPh_3), 133.2 (д, $J = 10.2$, C^m PPh_3), 135.3 (C^p C_6H_4Cl), 139.9 (д, $J = 15.3$, C^i C_6H_4Cl). Спектр ЯМР ^{31}P 21.95 δ , м.д.: Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$ 1:3) δ , м.д. **3b** 4.20 (д, 1H, CH , $J = 24.5$), 7.18 и 7.70 оба (м, по 2H, C_6H_4), 7.38-7.45 и 7.48-7.60 оба (м, 6H и 9H, PPh_3). Спектр ЯМР ^{31}P 21.85 δ , м.д.

Взаимодействие соединения 1a с водным раствором едкого кали при кипячении. Смесь 0.5 г (0.001 моля) соединения **1a**, 1 мл воды и 0.056 г (0.001 моля) кристаллического едкого кали кипятили 10-15 мин. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали хлороформом и переосаждали эфиром. Получили 0.27 г (78%) соединения **5a** с т. пл. 297-298°C. Найдено, %: C 67.76; H 4.49; P 8.68. $C_{26}H_{16}PO_2Cl$. Вычислено, %: C 67.70; H 4.51; P 8.74. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$ 1:3) δ , м.д.: **5a** 3.92 (м, 2H, CH_2), 7.55-7.85 (м, 14H, PPh_2 , Ar). Спектр ЯМР ^{31}P 30.05 δ , м.д.

Взаимодействие бетанна 3a с йодистым метилом. К насыщенному ацетонитрильному раствору 0.4 г (0.001 моля) соединения **3a** прибавляли 0.18 мл (0.003 моля) йодистого метила и кипятили 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом, высушивали в вакууме. Получили 0.1 г (18.5%) соединения **7a** с т. пл. 250-251°C. Найдено, %: I 23.29. $C_{26}H_{21}POCl$. Вычислено, %: I 23.41. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$ 1:3) δ , м.д., Гц: **7a** 6.30 (д, 2H, P^+CH_2 , $J_{PH} = 13.1$), 7.55-8.20 (м, 19H, PPh_3 , Ar). Спектр ЯМР ^{31}P 27.00 δ м.д.

Ацетонитрильный фильтрат переосаждали эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром, высушивали в вакууме.

Получили 0.21г (37.5%) соединения **6a**, с т. пл. 186-187⁰С. Найдено, %: I 22.78. C₂₇H₂₃РОСII. Вычислено, %: I 22.81.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆/CCl₄ 1:3) δ, м.д., Γγ: **6a** 1.77 (ΔΔ, 3Н, J₁=18.4, J₂=7.3 CH₃ CH); 6.77 (Δκ, 1Н, J₁=10.3, J₂=7.3 CH CH₃); 7.58 и 8.34 оба (м, по 2Н, C₆H₄); 7.69-7.75 и 7.82-8.00 оба (м, 6Н и 9Н, РPh₃). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆/CCl₄ 1:3) δ, м.д., Γγ: **6a** 14.5 (Δ, J=2.9 CH₃), 117.7 (Δ, J=86.5 Cⁱ РPh₃), 128.8 (C^{o,o'} C₆H₄Cl), 129.6 (Δ, J=12.7, C^o РPh₃), 131.4 (C^{м,м'} C₆H₄Cl), 131.7 (Δ, J=5.3, CH), 133.5 (Cⁱ C₆H₄Cl), 140.4 (C^p C₆H₄Cl), 195.4 (Δ, J=4.2 СО). Спектр ЯМР ³¹Р 33.80 δ, м.д.

После удаления растворителей (ацетонитрил/эфир) оставшийся остаток растворяли в хлороформе и переосаждали эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получили 0.13г (22.8%) соединения **8a** с т.пл. 153-154⁰С. Найдено, %: I 22.32. C₂₈H₂₅РОСII. Вычислено, %: I 22.26.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆/CCl₄ 1:3) δ, м.д., Γγ: **8a** 1.72 (Δ, 3Н, CH₃, J=15.7), 2.71 (с, 3Н, ОСН₃), 7.60 и 7.73 оба (м, по 2Н, C₆H₄), 7.73-7.80 и 7.82-7.90 оба (м, 6Н и 9Н, РPh₃). Спектр ЯМР ³¹Р 26.90 δ, м.д.

**ՆԻՄՔԻ ՆԵՏ p-ՔԼՈՐ(ԲՐՈՍ)ԲԵՆԶՈԻԼՄԵԹԻԼՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ
ԲՐՈՍԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԲԱՅԱՆԱՅՏՈՒՄԸ ԵՎ ՍՏԱՅՎԱԾ
Օ-ՖՈՍՖՈՐԵՏԱԻՆՆԵՐԻ ԱԼԿԻԼԱՅՈՒՄԸ**

Ռ. Զ. ԽԱՉԻԿՅԱՆ, Զ. Ն. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ն.Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ,
Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ֆ. Ս. ՔԻՆՈՅԱՆ և Դ. Ն. ԻՆՃԻԿՅԱՆ

p-Քլոր(բրոմ)բենզոլիլմեթիլտրիֆենիլֆոսֆոնիումային աղերի հիդրոլիզի օրինակի վրա հաստատվել է, որ հիմքի ազդեցությամբ առաջանում են Օ-ֆոսֆորետաիններ: Ցույց է տրվել, որ p-քլորբենզոլիլմեթիլտրիֆենիլֆոսֆոնիումային աղի հիդրոլիզից ստացված Օ-ֆոսֆորետաինը մեթիլդիդրի հետ փոխազդելիս առաջացնում է ոչ թե Օ-, այլ Շ-մեթիլացման արգասիք և ելային ֆոսֆոնիումային աղի յոդային նմանակ: Ցույց է տրվել նաև, որ Շ-ալկիլացված աղի անիոնիզացիայից ստացված իլիդը կայունանում է Օ-ֆոսֆորետաինի, որը հեշտությամբ ալկիլանում է, առաջացնելով Օ-ալկիլացման արգասիք:

**IDENTIFYING FEATURES OF REACTION OF HYDRAZONES
OF p-CHLORO(BROMO)BENZOYLMETHYLTRIPHENYLPHOSPHONIUM
BROMIDES WITH ALKALI AND ALKYLATION OF OBTAINED O-PHOSPHO
BETAINES**

**R. J. KHACHIKYAN, Z. G. HOVAKIMIAN, H. A. PANOSSIAN, R. A. TAMAZYAN,
A. G. AYVAZYAN, F. S. KINOYAN and M. H. INJIKYAN**

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

On the example of hydrazones of p-chloro(bromo)benzoylmethyltriphenylphosphonium salts it was found that under the action of alkali O-phosphobetaines were formed. At higher temperatures, under boiling conditions with aqueous alkali solution of p-chlorobenzoylmethyltriphenylphosphonium salt, a product of alkali hydrolysis was obtained accompanied by anionization of the phenyl group.

It was shown that the interaction of O-phosphobetaine obtained from hydrazone of p-chlorobenzoylmethyltriphenylphosphonium salt with methyl iodide led not to O-, but to C-methylated product and iodide analogue of the initial salt. It was also shown that after anionization of the C-alkylated salt intermediately formed ylide stabilized to O-betaine and successfully alkylated resulting in O-alkylated product.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Хачикян Р.Дж.* // ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 6, с. 1048.
- [2] *Masaki M., Fukini K., Ohta M.* // J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 3564.
- [3] *Gaudio G., Mondelli R., Paolo-Ponti P., Ticozzi C., Umani-Ronchi A.* // J. Org. Chem., 1968, v. 33, №12, p. 4431.
- [4] *Хачикян Р.Дж., Хачатрян Р.А., Залинян С.А., Геворкян Г.А., Карамян Н.В.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №3-4, с. 61.
- [5] *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S.* // *Acta Cryst.*, 1968, v. A24, p. 351, [doi:10.1107/S0567739468000707].
- [6] *Sheldrick G.M.* (1997). SHELXS97 and SHELXL97. University of Gottingen, Germany.
- [7] *Ramirez F., Dershowitz S.* // J. Org. Chem., 1957, v. 22, p. 41.

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 67, №2-3, 2014 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.856.1

**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИМЕТИЛ-3-ФЕНЭТИЛ-2-ТИОКСО-2,3,5,6-
ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-4(1H)-ОНА**

**А. И. МАРКОСЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, Н. М. ТОРШИРЗАД,
Дж. А. АВАКИМЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

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

Поступило 12 XII 2013

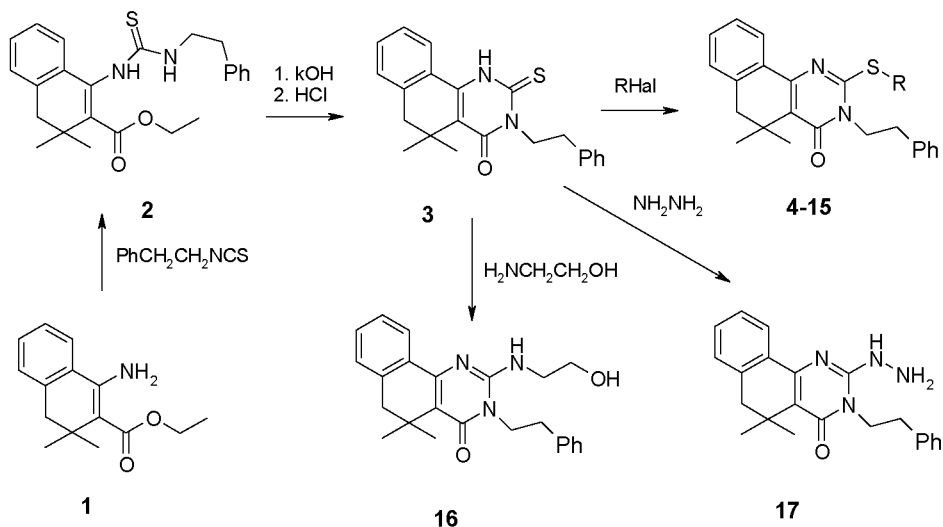
На основе 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата синтезирован 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-он, который переведён в 2-тиозамещённые-, 2-(2-гидроксиэтиламино)- и 2-гидразинопериодические. Установлено, что последнее в присутствии едкого кали образует 5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он. Конденсацией 2-гидразино-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она с бензоилизотиоцианатом получено производное тиосемикарбазида. Исходя из 2-гидразинобензо[h]хиназолина синтезированы 6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-он и его 1-меркаптоаналог. Меркаптопроизводное алкилированием переведено в 1-тиозамещённые 6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-оны. Некоторые из синтезированных соединений проявляют умеренную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов.

Библ. ссылок 17.

Из литературных данных известно, что бензо[h]хиназолины обладают широким спектром биологической активности, в частности, противоопухолевой, антидепрессивной, противосудорожной и др. [1-11]. В ходе наших предыдущих исследований было обнаружено, что производные 5,5-диметил-4-оксобензо[h]хиназолина обладают антибактериальными свойствами [12-14]. В продолжение этих исследований в настоящей

работе осуществлен синтез и изучены антибактериальные свойства производных 3-фенэтилбензо[h]хиназолин-4(1H)-она (**3**). Конденсацией 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата (**1**) с фенэтилизотиоцианатом получен 3,3-диметил-1-(3-фенэтилтиоуреидо)-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**2**), который без выделения из реакционной среды зациклизован в 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-он (**3**). Алкилированием последнего в щелочной среде галогенидами различного строения получены соответствующие 2-тиозамещённые производные (**4-15**).

Нами изучены также реакции соединения **3** с такими нуклеофилами как аминоэтанол и гидразингидрат. В результате проведенных реакций были получены 2-(2-гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (**16**) и 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (**17**), причем наилучшие результаты получаются при проведении реакции в избытке реагента.

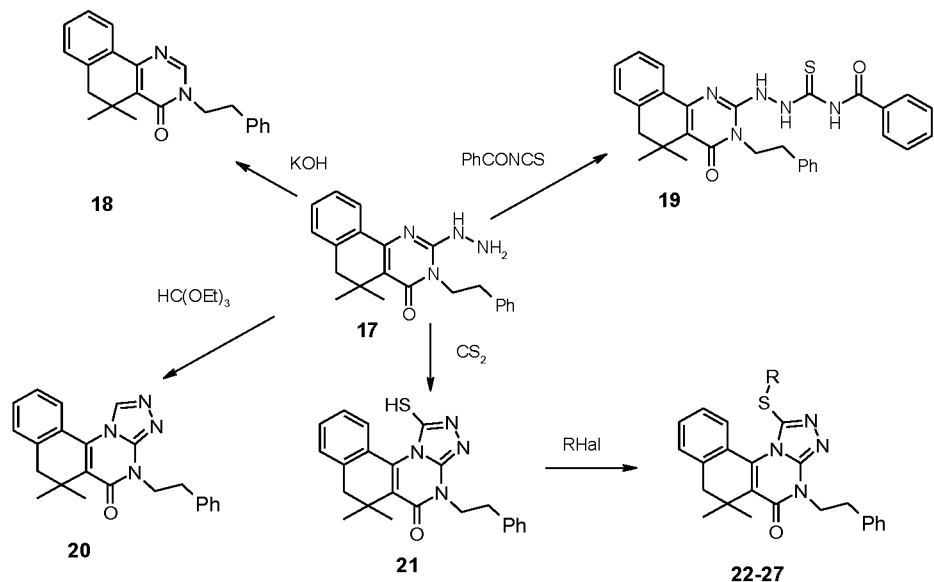


R = CH₃ (**4**); R = C₂H₅ (**5**); R = i-C₃H₇ (**6**); R = CH₂CH=CH₂ (**7**);
 R = CH₂COOEt (**8**); R = CH₂C₆H₅ (**9**); R = CH₂CO NHPh (**10**);
 R = CH₂CONH(3-ClC₆H₄) (**11**); R = CH₂CO NH(4-BrC₆H₄) (**12**);
 R = CH₂CONHCH₂C₆H₅ (**13**); R = CH₂CONH(3-CF₃C₆H₄) (**14**);
 R = CH₂CON(C₆H₅)₂ (**15**).

Ранее нами было показано, что гидразинобензохиназолины в присутствии едкого кали подвергаются расщеплению [15]. Нами установлено, что гидразинопроизводное **17** в присутствии едкого кали также расщепляется с образованием 5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**18**).

Конденсацией 2-гидразино-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она с бензоилизотиоцианатом получен аддукт **19**.

Взаимодействием 2-гидразинобензо[*h*]хиназолина с этилортоформиатом и сероуглеродом синтезированы 6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-он (**20**) и 1-меркапто-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-он (**21**), соответственно. Его алкилированием галогенидами различного строения получен ряд 1-тиозамещенных 6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-онов (**22-27**).



R = COC₆H₅ (**19**); R = CH₃ (**22**); R = C₂H₅ (**23**); R = CH₂CH=CH₂ (**24**); R = CH₂COOEt (**25**); R = CH₂C₆H₅ (**26**); R = CH₂CONHC₆H₅ (**27**).

Антибактериальная активность соединений **3-27** изучена по методике [16] при бактериальной нагрузке 20 млн бактериальных тел на 1 мл среды. В опытах использованы грамположительные стафилококки (*Staph. aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Растворы соединений приготовлены в ДМСО в разведении 1:20. Учет результатов проведен по диаметру (*d*, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения 0.1 мл раствора соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использован известный лекарственный препарат фуразолидон, для которого *d* = 24-25 мм [17].

Биологическими исследованиями установлено, что большинство изученных веществ обладают противомикробными свойствами. Среди них соединения **15**, **17** и **24** проявляют умеренную антибактериальную активность в отношении грамположительных микробов, подавляя их рост в зоне диаметром 15-20 мм. Аналогичную активность проявляют вещества **18**, **20** и **21** в отношении только кишечной палочки (*d* = 15 мм). Соединения **5**, **8**, **11-13** проявляют слабую антибактериальную активность

($d = 10\text{--}13\text{ мм}$) в отношении и грамположительных, и грамотрицательных микробов. Остальные соединения полностью лишены антибактериальной активности.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе "FT-IR NEXUS", спектры ЯМР ^1H — на спектрометре "Varian Mercury-300", внутренний стандарт — ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре «МХ-1321А» с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ТСХ проведена на пластинках «Silufol[®]», проявитель — пары йода.

5,5-Диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1H)-он (3). Смесь 24.5 г (0.1 моля) 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата (1) и 16.3 г (0.1 моля) фенэтилизотиоцианата в 150 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Затем прибавляют раствор 11.2 г (0.2 моля) гидроксида калия в 100 мл воды и кипятят смесь в течение 5 ч. Охлаждают и при перемешивании подкисляют 10% соляной кислотой до pH 3.0–3.5. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизуют из этанола. Получают 24.0 г (74%) 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1H)-она (3), т. пл. 235–237°C, R_f 0.87 (ацетон:гексан, 1:2). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ar); 1625 (C=C); 1669 (C=O); 3272 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.28 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 3.01 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.54 (2H, м, NCH_2); 7.13–7.43 (8H, м, Ar); 7.99 (1H, м, 10-CH); 12.12 (1H, с, NH). M^+ (масс-спектрально) 362. Найдено, %: C 72.72; H 6.26; N 7.87; S 9.03. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$. С 72.89; H 6.12; N 7.73; S 8.85.

2-Тиозамещённые-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-оны (4–15). В реакционную колбу с обратным холодильником помещают смесь 3.62 г (0.01 моля) тиоксохиназолина 3, 0.56 г (0.01 моля) гидроксида калия и 30 мл абсолютного этанола и кипятят 10 мин. Затем прибавляют 0.01 моля соответствующего галогенида и продолжают кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 20 мл воды. Осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из 65% этанола.

5,5-Диметил-2-метилтио-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он (4). Выход 85%, т. пл. 182–184°C, R_f 0.62 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C Ar); 1653 (C=C-C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., J : 1.35 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.72 (3H, с, SCH_3); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 3.00 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.15 (2H, м, NCH_2CH_2); 7.13–7.34 (8H, м, Ar). 8.07 (1H, дд, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.2$, 10-CH). M^+ (масс-спектрально) 376. Найдено, %: C 73.25; H 6.32; N 7.59; S 8.67. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 73.37; H 6.42; N 7.44; S 8.52.

5,5-Диметил-3-фенэтил-2-этилтио-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (5). Выход 54%, т. пл. 115-117°C, R_f 0.72 (этилацетат-октан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}$ Ар); 1652 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MSO}-d_6$), δ , м.д., Гц: 1.35 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 1.54 [1H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 2.98 (2H, м, CH_2Ph); 4.07-4.22 (3H, м, SCH_2NCH_2); 7.15 (1H, дд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.5$, 7-CH); 7.18-7.35 (7H, м, Ар); 7.99 (1H, дд, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.5$, 10-CH). M^+ (масс-спектрально) 390. Найдено, %: C 73.87; H 6.84; N 7.03; S 8.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 73.81; H 6.71; N 7.17; S 8.21.

5,5-Диметил-2-изопропилтио-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (6). Выход 81%, т. пл. 123-125°C, R_f 0.74 (этилацетат-гексан, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 ($\text{C}=\text{C}$ Ар); 1658 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MSO}-d_6$), δ , м.д., Гц: 1.35 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 1.54 [1H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 2.98 (2H, м, CH_2Ph); 4.07-4.22 (3H, м, SCH_2NCH_2); 7.15 (1H, дд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.5$, 7-CH); 7.18-7.35 (7H, м, Ар); 7.99 (1H, дд, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.5$, 10-CH). Найдено, %: C 74.05; H 6.83; N 6.80; S 8.08. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 74.22; H 6.98; N 6.92; S 7.93.

2-Аллилтио-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (7). Выход 88%, т. пл. 113-115°C, R_f 0.80 (этилацетат-гексан, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 ($\text{C}=\text{C}$ Ар); 1653 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MSO}-d_6$), δ , м.д., Гц: 1.34 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 2.99 (2H, м, CH_2Ph); 4.00 (2H, д, $J = 6.8$, SCH_2); 4.14 (2H, м, NCH_2); 5.20 (1H, дд, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 1.0$, цис= CH_2); 5.39 (1H, дд, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$, транс= CH_2); 6.04 (1H, д д т, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.8$); 7.15 (1H, дд, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.6$, 7-CH); 7.18-7.35 (7H, м, Ар); 8.03 (1H, дд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.8$, 10-CH). Найдено, %: C 74.75; H 6.42; N 6.79; S 8.16. Вычислено, %: C 74.59; H 6.51; N 6.96; S 7.97.

2-((5,5-Диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио)этилацетат (8). Выход 53 %, т. пл. 119-120°C, R_f 0.67 (этилацетат-октан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}$ Ар); 1656 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); 1735 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MSO}-d_6$), δ , м.д., Гц: 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.34 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 3.04 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.06 (2H, с, SCH_2); 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_2); 4.17 (2H, м, NCH_2CH_2); 7.12-7.36 (8H, м, Ар); 8.01 (1H, дд, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 2.0$, 10-CH). M^+ (масс-спектрально) 448. Найдено, % : C 69.81; H 6.46; N 6.36; S 7.29. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 69.62; H 6.29; N 6.24; S 7.15.

2-Бензилтио-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (9). Выход 71%, т.пл. 182-119°C, R_f 0.70 (этилацетат-октан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 1605 ($\text{C}=\text{C}$ Ар); 1653 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MSO}-d_6$), δ , м.д., Гц: 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.34 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 3.04 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.06 (2H, с, SCH_2); 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_2); 4.17 (2H, м, NCH_2CH_2); 7.12-7.36 (8H, м, Ар); 8.01 (1H, дд, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 2.0$, 10-CH). M^+ (масс-спектрально) 452.

Найдено, %: С 77.15; Н 6.07; N 6.00; S 7.25. $C_{29}H_{28}N_2OS$. Вычислено, %: С 76.96; Н 6.24; N 6.19; S 7.08.

2-{{(5,5-Диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио}-N-фенилацетамид (10). Выход 80%, т. пл. 223-225°C, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1650 (C=C-C=O); 1666 (C=O); 3315 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 1.33 (6H, с, $2 \times CH_3$); 2.74 (2H, с, 6- CH_2); 3.06 (2H, м, $\underline{SCH_2}Ph$); 4.18 (2H, с, SCH_2); 4.21 (2H, с, NCH_2); 6.96-7.15 (3H, м, Ар); 7.18-7.40 (8H, м, Ар); 7.58-7.64 (2H, м, Ар); 8.09 (1H, д, $J = 7.7$, 10-CH); 11.16 (1H, с, NH). Найдено, %: С 72.55; Н 5.81; N 8.59; S 6.66. $C_{30}H_{29}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 72.70; Н 5.90; N 8.48; S 6.47.

N-(3-Хлорфенил)-2-{{(5,5-диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио}ацетамид (11). Выход 91%, т. пл. 158-159°C, R_f 0.49 (этилацетат-изооктан, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C Ар); 1656 (C=O); 3150-3300 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 1.33 (6H, с, $2 \times CH_3$); 2.74 (2H, с, 6- CH_2); 3.07 (2H, м, $NCH_2\underline{SCH_2}$); 4.18 (2H, с, SCH_2); 4.21 (2H, м, $\underline{NCH_2SCH_2}$); 6.97-7.13 (3H, м, Ар); 7.18-7.38 (7H, м, Ар); 7.51 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.0$, Ар); 7.76 (1H, т, $J = 2.0$, Ар); 8.06 (1H, дд, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.4$, 10-CH); 10.33 (1H, с, NH). M^+ (масс-спектрально) 529/531. Найдено, %: С 68.12; Н 5.48; N 7.89; S 6.17. $C_{30}H_{28}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: С 67.97; Н 5.32; N 7.93; S 6.05.

N-(4-Бромфенил)-2-{{(5,5-диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио}ацетамид (12). Выход 84%, т. пл. 202-203°C, R_f 0.74 (этилацетат-изооктан, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1655 (C=O); 3150-3320 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 1.33 (6H, с, $2 \times CH_3$); 2.74 (2H, с, 6- CH_2); 3.02 (2H, м, $NCH_2\underline{SCH_2}$); 4.18 (2H, с, SCH_2); 4.20 (2H, м, $\underline{NCH_2SCH_2}$); 7.06 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.3$, Ар); 7.11 (1H, д, $J = 7.4$, Ар); 7.18-7.39 (6H, м, Ар); 7.37 (2H, д, $J = 8.8$, Ар); 7.58 (2H, д, $J = 8.8$, Ар); 8.07 (1H, дд, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.4$, 10-CH); 10.30 (1H, с, NH). Найдено, %: С 62.85; Н 5.10; N 7.39; S 5.67. $C_{30}H_{28}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: С 62.72; Н 4.91; N 7.31; S 5.58.

N-Бензил-2-{{(5,5-диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио}ацетамид (13). Выход 90%, т. пл. 100-101°C, R_f 0.75 (этилацетат-изооктан, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1650 (C=O); 3150-3320 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 1.34 (6H, с, $2 \times CH_3$); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 3.04 (2H, м, $NCH_2\underline{SCH_2}$); 4.06 (2H, с, SCH_2); 4.19 (2H, м, $\underline{NCH_2SCH_2}$); 4.34 (2H, д, $J = 5.8$, NCH_2); 7.12-7.36 (13H, м, Ар); 8.11 (1H, дд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.4$, 10-CH); 8.42 (1H, д, $J = 5.8$, NH). Найдено, %: С 72.94; Н 6.30; N 8.44; S 6.35. $C_{31}H_{31}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 73.05; Н 6.13; N 8.24; S 6.29.

2-{{(5,5-Диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио}-N-(3-трифторметилфенил)ацетамид (14). Выход 34%, т. пл. 160-161°C, R_f 0.61 (этилацетат-изооктан, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C

Ap); 1668 (C=O); 3265 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 1.33 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 3.07 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.20 (2H, с, SCH_2); 4.21 (2H, м, NCH_2CH_2); 7.03 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$, Ap); 7.10 (1H, д, $J = 7.5$, 7-CH); 7.18-7.47 (8H, м, Ap); 7.90 (1H, д, $J = 8.3$, Ap); 7.96 (1H, т, $J = 2.3$, Ap), 8.07 (1H, дд, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.1$, 10-CH). M^+ (масс-спектрально) 563. Найдено, %: C 66.25; H 5.12; N 7.59; S 5.87. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 66.06; H 5.01; N 7.46; S 5.69.

2-{(5,5-Диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио}-N,N-дифенилацетамид (15). Выход 80%, т. пл. 217-219°C, R_f 0.78 (этилацетат-изооктан, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ap); 1656 (C=O); 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 1.32 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.72 (2H, с, 6- CH_2); 3.00 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.17 (2H, м, NCH_2CH_2); 4.24 (2H, с, SCH_2); 7.11-7.35 (8H, м, Ap); 7.40 (10H, шс, Ap); 7.68 (1H, дд, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.4$, 10-CH). Найдено, %: C 75.75; H 5.64; N 7.49; S 5.67. $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 75.63; H 5.82; N 7.35; S 5.61.

2-(2-Гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (16). Смесь 3.62 г (0.01 моля) тиоксохиназолина **3** и 25 мл 2-аминоэтанола кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют 100 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 60% этанола. Получают 2.9 г (74%) 2-(2-гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**16**), т. пл. 130-132°C, R_f 0.45 (этилацетат-хлороформ, 2:5). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1605 (C=C Ap); 1635 (C=N); 1664 (C=O); 3200-3500 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 1.29 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.69 (2H, с, 6- CH_2); 2.91 (2H, м, CH_2Ph); 3.58 (2H, м, OCH_2); 3.67 (2H, м, CH_2NH); 4.14 (2H, м, NCH_2); 4.48 (1H, шс, OH); 6.80 (1H, т, $J = 5.0$, NH); 7.09 (1H, м, Ap); 7.14-7.32 (5H, м, Ap); 7.37 (1H, м, Ap); 8.03 (1H, м, 10-CH). Найдено, %: C 74.20; H 6.86; N 10.94. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.01; H 6.99; N 10.79.

2-Гидразино-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (17). Смесь 23.0 г (0.63 моля) тиоксохиназолина **3** и 100 мл 100% гидразингидрата кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и при перемешивании добавляют 200 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 19.0 г (83%) 2-гидразино-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**17**), т. пл. 194-196°C. R_f 0.57 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ap); 1635 (C=N); 1660 (C=O); 3200-3350 (NHNH_2). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 1.31 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.71 (2H, с, 6- CH_2); 2.88 (2H, т, $J = 8.1$, CH_2Ph); 4.08 (2H, т, $J = 8.1$, NCH_2); 4.22 (2H, шс, NH_2); 7.08-7.19 (2H, м, Ap); 7.21-7.29 (4H, м, Ap); 7.35-7.40 (2H, м, Ap); 8.14 (1H, дд, $J_1 = 7.1$, $J_2 = 2.0$, 10-CH); 8.35 (1H, шс, NH). Найдено, %: C 73.38; H 6.90, N 15.66. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 73.31; H 6.71; N 15.54.

5,5-Диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (18).

Смесь 2.6 г (0.0072 моля) 2-гидразино-5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (17), 0.56 г (0.01 моля) едкого кали и 35 мл этанола кипятят с обратным холодильником 15 ч, прибавляют 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 75% этанола. Получают 2.1 г (91%) 5,5-диметил-3-фенэтил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (18), т. пл. 114-142°C. R_f 0.81 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ar); 1625 (C=N); 1658 (C=C-C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д., Гц: 1.37 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 3.03 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2Ph); 4.11 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2); 7.10-7.31 (8H, м, Ar); 8.01 (1H, дд, $J_1 = 7.1$, $J_2 = 2.0$, 10-CH); 8.07 (1H, с, CH). Найдено, %: C 80.12; H 6.85; N 8.61. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.97; H 6.71; N, 8.48.

N-[2-(5,5-Диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразинокарбонотиоил]бензамид (19). Смесь 3.6 г (0.01 моля) 2-гидразинобензохиназолина 17, 1.65 г (0.01 моля) бензоилизотиоцианата и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, на фильтре промывают 70 % этанолом и сушат на воздухе. Получают 2.5 г (43%) N-[2-(5,5-диметил-4-оксо-3-фенэтил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразинокарбонотиоил]бензамида (19), т. пл. 206-208°C (из этанола). R_f 0.84 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ar); 1635 (C=N); 1660 (C=O); 1680 (C=O); 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.32 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 3.11 (2H, м, CH_2Ph); 4.24 (2H, м, NCH_2); 7.11 (1H, м, Ar); 7.17-7.35 (6H, м, Ar); 7.40-7.65 (5H, м, Ar); 8.11-8.17 (2H, м, Ar); 8.27 (1H, м, 10-CH); 9.76 (1H, с, NH); 11.57 (1H, с, NH); 13.45 (1H, шс, NH). Найдено, %: C 68.97; H 5.77; N 13.49; S 6.28. $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.81; H 5.58; N 13.37; S 6.12.

6,6-Диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-он (20). Смесь 2.6 г (0.0072 моля) 2-гидразинобензохиназолина 17 и 25 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 6 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.0 г (75%) 6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-она (20), т. пл. 180-182°C, R_f 0.33 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ar); 1619 (C=N); 1651 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.30 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3$); 2.78 (2H, с, 7- CH_2); 3.09 (2H, м, CH_2Ph); 4.38 (2H, м, NCH_2); 7.14-7.21 (1H, м, Ar); 7.24-7.37 (5H, м, Ar); 7.41-7.51 (2H, м, Ar); 7.88 (1H, м, Ar); 9.01 (1H, с, 1-CH). Найдено, %: C 74.57; H 5.99; N 15.12. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 74.57; H 5.99; N 15.12.

1-Меркапто-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-он (21). Смесь 3.6 г (0.01 моля) 2-гидразинобензо-

300

хиназолина **17**, 8 мл сероуглерода и 8 мл пиридина кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч, прибавляют 30 мл воды и подкисляют 20% соляной кислотой до кислой реакции (универсальная индикаторная бумага). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси ацетон-вода. Получают 3.2 г (80%) 1-меркапто-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-она (**21**), т. пл. 159-160°C, R_f 0.78 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1627 (C=N); 1671 (C=O); 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.95 (3Н, шс, CH_3); 1.50 (Н, шс, CH_3); 2.76 (2Н, шс, 7- CH_2); 3.03 (2Н, т, $J = 8.0$, CH_2Ph); 4.20 (2Н, т, $J = 8.0$, NCH_2); 7.15-7.39 (8Н, м, Ар); 7.58 (1Н, д, $J = 7.0$, 11-CH); 13.86 (1Н, с, SH). Найдено, %: С 68.78; Н 5.37; N 13.80; S 8.12. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 68.63; Н 5.51; N 13.92; S 7.97.

6,6-Диметил-1-метилтио-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-он (22). Смесь 2.0 г (0.005 моля) меркаптотриазола **21**, 0.28 г (0.005 моля) гидроксида калия и 25 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин, затем прибавляют 0.85 г (0.006 моля) метилйодида и продолжают кипячение еще 12 ч. После охлаждения прибавляют 15 мл воды. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.8 г (86%) 6,6-диметил-1-метилтио-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-она (**22**), т. пл. 132-135°C, R_f 0.55 (бензол-этилацетат, 2:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1663 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.84 (3Н, шс, CH_3); 1.65 (3Н, шс, CH_3); 2.65 (2Н, с, SCH_3); 2.85 (2Н, шс, 7- CH_2); 3.08 (2Н, т, $J = 8.0$, CH_2Ph); 4.34 (2Н, т, $J = 8.0$, NCH_2); 7.13-7.48 (9Н, м, Ар). Найдено, %: С 69.29; Н 5.98; N 13.26; S 7.59. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 69.20; Н 5.81; N 13.45; S 7.70.

6,6-Диметил-1-этилтио-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-он (23). Аналогично из 2.0 г (0.005 моля) меркаптотриазола **21**, 0.28 г (0.005 моля) гидроксида калия и 0.78 г (0.005 моля) этилйодида получают 1.9 г (88%) 6,6-диметил-1-этилтио-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-она (**23**), т. пл. 144-146°C, R_f 0.60 (бензол-этилацетат, 2:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1620 (C=N); 1667 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.85 (3Н, шс, CH_3); 1.36 (3Н, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 1.64 (3Н, шс, CH_3); 2.83 (2Н, шс, 7- CH_2); 3.08 (2Н, т, $J = 8.0$, CH_2Ph); 3.19 (2Н, к, $J = 7.3$, SCH_2); 4.34 (2Н, т, $J = 8.0$, NCH_2); 7.13-7.48 (9Н, м, Ар). Найдено, %: С 69.63; Н 6.24; N 13.18; S 7.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 69.74; Н 6.09; N 13.01; S 7.45.

1-Аллилтио-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-он (24). Аналогично из 2.0 г (0.005 моля) меркаптотриазола **21**, 0.28 г (0.005 моля) гидроксида калия и 0.61 г (0.005 моля) аллилбромида получают 1.7 г (76%) 1-аллилтио-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-она (**24**), т. пл.

180-182°C, R_f 0.67 (бензол-этилацетат, 2:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1615 (C=C); 1667 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.86 (3H, ш, CH_3); 1.64 (3H, ш, CH_3); 2.83 (2H, ш, 7- CH_2); 3.08 (2H, м, CH_2Ph); 3.80 (2H, д, $J = 7.0$, SCH_2); 4.34 (2H, м, NCH_2); 5.08 (1H, д, $J = 10.0$, = CH_2); 5.22 (1H, д, $J = 17.0$, = CH_2); 5.87 (1H, ддт, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 7.0$, =CH); 7.16 (1H, м, Ар); 7.22-7.48 (8H, м, Ар). Найдено, %: C 70.44; H 5.77; N 12.84; S 7.43. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 70.56; H 5.92; N 12.66; S 7.25.

2-[(6,6-Диметил-5-оксо-4-фенэтил-4,5,6,7-тетрагидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-1-ил)тио]этилацетат (25). Аналогично из 2.0 г (0.005 моля) меркаптотриазола **21**, 0.28 г (0.005 моля) гидроксида калия и 0.62 г (0.005 моля) этилового эфира монохлоруксусной кислоты получают 2.0 г (82%) 2-[(6,6-диметил-5-оксо-4-фенэтил-4,5,6,7-тетрагидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-1-ил)тио]этилацетата (**25**), т. пл. 163-165°C, R_f 0.67 (бензол-этилацетат, 2:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1612 (C=C); 1652 (C=O); 1743 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.87 (3H, ш, CH_3); 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.63 (3H, ш, CH_3); 2.83 (2H, ш, 7- CH_2); 3.07 (2H, м, CH_2Ph); 3.95 (2H, с, SCH_2); 4.14 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 4.34 (2H, м, NCH_2); 7.16 (1H, м, Ар); 7.22-7.35 (5H, м, Ар); 7.37-7.50 (3H, м, Ар). Найдено, %: C 66.49; H 5.65; N 11.62; S 6.43. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 66.37; H 5.78; N 11.47; S 6.56.

1-Бензилтио-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-он (26). Аналогично из 2.0 г (0.005 моля) меркаптотриазола **21**, 0.28 г (0.005 моля) гидроксида калия и 0.64 г (0.005 моля) бензилхлорида получают 2.0 г (81%) 1-бензилтио-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4H)-она (**26**), т. пл. 133-135°C, R_f 0.79 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1612 (C=C); 1656 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.84 (3H, шс, CH_3); 1.60 (3H, шс, CH_3); 2.84 (2H, шс, 7- CH_2); 3.08 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2Ph); 4.31 (2H, шс, SCH_2); 4.34 (2H, т, $J = 8.0$, NCH_2); 7.13-7.4 5 (14 H, м, Ар). Найдено, %: C 73.02; H 5.61; N 11.47; S 6.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 73.14; H 5.73; N 11.37; S 6.51.

2-[(6,6-Диметил-5-оксо-4-фенэтил-4,5,6,7-тетрагидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-1-ил)тио]-N-фенилацетамид (27). Аналогично из 2.0 г (0.005 моля) меркаптотриазола **21**, 0.28 г (0.005 моля) гидроксида калия и 0.85 г (0.005 моля) N-фенилхлорацетамида получают 1.7 г (65%) 2-[(6,6-диметил-5-оксо-4-фенэтил-4,5,6,7-тетрагидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-1-ил)тио]-N-фенилацетамида (**27**), т. пл. 118-120°C. R_f 0.58 (бензол-этилацетат, 2:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ар); 1616 (C=N); 1668 (C=O); 33450 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д., Гц: 0.87 (3H, шс, CH_3); 1.64 (3H, шс, CH_3); 2.92 (2H, шс, 7- CH_2); 3.06 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2Ph); 4.01 (2H, шс, SCH_2); 4.33 (2H, т, $J = 8.0$, NCH_2); 6.98 (1H, м, Ар); 7.13-7.35 (8H, м, Ар); 7.37-7.57 (5H, м, Ар); 10.12 (1H, с, NH). Найдено, %:

C 69.34; H 5.52; N 13.17; S 5.81. $C_{31}H_{29}N_5O_2S$. Вычислено, %: C 69.51; H 5.46; N 13.07; S 5.99.

**5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-3-ՖԵՆԵԹԻԼ-2-ԹԻՕՔՍՈ-2,3,5,6-
ՏԵՏՐԱԿԻՆՈԲԵՆՉՈ[Խ]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-4(1H)-ՈՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ
ԱԻՆՔ-ԵԶԸ, ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ԱՆՏԻԲԱԿՏԵՐԻԱԼ
ՆԱԿՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Վ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ն. Մ. ԹՈՐՇԻՐԶԱԴ,
Ջ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ**

1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնաթալեն-2-էթիլկարբոքսիլատի և ֆենէթիլիզո-թիոցիանատի փոխազդեցութեամբ սինթեզվել է 5,5-դիմեթիլ-3-ֆենէթիլ-2-թիօքսո-2,3,5,6-տետրահիդրոբենչո[խ]խինազոլին-4(1H)-օնը, որը փոխարկվել է 2-թիօտեղակալ-ված-, 2-(2-հիդրօքսիէթիլամինո)- և 2-հիդրազինոածանցյալների: Վերջինս կալիումի հիդրօքսիդի ներկայութեամբ ճեղքվում է 5,5-դիմեթիլ-3-ֆենէթիլ-5,6-դիհիդրոբենչո[խ]խինազոլին-4(3H)-օնի: 2-Հիդրազինո-5,5-դիմեթիլ-3-ֆենէթիլ-5,6-դիհիդրոբենչո[խ]խինազոլին-4(3H)-օնի և բենզոիլիզոթիոցիանատի փոխազդեցութեամբ սինթեզվել է թիօ-սեմիկարբազիդի ածանցյալը: Նշելով 2-հիդրազինոբենչո[խ]խինազոլինից, սինթեզվել են 6,6-դիմեթիլ-4-ֆենէթիլ-6,7-դիհիդրոբենչո[խ][1,2,4]տրիազոլ[4,3-α]խինազոլին-5(4H)-օնը և 1-մերկապտո-6,6-դիմեթիլ-4-ֆենէթիլ-6,7-դիհիդրոբենչո[խ][1,2,4] տրիա-զոլ[4,3-α]խինազոլին-5(4H)-օնը: Վերջինս ալիլացմամբ փոխարկվել է 1-թիօտեղակալ-ված 6,6-դիմեթիլ-4-ֆենէթիլ-6,7-դիհիդրոբենչո[խ][1,2,4]տրիազոլ[4,3-α]խինազոլին-5(4H)-օնների: Սինթեզված միացություններից մի քանիսը ցուցաբերել են հակաբակ-տերիալ հատկություններ գրամդրական և գրամբացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ:

**SYNTHESIS, CONVERSIONS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF DERIVATIVES OF 5,5-DIMETHYL-3-PHENETHYL-2-THIOXO-2,3,5,6-
TETRAHYDROBENZO[h]QUINAZOLIN-4(1H)-ONE**

**A. I. MARKOSYAN, S. H. GABRIELIAN, N. M. TORSHIRZAD,
J. A. AVAKIMYAN and H. M. STEPANYAN**

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

Phone/fax: (374 10) 285291

E-mail: markosyan@netsys.am

By condensation of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-ethylcarboxylate with phenethylisothiocyanate was synthesized 5,5-dimethyl-3-phenethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-one, which is transferred to the 2-thiosubstituted-, 2-(2-hydroxyethylamino)- and 2-hydrazino derivatives. The latter, in the presence of potassium hydroxide splits into 5,5-dimethyl-3-phenethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one. The thiosemicarbazide derivative is synthesized by condensation of 2-hydrazino-5,5-dimethyl-3-phenethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one with benzoylisothiocyanate. On the basis of 2-hydrazinobenzo[h]quinazoline 6,6-dimethyl-4-phenethyl-6,7-dihydrobenzo[h][1,2,4]

triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-one and 1-mercapto-6,6-dimethyl-4-phenethyl-6,7-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-one are synthesized. The latter is transferred to 1-thiosubstituted 6,6-dimethyl-4-phenethyl-6,7-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones. Some of the synthesized compounds showed antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Cuthbert A.W.* // Brit. J. Pharm., 2003, v. 138, №8, p. 1528.
- [2] *Wissner A., Floyd M., Johnson B.D., Fraser H., Ingalls C., Nittoli T., Dushin R.G., Discafani C., Nilakantan R., Marini J., Ravi M., Cheung K., Tan X., Musto S., Annable T., Siegel M.M., Loganzo F.* // J. Med. Chem., 2005, v. 48, №24, p. 7560.
- [3] *Kathiravan S., Raghunathan R.* // Ind. J. Chem., Sect. B., 2008, v. 47, №7, p. 1117.
- [4] *Vadivelan S., Sinha B.N., Tajne S., Jagarlapudi S.A.* // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, №6, p. 2361.
- [6] *Feng Y., Ding X., Chen T., Chen L., Liu F., Jia X., Luo X., Liu D. De.* // Journal of Med. Chem., 2010, v. 53, №9, p. 3465.
- [7] *Sati N., Kumar S., Rawat M.S.M.* // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, v. 71, №5, p. 572.
- [8] *Patil A., Ganguly S., Surana S.* // Journal of Chemical Sciences, 2010, v. 122, №3, p. 443.
- [9] *Selvan P., Muruges N., Chandramohan M., Pannecouque C., De Clercq E.* // Ind. J. Pharm. Sci., 2010, v. 72, №6, p.806.
- [10] *Kidwai M., Bhatnagar D., Kumar R., Luthra P.M.* // Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), 2010, v. 58, №10, p. 1320.
- [11] *Liang J.L., Park S.E., Kwon Y., Jahng Y.* // Bioorg. Med. Chem., 2012, v. 20, №16, p. 4962.
- [12] *Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Papanyan N.J., Avakimyan J.A.* Electronic Journal of Natural sciences NAS of RA, 2013, 1(20), p. 17.
- [13] *Torshirzad N.M.* Electronic Journal of Natural sciences NAS of RA, 2013, 1(20), p. 22.
- [14] *Маркосян А.И., Торишрзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А.* Хим. ж. Армении, 2013, т.66, №2, с. 303.
- [15] *Маркосян А.И.* / Материалы 2-ой научной конференции Армянского химического общества «Новые материалы и процессы», Ереван, 2010, с. 50.
- [16] *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [17] *Машковский М.Д.* Лекарственные вещества. М., Новая волна, 2010, с. 851.

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 67, №2-3, 2014 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.533 + 547.574 + 547.811

**СИНТЕЗ 2-[2,2-ДИМЕТИЛ-4-(3-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРО-
ПИРАН-4-ИЛ]ЭТИЛАМИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ИХ ОКСАЛАТОВ**

**Н. С. АРУТЮНЯН¹, Л. А. АКОПЯН¹, О. А. ПАПОЯН¹, Р. В. ПАРОНИКЯН¹,
Г. М. СТЕПАНЯН¹, Г. А. ПАНОСЯН² и Г. А. ГЕВОРГЯН¹**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹ Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

² Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: gyulgev@gmail.com

Поступило 23 X 2013

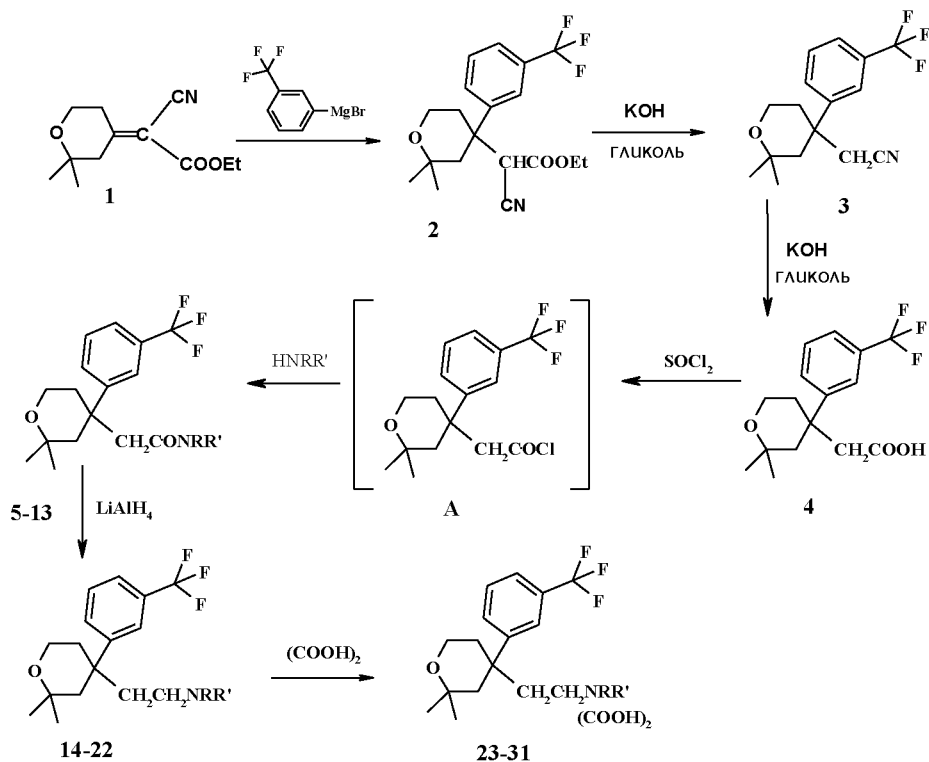
Конденсацией этилового эфира циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты с 3-трифторметилфенилмагнийбромидом синтезирован этиловый эфир циано[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты, декарбэтоксилирование которого приводит к соответствующему нитрилу. Гидролизом последнего получена [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусная кислота, взаимодействие которой с хлористым тионилем приводит к хлорангидриду. Синтезированы амиды вышеназванной кислоты. Восстановление алюмогидридом лития этих амидов приводит к соответствующим аминам. Для изучения биологической активности амины переведены в оксалаты. Результаты биологических исследований показали, что оксалат 4-бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина проявляет высокую, а остальные соединения – умеренно выраженную антибактериальную активность.

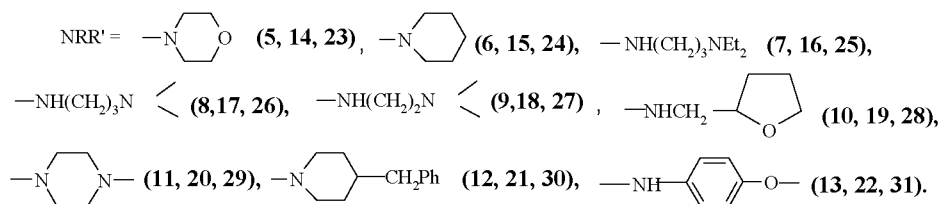
Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

По данным литературы, первичные и вторичные амины, а также амиды кислот представляют большой интерес как с точки зрения их синтетических возможностей, так и широкого спектра биологической активности (противовоспалительная, анальгезирующая, антиоксидантная, антиаритмическая, антибактериальная активность, прокоагулянтное и гипертензивное действие, влияние на свертываемость крови) [1-3].

Известно, что некоторые производные [2-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)]-4-арилалкаминамов проявляют биологическую активность [4,5]. Нами синтезированы новые производные 2-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина, содержащие в положении 4 пиранового кольца трифторметилфенильный радикал.

По методике [6] получен этиловый эфир циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты (**1**), который, реагируя с 3-трифторметилфенилмагнийбромидом, образует этиловый эфир циано[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты (**2**), а декарбэтоксигирование последнего приводит к [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетонитрилу (**3**). Гидролизом его получена [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусная кислота (**4**), взаимодействие которой с SOCl_2 привело к хлорангидриду (**A**). Ацилированием различных аминов хлорангидридом (**A**) синтезированы соответствующие амиды **5-13**. Восстановлением амидов алюмогидридом лития получены 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламины (**14-22**), которые для биологических исследований переведены в оксалаты **23-31**.





Антибактериальную активность изучали по методике [7] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) стафилококки и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E coli* 0-55).

Исследования антибактериальной активности соединений **23-31** показали, что все они обладают противомикробным свойством. При этом оксалат 4-бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина (**30**) проявляет высокую активность, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметром 21-27 мм. Остальные вещества, независимо от наличия в структуре различных радикалов, проявляют умеренную активность (d = 15-23 мм). Исключение составляет оксалат {2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(4-метоксифенил)амин (**31**), обладающий слабым антибактериальным свойством (d = 12-14 мм). Следует отметить, что испытуемые вещества, за исключением соединения **30**, по активности несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (d = 23-25 мм).

Таблица

Антибактериальная активность соединений 23-31

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста (мм)			
	Staphylococcus aureus		Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
	209 p	1		
23	19.6 ± 1.3	17.0 ± 1.0	17.3 ± 0.6	16.3 ± 0.6
24	19.0 ± 2.0	18.6 ± 1.3	17.0 ± 1.0	18.6 ± 1.3
25	18.0 ± 1.0	19.3 ± 0.6	17.0 ± 1.0	19.6 ± 1.3
26	18.0 ± 1.0	15.6 ± 1.3	18.6 ± 1.3	19.3 ± 0.6
27	19.6 ± 1.3	17.6 ± 1.3	19.0 ± 2.0	21.0 ± 2.0
28	20.0 ± 1.0	18.3 ± 0.6	18.6 ± 1.3	18.0 ± 1.0
29	19.0 ± 1.0	16.3 ± 0.6	17.0 ± 0	16.3 ± 0.6
30	27.6 ± 1.3	26.0 ± 2.0	24.0 ± 1.0	21.0 ± 1.0
31	13.3 ± 0.6	12.0 ± 1.0	12.3 ± 0.6	12.0 ± 0.6
фуразолидон	25.0 ± 1.0	24.0 ± 1.0	24.5 ± 0.5	23.3 ± 0.6

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ^1H — на "Mercury VX-300" с резонансной частотой

300 МГц в растворе ДМСО- d_6 (соед. **4**, **23**, **24**, **30**, **31**), ДМСО- d_6 /CCl₄ (1/3) (соед. **2**, **3**), а соединения **25-29** — в ДМСО+CF₃COOD. Температура плавления полученных веществ определялась на приборе "Boetius".

Синтез этилового эфира циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты (**1**) осуществлен по методу [6].

Этиловый эфир циано[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты (2) (смесь двух диастереомеров 50/50). К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученному из 16.8 г (0.7 моля) магниевых стружек и 168.7 г (0.75 моля) 1-бром-3-трифторметилбензола в 300 мл сухого эфира, при кипении и перемешивании добавляют раствор 133.8 г (0.6 моля) соединения **1** в 200 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают 2.5 ч при 42-44°C. На следующий день смесь охлаждают, подкисляют 20% HCl, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат. После отгонки растворителей остаток перегоняют. Выход 155 г (70%), т. кип. 175-180°C/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1580, 1600 (C=C аром.), 1740 (C=O); 2248 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.53 (с, 1.5H); 0.63 (с, 1.5H); 1.20 (с, 1.5H) и 1.23 (с, 1.5H, 2CH₃); 0.94 (т, 1.5H, $J = 7.2$) и 0.99 (т, 1.5H, $J = 7.2$, CH₃CH₂O); 1.91-2.08 (м, 2H); 2.47-2.54 (м, 1H) и 2.58-2.70 (м, 1H, 3.5-CH₂); 3.48-3.64 (м, 1H) и 3.69-3.78 (м, 1H, 6-CH₂); 3.81-3.93 (м, 2H, CH₃CH₂O); 4.11 (с, 0.5H) и 4.20 (с, 0.5H, CHCN); 7.52-7.77 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: C 62.00; H 6.05; N 3.65. C₁₉H₂₂F₃NO₃. Вычислено, %: C 61.78; H 5.96; N 3.79.

[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетонитрил (3). При нагревании растворяют 39.5 г (0.7 моля) КОН в 210 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 130 г (0.35 моля) цианоэфира **2**. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждают, добавляют 210 мл воды, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат. После отгонки эфира остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход 90 г (76%), т.кип. 148-152°C/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1596, 1610 (C=C аром.); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.63 (с, 3H, 2-CH₃); 1.19 (с, 3H, 2-CH₃); 1.79 (д, 1H, ² $J = 14.0$, 3-CH₂); 1.82 (ddd, 1H, ² $J = 14.2$, ³ $J = 10.7$, ³ $J = 4.6$, 5-CH₂); 2.30 (dd, 1H, ² $J = 14.0$, ⁴ $J = 2.3$, 3-CH₂); 2.40-2.47 (м, 1H, 5-CH₂); 2.63 (д, 1H, ² $J = 16.8$) и 2.74 (д, 1H, ² $J = 16.8$, CH₂CN); 3.59-3.68 (м, 1H) и 3.70-3.77 (м, 1H, 6-CH₂); 7.54-7.60 (м, 2H) и 7.69-7.75 (м, 2H, C₆H₄). Найдено, %: C 63.95; H 6.26; N 5.06. C₁₆H₁₈F₃NO. Вычислено, %: C 64.65; H 6.06; N 4.71.

[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусная кислота (4). При нагревании растворяют 33.6 г (0.6 моля) КОН в 120 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 44.52 г (0.15 моля) нитрила **3**. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем охлаждают, добавляют 120 мл воды, экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 60 мл концентрированной HCl до кислой реакции, экстрагируют тремя порциями бензола (3 × 150 мл), промывают водой и сушат.

После отгонки бензола перегоняют в вакууме. Выход 32 г (67.5%), т.кип. 163-166°C/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3400-3200 (ОН); 1713(C=O); 1610, 1590(C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.63 и 1.17 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.83 (д, 1H) и 2.20 (дд, 1H, ²J = 14.0, ⁴J = 2.0, 3-CH₂); 1.86 (ддд, 1H, ²J = 14.4, ³J = 10.1, ³J = 4.9) и 2.56 (м, 1H, 5-CH₂); 2.39 и 2.52 (оба д, по 1H, ²J = 14.4, CH₂COO); 3.59-3.75 (м, 2H, 6-CH₂); 7.44-7.66 (м, 4H, C₆H₄); 11.58 (ш, 1H, COOH). Найдено, %: С 61.04; Н 5.98. С₁₆H₁₉F₃O₃. Вычислено, %: С 60.75; Н 6.01.

Хлорангидрид [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты (А). Смесь 31.6 г (0.1 моля) кислоты **4**, 13.1 г (0.11 моля) SOCl₂, 60 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 2 ч, отгоняют бензол и оставшуюся вязкую массу без выделения используют в дальнейших превращениях.

Общая методика синтеза ацетамидов 5-13. К сухому бензольному раствору 0.01 моля амина и 0.01 моля триэтиламина при перемешивании прикапывают эквимолярное количество хлорангидрида А. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждают, промывают водой, сушат и после удаления бензола остаток перегоняют в вакууме, выделяют ацетамиды **5-13**.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-1-морфин-4-илэтанон(5). Выход 70%, т. кип. 200-205°C/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1645(C=O). Найдено, %: С 62.58; Н 6.54; N 3.75. C₂₀H₂₆F₃NO₃. Вычислено, %: С 62.33; Н 6.80; N 3.63.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-1-пиперидин-1-илэтанон(6). Выход 75%, т. кип. 180-186°C/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1650(C=O). Найдено, %: С 66.00; Н 7.52; N 3.44. C₂₁H₂₈F₃NO₂. Вычислено, %: С 65.78; Н 7.36; N 3.65.

N-(3-Диэтиламинопропил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетамид(7). Выход 78%, т. кип. 210-213°C/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1640(C=O). Найдено, %: С 64.75; Н 8.40; N 6.98. C₂₃H₃₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 64.46; Н 8.23; N 6.54.

N-(3-Диметиламинопропил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетамид(8). Выход 74%, т. кип. 180-185°C/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=O). Найдено, %: С 63.18; Н 8.00; N 7.28. C₂₁H₃₁F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 62.98; Н 7.80; N 6.99.

N-(2-Диметиламиноэтил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетамид(9). Выход 72%, т. кип. 185-189°C/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=O). Найдено, %: С 62.48; Н 7.83; N 7.54. C₂₀H₂₉F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 62.16; Н 7.56; N 7.25.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-N(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид(10). Выход 68%, т. кип. 210-215°C/3 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1653(C=O). Найдено, %: С 63.54; Н 7.35; N 3.78. C₂₁H₂₈F₃NO₃. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.07; N 3.51.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон(11). Выход 70%, т. кип. 215-220°C/4 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650(C=O). Найдено, %: С 63.45; Н 7.53; N 7.34. $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.30; Н 7.34; N 7.03.

1-(4-Бензилпиперидин-1-ил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этанон(12). Выход 73%, т. кип. 245-250°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640(C=O). Найдено, %: С 71.33; Н 7.52; N 3.25. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 71.01; Н 7.24; N 2.96.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-N(4-метоксифенил)ацетамид(13). Выход 71%, т. кип. 235-240°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645(C=O). Найдено, %: С 65.78; Н 6.65; N 3.75. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.55; Н 6.22; N 3.32.

Общая методика получения 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламинов (14-22). В реакционную колбу помещают раствор 1.9 г (0.05 моля) алюмогидрида лития в 80 мл сухого эфира и при перемешивании добавляют по каплям 0.025 моля одного из амидов **5-13** в 50 мл абс. бензола. Смесь кипятят 20 ч, охлаждают и по каплям прибавляют 8 мл 5% раствора едкого натра. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром два раза, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме, выделяют этиламины **14-22**.

4-{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}морфолин (14). Выход 62%, т. кип. 167-170°C/3 мм рт ст. Найдено, %: С 64.88; Н 7.27; N 3.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 64.67; Н 7.60; N 3.77.

1-{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидин(15). Выход 60 %, т. кип. 178-180°C/5 мм рт ст. Найдено, %: С 68.00; Н 8.54; N 4.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С 68.27; Н 8.18; N 3.79.

N'{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N, N-диэтилпропан-1,3-диамин(16). Выход 58%, т. кип. 190-193°C/4 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3290(NH). Найдено, %: С 66.32; Н 9.20; N 6.45. $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.64; Н 9.00; N 6.76.

N'{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N, N-диметилпропан-1,3-диамин(17). Выход 63%, т. кип. 175°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3280(NH). Найдено, %: С 65.70; Н 8.25; N 7.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 65.25; Н 8.61; N 7.25.

N'{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N, N-диметилэтан-1,2-диамин(18). Выход 57%, т. кип. 158-160°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300(NH). Найдено, %: С 64.83; Н 8.12; N 7.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.49; Н 8.39; N 7.52.

{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(тетрагидрофуран-2-ил-метил)амин(19). Выход 60%, т. кип. 190-193°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3295(NH). Найдено, %: С 65.82; Н 8.00; N 4.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 65.43; Н 7.84; N 3.63.

1-{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-4-метилпиперазин(20). Выход 63%, т. кип. 170-175°C/4 мм рт.ст. Найдено, %: С 66.00; Н 8.63; N 7.21. $C_{21}H_{31}F_3N_2O$. Вычислено, %: С 65.60; Н 8.13; N 7.29.

4-Бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидин(21). Выход 62%, т. кип. 220-225°C/3 мм рт.ст. Найдено, %: С 73.54; Н 8.12; N 3.45. $C_{28}H_{36}F_3NO$. Вычислено, %: С 73.17; Н 7.90; N 3.05.

{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(4-метоксифенил)амин(22). Выход 58%, т. кип. 210-215°C/2 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3290(NH). Найдено, %: С 67.45; Н 6.52; N 3.00. $C_{23}H_{28}F_3NO_2$. Вычислено, %: С 67.80; Н 6.93; N 3.44.

Оксалаты аминов 23-31. К эфирному раствору одного из аминов **14-22** прикапывают эфирный раствор щавелевой кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Оксалат 4-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}морфолина (23). Т. пл. 166-168°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO-d_6)$, δ , м. д.: 0.59 и 1.14 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.61-1.72, 1.75-1.86 и 2.08-2.42 (все м, 12H, 3,5-CH₂, CH₂CH₂N, CH₂N CH₂-морф.); 3.52 (м, 4H, CH₂OCH₂); 3.57-3.72 (м, 2H, 6-CH₂); 5.03 (ш, 2H, OH); 7.46-7.59 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: С 57.85; Н 6.00; N 3.45. $C_{22}H_{30}F_3NO_6$. Вычислено, %: С 57.26; Н 6.51; N 3.03.

Оксалат 1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина (24). Т. пл. 122-123°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO-d_6)$, δ , м. д.: 0.59 и 1.15 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.50, 1.62-1.74, 1.87, 1.97-2.10, 2.15, 2.33 и 2.64 (все м, 14H, 2H, 6H, 1H, 2H, 1H, 1H и 1H и CCH₂CH₂N); 2.77 (ш, 4H, 2,6-CH₂-пиперидил); 3.57-3.73 (м, 2H, 6-CH₂); 6.11 (ш, 2H, OH); 7.44-7.64 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: С 59.75; Н 6.40; N 3.55. $C_{23}H_{32}F_3NO_5$. Вычислено, %: С 60.13; Н 6.97; N 3.05.

Оксалат N'-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N,N-диэтилпропан-1,3-диамина (25). Т. пл. 172-174°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO + F_3CCOOD)$, δ , м. д., Гц: 0.56 и 1.12 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.19 (т, 6H, $^3J = 7.2$, NCH₂CH₃); 1.66 и 2.14 (оба д, по 1H, $^2J = 14.1$, 3-CH₂ (а, б); 1.55-1.69, 1.80, 1.87-2.01, 2.09-2.21, 2.29, 2.71, 2.84 и 3.07 (все м, 1H, 1H, 3H, 1H, 1H, 1H, 2H и 2H, CH₂CH₂NH); 3.07 (уш к, 4H, $^3J = 7.2$, NCH₂CH₃); 3.54-3.71 (м, 2H, 6-CH₂); 7.35-7.59 (м, 4H, C₆H₄). NH и OH проявляются вместе с сигналом трифторуксусной кислоты. Найдено, %: С 60.00; Н 7.25; N 5.10. $C_{25}H_{39}F_3N_2O_5$. Вычислено, %: С 59.40; Н 7.72; N 5.54.

Оксалат N'-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}N,N-диметилпропан-1,3-диамина (26). Т. пл. 204-206°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO + F_3CCOOD)$, δ , м. д., Гц: 0.56 и 1.13 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.67 (д, 1H) и 2.16 (дд, 1H, $^2J = 14.1$, $^4J = 2.0$, 3-CH₂); 1.64, 1.80, 1.88-2.01,

2.10-2.22, 2.31, 2.66-2.87 (все м, 1Н, 1Н, 3Н, 1Н, 1Н, 1Н и 2Н, 5СН₂); 2.75 (с, 6Н, СН₃СН₃); 3.10 (м, 2Н, NСН₂); 3.54-3.71 (м, 2Н, 6-СН₂); 7.42-7.61 (м, 4Н, С₆Н₄). NH протон проявляется вместе с F₃ССООD. Найдено, %: С 57.43; Н 6.98; N 6.15. С₂₃Н₃₅F₃N₂O₅. Вычислено, %: С 57.98; Н 7.35; N 5.88.

Оксалат N'-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N,N-диметилэтан-1,2-диамина (27). Т. пл. 200-202°С. Спектр ЯМР ¹H(ДМСО + F₃ССООD), δ, м. д., Гц: 0.56 и 1.12 (оба с, по 3Н, 2СН₃); 1.67 (д, 1Н) и 2.14 (дд, 1Н, ²J = 14.1, ⁴J = 2.0, 3-СН₂); 1.64, 1.81, 1.96, 2.18-2.34, и 2.79 (все м, 1Н, 1Н, 1Н, 2Н и 1Н, 3СН₂); 3.22 и 3.35 (оба м, по 2Н, NСН₂); 3.54-3.72 (м, 2Н, 6-СН₂); 7.36-7.60 (м, 4Н, С₆Н₄). Сигнал NH проявляется вместе с F₃ССООD. Найдено, %: С 56.85; Н 6.74; N 6.45. С₂₂Н₃₈F₃N₂O₅. Вычислено, %: С 57.14; Н 7.14; N 6.06.

Оксалат {2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(тетрагидрофуран-2-илметил)амин (28). Т. пл. 188-189°С. Спектр ЯМР ¹H(два стереоизомера 1/1), δ, м. д., Гц: 0.58, 0.58 и 1.14 (все с, 1.5Н, 1.5Н и 3Н, 2СН₃); 1.41-1.53, 1.65, 1.78-2.05, 2.10-2.33, 2.71 и 2.89 (все м, 1Н, 1Н, 5Н, 2Н, 2Н и 1Н, 6СН₂); 1.68 (д, 1Н) и 2.14 (дд, 1Н, ²J = 14.0, ⁴J = 1.4, 3-СН₂); 3.55-3.80 и 3.98 (оба м, 4Н и 1Н, 2ОСН₂ и ОСН); 7.43-7.60 (м, 4Н, С₆Н₄). Сигнал NH проявляется вместе с F₃ССООD. Найдено, %: С 58.74; Н 6.23; N 3.15. С₂₃Н₃₂F₃NО₆. Вычислено, %: С 58.10; Н 6.73; N 2.95.

Оксалат 1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-4-метилпиперазина (29). Т. пл. 220-224°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.52 и 1.10 (оба с, по 3Н, 2,2-СН₃); 1.62, 1.84, 1.99, 2.27, 2.44 и 2.97 (все м, по 1Н, 3СН₂); 2.80(с, 3Н, NСН₃); 1.65 (д, 1Н) и 2.12 (дд, 1Н, ²J = 14.0, ⁴J = 2.0, 3-СН₂); 3.38 и 3.47 (оба м, по 4Н, 4СН₂ пиперазина); 3.52-3.69 (м, 2Н, 6-СН₂); 7.34-7.58 (м, 4Н, С₆Н₄). Сигнал ОН протон проявляется вместе с сигналом трифторуксусной кислоты. Найдено, %: С 58.78; Н 6.43; N 6.27. С₂₃Н₃₃F₃N₂O₆. Вычислено, %: С 58.23; Н 6.96; N 5.91.

Оксалат 4-бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина (30). Т. пл. 132-133°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.58 и 1.14 (оба с, по 3Н, 2СН₃); 1.46, 1.59-1.71, 1.85, 1.95-2.11, 2.26-2.48, 2.65 и 3.17 (все м, 2Н, 4Н, 1Н, 2Н 3Н, 1Н и 2Н, СН и 7СН₂); 1.70 (д, 1Н); и 2.15 (уш. д, 1Н, ²J = 14.0, 3-СН₂); 3.56-3.73 (м, 2Н, 6-СН₂), 6.32 (ш, 2Н, ОН); 7.06-7.14 и 7.18-7.24 (оба м, 3Н и 2Н, С₆Н₅); 7.46-7.63 (м, 4Н, С₆Н₄). Найдено, %: С 66.10; Н 6.35; N 3.00. С₃₀Н₂₈F₃NО₆. Вычислено, %: С 65.58; Н 6.92; N 2.55.

Оксалат {2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(4-метоксифенил)амин (31). Т. пл. 178-180°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.61 и 1.15 (оба с, по 3Н, 2СН₃); 1.71(д, 1Н) и 2.19 (дд, 1Н, ²J = 14.0, ⁴J = 2.0, 3-СН₂); 1.65-1.78 [(м, 2Н, Н-5а и СН₂СН₂NСН₂(а)]; 1.87 [(ддд, 1Н, ²J = 13.3, ³J = 10.7, ³J = 4.9, СН₂СН₂N, СН₂(б)]; 2.34-2.45 (м,

2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$); 2.77 ($\Delta\Delta\Delta$, 1H, $^2J = 12.1$ $^3J = 10.7$, $^3J = 5.3$, H-56); 3.64 (с, 3H, OCH_3); 3.60-7.73 (м, 2H, 6- CH_2); 4.66 (ш, 3H, NH и 2OH); 6.20 и 6.54 (оба м, по 2H, $\underline{\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}}$); 7.48-7.66 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$). Найдено, %: C 60.88; H 6.64; N 3.25. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 60.36; H 6.04; N 2.82.

2-[2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-(3-ՏՐԻՖՏՈՐՄԵԹԻԼՖԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱՆԻՐՈՊԻՐԱՆ-4-ԻԼ] ԷԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՕՔՍԱԼԱՏՆԵՐԻ ՆԱԿԱՄԱՆՐԵԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ն. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Լ. Ն. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Օ. Ա. ՊԱՊՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓՈՒՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

Ցիան(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլիդ)ազոպրոպիլ էթիլ էսթերի փոխազդեցությամբ ստացվել է ցիան[2,2-դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]ազոպրոպիլ էթիլ էսթերը, որի դեկարբէթօքսիլացմամբ սինթեզվել է Համապատասխան նիտրիլը, որի հիմնային հիդրոլիզը բերում է [2,2-դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]ազոպրոպիլ: Վերջինս, փոխազդելով թիոնիլքլորիդի հետ, առաջացնում է վերը նշված թթվի քլորանհիդրիդ, այն, տարբեր ամինների հետ փոխազդելով, վերածվում է ամիդների, որոնք, վերականգնելով LiAlH_4 -ով, փոխարկվել են Համապատասխան ամինների: Սինթեզված ամինների օքսալատների կենսաբանական Հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք ցուցաբերում են միջին Հակամանրէային ակտիվություն, իսկ 4-բենզիլ-1-[2,2-դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]էթիլպիպերիդինը՝ արտա-Հայտված բարձր ակտիվություն:

SYNTHESIS OF [2,2-DIMETHYL-4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-TETRAHYDROPYRAN-4-YL]ETHYL AMINES AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THEIR OXALATES

N. S. HARUTYUNYAN, L. H. HAKOBYAN, O. A. PAPOYAN, H. M. STEPANYAN,
R. V. PARONIKYAN, H. A. PANOSYAN and G. A. GEVORGYAN

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

By condensation of cyano(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yliden)acetic acid ethyl ester with 3-trifluoromethylphenylmagnesiumbromide cyano[2,2-dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]acetic acid ethyl ester was obtained; then by means of decarboxylation of the latter the corresponding nitrile was synthesized. Hydrolysis of nitrile results in [2,2-dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)tetrahydropyran-4-yl]acetic acid which was transformed to chloride. Some amides of the above-mentioned acid were obtained, then hydrogenated to corresponding amines. Biological studies of oxalates of synthesized amines showed that 4-benzyl-1-{2-[2,2-

dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)tetrahydropyran-4-yl]ethyl}piperidine oxalate exhibited high and others – moderate antibacterial activities.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гейн В.Л., Холкин И.В., Замараева Т.М., Воронина Э.В., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2012, т. 46, №2, с. 49.
- [2] Глушков В.А., Аушева О.Г., Аникина Л.В. // Хим.-фарм. ж., 2001, т. 35, №7, с. 12.
- [3] Левит Г.Л., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Демин А.М., Краснов В.П. // Хим.-фарм. журнал, 2002, т.36, 5, с. 12.
- [4] Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Геворгян Г.А. Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Ереван, 2012, с. 206.
- [5] Арутюнян Н.С., Акопян Л. А., Пароникян Р.Г., Акопян Н.Е. // Хим.-фарм. ж., 1990, т. 24, №5, с. 29.
- [6] Арутюнян Н.С., Гарибян К.М., Акопян Л.А., Тосунян А.О., Вартамян С.А., Чаушян К.А. // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, №7, с. 438.
- [7] Перишин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапий. М., Медицина 1971. с. 507.

СИНТЕЗ 2-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ НА ИХ ОСНОВЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

С. П. ГАСПАРЯН, А. О. МАРТИРОСЯН и Г. А. ПАНОСЯН

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

Поступило 7 II 2014

Конденсацией 5-хлоризатового ангидрида с 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислотой, синтезированной по ранее разработанному методу, получен 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,4]диазепин-5,11-дион. Ацилированием этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом с последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа синтезированы этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетил]- и 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилаты. Обработкой последних гидразингидратом получены 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-дион и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]диазепин-1,5-дион, соответственно.

Библ. ссылок 12.

Интерес к психоактивным соединениям непрерывно растет, что вызывает необходимость создания новых эффективных медикаментов против различных нарушений деятельности центральной нервной системы. Наиболее употребимыми в медицинской практике препаратами являются транквилизаторы, среди которых производные 1,4-бенздиазепина и родственные им системы занимают ведущее положение. Спектр их фармакологического действия характеризуется многообразием терапевтических эффектов, что позволяет применять эти препараты в различных областях медицины.

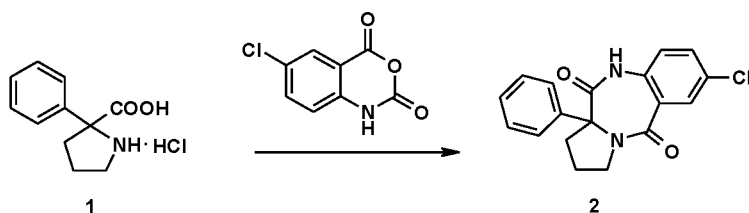
В литературе известны различные методы синтеза производных 1,4-бенздиазепина, которые различаются стратегией синтеза. В число этих

методов входят, в частности, реакции изатового ангидрида и его замещенных аналогов с пролином, эфирами L-пролина и глицина [1-5], восстановительная циклизация N-(o-нитробензоил)-L-2-пирролидинальдегида и циклизация amino- или тиаоацеталей [6-9].

В продолжение исследований в этом направлении нами осуществлен синтез 7-хлор-11a-фенил-2,3,5,10,11,11a-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5,11-диона (2), 8a-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,4-диона (5) и 9a-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1,5-диона (7).

Ранее нами был предложен метод синтеза 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1) на основе фенилглицина [10]. В настоящей работе конденсацией 1 с 5-хлоризатовым ангидридом в ДМФА получен 7-хлор-11a-фенил-2,3,5,10,11,11a-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5,11-дион (2) (схема 1).

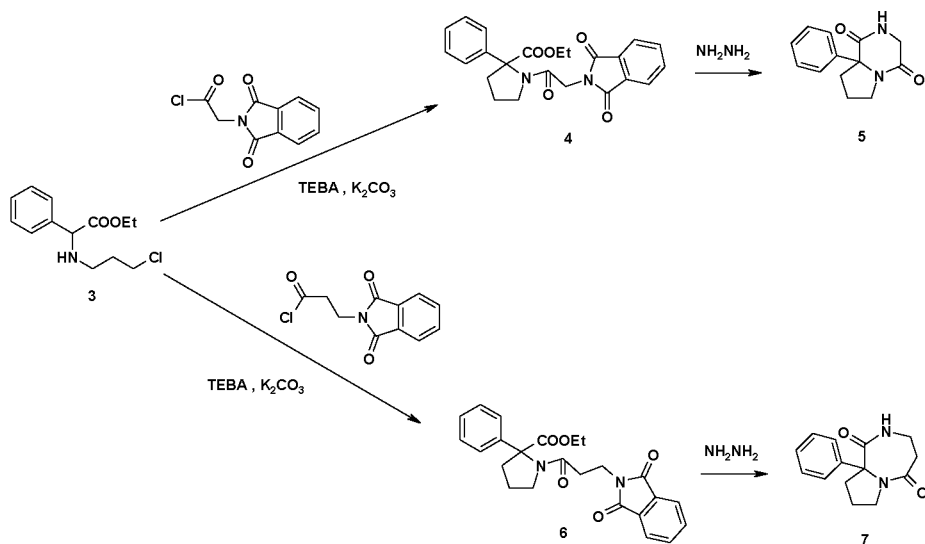
Схема 1



Для синтеза двух других производных пирролидина, в частности, 8a-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,4-диона (5) и 9a-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1,5-диона (7), также применен метод [10], но с использованием иных ацилирующих агентов.

Так, ацилирование этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата (3) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом в присутствии карбоната калия и последующая внутримолекулярная циклизация в присутствии хлорида триэтилбензиламмония в качестве межфазного катализатора привели к этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетил]- (4) и 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилатам (6), соответственно (схема 2).

Схема 2



Дальнейшая обработка соединений **4** и **6** гидразингидратом привела к целевым продуктам — 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диону (**5**) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]диазепин-1,5-диону (**7**).

Таким образом, в результате проведенных исследований нами синтезированы новые конденсированные гетероциклы **2**, **5** и **7** с хорошими выходами. Биологические данные будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Avatar" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C сняты на приборе "Varian Mercury-300VX" при 303K с частотой 300.078 и 75.46 МГц, соответственно. При отнесении сигналов использованы методы двойного резонанса, DEPT и HMQC. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно внутреннего ТМС для растворов ДМСО- d_6 /CCl $_4$ 1/3. Ход реакций и чистоту веществ контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254", в системах элюентов ацетон—нонан, 2:1 (а), ацетон—петролейный эфир, 1:2 (б), ацетон—петролейный эфир, 1:1 (в) и ацетон—нонан, 1:1 (г); проявление — парами йода.

Синтез 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,4]диазепин-5,11-диона (2). Смесь 1.91 г (10 ммоль) 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**1**) [10] и 1.97 г (10 ммоль) 5-хлоризатового ангидрида в 5 мл ДМФА кипятят с обратным холодильником 2 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 2.2 г (68%) соединения **2**, т.пл. 227°C (с разл.), R_f 0.45 (а). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=O),

1715 (C=O), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.82-2.00 (м, 3H) и 3.21-3.31 (м, 1H, CH_2CH_2); 3.77-3.88 (м, 1H) и 4.01-4.09 (м, 1H, NCH_2); 6.81 (д, 1H, C_6H_3 , $J = 8.7$); 6.92-6.96 (м, 2H, C_6H_5); 6.99-7.12 (м, 4H, C_6H_5 и C_6H_3); 7.46 (д, 1H, C_6H_3 , $J = 2.5$); 10.64 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.45; H 4.35; N 8.81; Cl 10.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.16; H 4.63; N 8.57; Cl 10.85.

Синтез этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)ацетил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилата (4). К смеси 2.92 г (10 ммоль) гидрохлорида этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата (3) в 30 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 при 10-15°C постепенно прибавляют 2.2 г (10 ммоль) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)ацетилхлорида [11]. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, а затем 2 ч при 40-45°C, после чего охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (5 ммоль) хлористого триэтилбензиламмония, 20 мл ацетонитрила, и реакционную смесь перемешивают при 45-50°C в течение 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, остаток растирают в эфире и образовавшийся осадок фильтруют. Получают 3.2 г (80%) соединения 4, т.пл. 128-129°C (с разл.), R_f 0.36 (б). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671 (C=O), 1723 (C=O), 1774 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.21 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$); 1.70-1.86 (м, 1H) и 2.05-2.16 (м, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.27 (ddd, 1H, $J = 12.2$, $J = 6.2$, $J = 2.4$) и 2.54 (ddd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 12.2$, $J = 11.2$, $J = 6.5$); 3.85-4.14 (м, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.04 (к, 2H, OCH_2 , $J = 7.1$); 4.53 (д, 1H, $J = 16.8$) и 4.69 (д, 1H, NCH_2 , $J = 16.8$); 7.20-7.33 (м, 5H, C_6H_5); 7.80-7.89 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: C 67.59; H 5.35; N 6.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.97; H 5.46; N 6.89.

Синтез 8а-фенилгексгидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4-диона (5). К 4 г (10 ммоль) соединения 4 в 30 мл этанола прибавляют 1 г гидразингидрата и кипятят на водяной бане 2 ч. Этанол удаляют на ротаторном испарителе, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат CaCl_2 . После удаления растворителя остаток растирают в эфире и образовавшийся осадок фильтруют. Получают 1.5 г (65%) соединения 5, т.пл. 197-198°C (EtOH), R_f 0.40 (в). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1669 (C=O), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.54-1.70 (м, 1H) и 1.84-1.95 (м, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.25 (ddd, 1H, $J = 12.7$, $J = 6.6$, $J = 2.3$) и 2.51 (ddd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 12.7$, $J = 11.5$, $J = 7.3$); 3.52 (уш.д, 1H, $J = 15.6$) и 3.55 (1H уш.дд, NHCH_2 , $J = 15.6$, $J = 2.5$); 3.60-3.72 (м, 2H, NCH_2); 7.25-7.39 (м, 5H, H Ar); 8.02 (уш.д, 1H, NH, $J = 2.5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.8 (CH_2); 37.9 (CH_2); 45.0 (NCH_2); 45.2 (HNCH_2); 69.6 (C-Ph); 124.3 (2CH); 127.3 (CH); 128.2 (2CH); 139.1 (C_{ipso}); 164.0 (CO); 169.0 (CO). Най-

318

դեո, %: С 67.57; Н 6.99; N 12.28. $C_{13}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: С 67.81; Н 6.13; N 12.17.

Синтез этил-1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилата (6). Аналогично синтезу соединения 4 из 2.92 г (10 ммоль) 3 и 2.92 г (10 ммоль) 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-2-изоиндолил)пропионилхлорида [12] получают 3.8 г (90%) соединения 6, т.пл. 92-94°C (EtOH), R_f 0.42 (г). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O), 1712 (C=O), 1743 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.18 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$); 1.62-1.77 (м, 1H) и 1.96-2.07 (м, 1H, $NCH_2CH_2CH_2$); 2.22 (ddd, 1H, $J = 12.0$, $J = 6.2$, $J = 2.5$) и 2.46 (dd, 1H, $NCH_2CH_2CH_2$, $J = 12.0$, $J = 6.5$); 2.73-2.84 (м, 1H) и 2.91-3.02 (м, 1H, $NC(O)CH_2$); 3.66-3.84 (м, 2H, NCH_2); 3.82-3.97 (м, 2H, NCH_2); 4.01-4.12 (м, 2H, OCH_2); 7.18-7.39 (м, 5H, C_6H_5); 7.78-7.87 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: С 68.94; Н 5.98; N 6.25. $C_{24}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.75; N 6.66.

Синтез 9а-фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5-диона (7). Аналогично синтезу соединения 5 из 4.2 г (10 ммоль) 6 получают 1.7 г (70%) соединения 7, т.пл. 220°C (с разл.), R_f 0.53 (а). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1608 (C=O), 1675 (C=O), 3242 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.48-1.64 (м, 1H) и 1.69-1.80 (м, 1H, $NCH_2CH_2CH_2$); 1.96 (ddd, 1H, $J = 12.9$, $J = 6.0$, $J = 3.1$) и 2.96 (ddd, 1H, $NCH_2CH_2CH_2$, $J = 12.9$, $J = 11.6$, $J = 6.6$); 2.35-2.50 (м, 2H, CH_2); 2.67-2.82 (м, 2H, CH_2); 3.65 (ddd, 1H, $J = 12.2$, $J = 9.5$, $J = 7.2$) и 3.84 (ddd, 1H, NCH_2 , $J = 12.2$, $J = 8.3$, $J = 3.3$); 7.18-7.39 (м, 5H, C_6H_5); 8.01 (уш.т, 1H, NH, $J = 5.6$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.6 (CH_2); 34.5 (CH_2); 36.3 (CH_2); 41.8 (NCH_2); 49.3 ($HNCH_2$); 71.8 ($C-Ph$); 123.7 (2CH); 126.8 (CH); 128.2 (2CH); 143.2, 168.6 (CO); 170.8 (CO). Найдено, %: С 69.11; Н 6.74; N 11.61. $C_{14}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.60; N 11.47.

2-ՖԵՆԻԼՊԵՐԴԻՐՈԼԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ԿՈՆԴԵՆՍԱԿԱՆ ՆԵՏԵՐՈՑԻՎՆԵՐԻ ԱԽՆԹԵԶԸ

Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Ա. Ն. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ և Վ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

Նախկինում մշակված եղանակով սինթեզված 2-ֆենիլպիրոլիդին-2-կարբոնաթթվի և 5-քլորիդատով անհիդրիդի կոնդենսումը հանգեցրել է 7-քլոր-11α-ֆենիլ-2,3,5,10,11,11α-հեքսահիդրո-1H-բենզո[e]պիրոլ[1,2-а][1,4]դիազեպին-5,11-դիոնի առաջացմանը: Էթիլ-2-(3-քլորպիրոպիլամինո)-2-ֆենիլացետատի և համապատասխանաբար 2-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլիլ)ացետիլքլորիդի կամ 3-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլիլ)պրոպիոնիլքլորիդի հետ ացիլման, ապա հետագա միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմուկեկուպին ցիկլման արդյունքում սինթեզվել են էթիլ-1-[2-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլիլ)ացետիլ]- և 1-[3-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլիլ)պրոպիոնիլ]-2-ֆենիլ-2-պիրոլիդինկարբոքսիլատներ: Վերջիններս փոխադրեցովթյունը հիդրազինհիդրատի հետ բերել է 8α-ֆենիլհեքսահիդրոպիրոլ[1,2-а]պիրազին-1,4-դիոնի և 9α-ֆենիլպերհիդրոպիրոլ[1,2-а][1,4]դիազեպին-1,5-դիոնի:

SYNTHESIS OF 2-PHENYLPYRROLIDINES AND CONDENSED HETEROCYCLES ON THEIR BASIS

S. P. GASPARYAN, A. H. MARTIROSYAN and H. A. PANOSYAN

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

A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

E-mail: g_sahak@yahoo.com

7-Chloro-11a-phenyl-2,3,5,10,11,11a-hexahydro-1*H*-benzo[*c*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine-5,11-dione was synthesized by the condensation of 2-phenylpyrrolidine-2-carboxylic acid with 5-chloroisatoic anhydride. By acylation of ethyl 2-(3-chloropropylamino)-2-phenylacetate with 2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)ethanoyl chloride or 3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)propanoyl chloride and subsequent intramolecular cyclization under phase-transfer catalytic conditions were synthesized ethyl-1-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)acetyl]-2-phenyl-2-pyrrolidinecarboxylate and ethyl-1-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)propanoyl]-2-phenyl-2-pyrrolidinecarboxylate. Further treatment with hydrazine hydrate resulted in corresponding cyclized products – 8a-phenylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione and 9a-phenylperhydropyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine-1,5-dione.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kaneko T., Wong H., Doyle T.W. // Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, №47, p. 5165.
- [2] Suggs J.W., Wang Y.S., Lee IC S. // Tetrahedron Lett., 1985, v. 26, №40, p. 4871.
- [3] Tarahaschi M., Onizawa S., Shioda R. // J. Chem. Soc. Jap. and Ind. Chem., 1972, №7, p. 1259.
- [4] Curran T.P., McEnaney P.M. // Tetrahedron Lett., 1995, v. 36, №2, p. 191.
- [5] Schmidt A., Shilabin A.G., Namyslo J.C., Nieger M., Hemmen S. // Eur. J. Org. Chem., 2005, №9, p. 1781.
- [6] Lown J.W., Joshua A.V. // Biochem. Pharmacol., 1979, v. 28, №13, p. 2017.
- [7] Langley D.R., Thurston D.E. // J. Org. Chem., 1987, v. 52, №1, p. 91.
- [8] Courtney S.M., Thurston D.E. // Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, №33, p. 5327.
- [9] Bose D.S., Jones G.B., Thurston D.E. // Tetrahedron, 1992, v. 33, №6, p. 751.
- [10] Мартirosян А.О., Гаспарян С.П., Оганесян В.Е., Мнджоян Ш.Л., Алексанян М.В., Никущенко М.Н., Бабаян Г.Ш. // ХГС, 2000, №4, т. 36, с. 488.
- [11] Beilstein, 21, p. 482.
- [12] Beilstein, 21, p. 483.

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-СУЛЬФАНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНО-5-АЛКОКСИФЕНИЛПИРИМИДИНОВ

М. А. КАЛДРИКЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А . Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

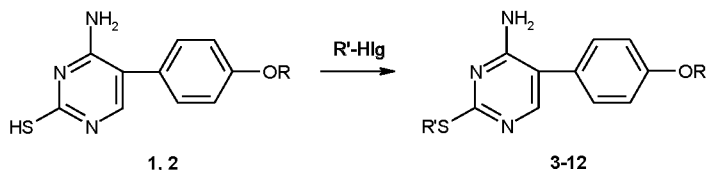
E-mail: melik@raen.am

Поступило 12 XII 2013

Алкилированием 2-сульфанил-4-амино-5-(4-алкоксифенил)пиримидинов этилийодидом, металлхлоридом, этиленхлоргидрином, (3-бром-4-метокси)бензилхлоридом, хлорацетамидом, хлоруксусной кислотой получены соответствующие 2-S-производные с целью дальнейшего изучения их противоопухолевой активности.

Библ. ссылок 8.

Антиметаболиты предшественников нуклеиновых кислот (6-меркаптопурин, 5-фторурацил и его производные, антагонисты фолиевой кислоты — метотрексат и другие) играют важную роль в химиотерапии рака, поэтому поиск новых соединений подобного типа актуален и научно обоснован [1-3]. Ранее нами был синтезирован ряд соединений — производных пиримидинов, проявивших значительную активность в качестве антиметаболитов нуклеинового обмена и низкую токсичность, на которых широко была изучена зависимость проявления биологической активности от структуры [4,5]. В работах [6,7] было найдено, что синтезированные нами 2-S-замещенные 4-окси(4,6-диокси)-5-алкоксибензилпиримидины обладают слабой противоопухолевой активностью. В продолжение этих исследований в настоящей работе в поисках более эффективных противоопухолевых препаратов нами получен ряд 2-S-замещенных производных биогенных пиримидинов — 4-амино-2-сульфанил-5-алкоксифенилпиримидинов, отличающихся от ранее синтезированных наличием amino- и алкоксифенильного заместителей в пиримидиновом кольце вместо окси- и алкоксибензильной групп.



R=C₂H₅(**1**), R= C₃H₇ (**2**);

R=C₂H₅, R'=C₂H₅ (**3**); R= C₂H₅, R'= CH₂C(CH₃)=CH₂ (**4**);

R=C₂H₅, R'= CH₂CH₂OH (**5**); R= C₂H₅, R'= CH₂CONH₂ (**6**);

R= C₂H₅, R'= CH₂C₆H₃(3-Br-4-CH₃O) (**7**);

R= C₃H₇, R'= CH₂CH₂OH (**8**); R= C₃H₇, R'= CH₂CONH₂ (**9**);

R= C₃H₇, R'= CH₂C₆H₃(3-Br-4-CH₃O) (**10**); R= C₂H₅, R'= CH₂COOH (**11**);

R= C₃H₇, R'= CH₂COOH (**12**)

Исходными веществами для синтеза пиримидинов **3-12** служили 4-амино-2-сульфанил-5-алкоксифенилпиримидины **1, 2**, полученные циклизацией 1-(4-алкоксифенил)-2-этоксикарилонитрилов с тиомочевинной по разработанной нами методике [8].

Синтез S-замещенных пиримидинов **3-12** осуществлен взаимодействием 2-сульфанилпиримидинов **1, 2** с этилийодидом, металлхлоридом, этиленхлоргидрином, хлорацетамидом, 3-бром-4-метоксибензилхлоридом в этаноле в присутствии эквимолярного количества КОН. Выходы конечных продуктов высокие. В качестве алкилирующего агента была использована также хлоруксусная кислота, однако в вышеуказанных условиях выходы пиримидин-2-илсульфанилуксусных кислот **11, 12** составили всего 10-15%. Синтез последних осуществлен с 70-75% выходами в более жестких условиях — с применением трехкратного количества КОН в водной среде. В ИК-спектрах полученных соединений отсутствуют поглощения SH группы в области 2590-1550 см⁻¹, что свидетельствует об S-алкилировании.

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые вещества, идентифицированные с помощью элементного анализа, ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H соединений записаны в ДМСО-d₆ на приборе "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры зарегистрированы на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на приборе Boetius. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системах бензол — ацетон, 2:1 (**3-5, 7, 8, 10**), бензол — ацетон — этанол, 1:1:0.1 (**6, 9, 11, 12**). Проявление — УФ-светом.

Исходные 4-амино-2-сульфанилпиримидины **1, 2** получены по методу [8].

Синтез 4-амино-2-замещенных сульфанилпиримидинов (3-10) (общая методика). К раствору 0.28 г (5 ммоль) КОН в 20 мл EtOH (MeOH) прибавляют 5 ммоль 2-сульфанилпиримидина (**1**, **2**). После растворения последнего добавляют 5 ммоль этилийодида (металлилхлорида, этиленхлоргидрина, хлорацетамида, 3-бром-4-метоксибензилхлорида). Смесь кипятят в течение 30-40 мин, затем охлаждают и прибавляют 60 мл воды. Выделившееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

4-Амино-2-этилсульфанил-5-(4-этоксифенил)пиримидин (3) получен из соединения **1** и этилийодида. Выход 60%, т.пл. 112-114°C, R_f 0.60. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.36 (т, 3H, $J=7.3$, SCH_2CH_3); 1.42 (т, 3H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 3.04 (к, 2H, $J=7.3$, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2); 6.11 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.77 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 15.44; S 11.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: N 15.26; S 11.64.

4-Амино-2-металлилсульфанил-5-(4-этоксифенил)пиримидин (4) получен из соединения **1** и металлилхлорида. Выход 75%, т.пл. 110-111°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.43 (т, 3H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 1.85 (т, 3H, $J=1.0$, =CCH₃); 3.78 (д, 2H, $J=1.0$, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 4.80, 5.01 (оба м, по 1H, =CH₂); 6.13 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.77 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 13.65; S 10.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.94; S 10.63.

2-[4-Амино-5-(4-этоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]этанол (5) получен из соединения **1** и этиленхлоргидрина. Выход 70%, т.пл. 93-94°C, R_f 0.59. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 3.65 (уш. с, 2H, $J=7.0$, CH_2OH); 3.82 (с, 2H, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 4.56 (ш, 1H, OH); 6.24 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.28 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.79 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 14.57; S 11.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 14.42; S 11.00.

[4-Амино-5-(4-этоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]ацетамид (6) получен из соединения **1** и хлорацетамида. Выход 66%, т.пл. 174-176°C, R_f 0.62. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 3.62 (с, 2H, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2CH_3); 6.36 (ш, 2H, NH_2); 6.84, 7.17 (оба уш.с, по 1H, CONH_2); 6.94, 7.28 (оба м, по 2H_{аром.}); 7.80 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 18.58; S 10.74. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 18.40; S 10.53.

4-Амино-2-(3-бром-4-метоксибензил)сульфанил-5-(4-этоксифенил)пиримидин (7) получен из соединения **1** и 3-бром-4-метоксибензилхлорида. Выход 77%, т.пл. 156-158°C, R_f 0.69. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, OCH_2CH_3); 3.86 (с, 3H, OCH_3); 4.06 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 4.26 (с, 2H, SCH_2); 6.25 (ш, 2H, NH_2); 6.90 (м, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 6.94, 7.28 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.36 (д,д, 1H), 7.57 (д, 1H_{аром.}, $J=8.5$, 2.1, C_6H_3); 7.80 (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 9.26; S 7.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 9.41; S 7.18.

2-[4-Амино-5-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]этанол (8) получен из соединения **2** и этиленхлоргидрина. Выход 60%, т.пл. 85-86°C,

R_f 0.57. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.14 (т, 2H, $J=6.7$, SCH_2); 3.65 (уш. т, 2H, $J=6.7$, CH_2OH); 3.94 (т, 2H, $J=6.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.56 (ш, 1H, OH); 6.19 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.77 (с, 1H, $=\text{CH}$). Найдено, %: N 13.87; S 10.65. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.75; S 10.49.

[4-Амино-5-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]ацетамид (9) получен из соединения **2** и хлорацетамида. Выход 60%, т.пл. 152-153°C, R_f 0.60. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.14 (т, 2H, $J=6.7$, SCH_2); 3.94 (т, 2H, $J=6.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.19 (ш, 2H, NH_2); 6.84, 7.17 (оба ш, по 1H, CONH_2); 6.94, 7.28 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.80 (с, 1H, $=\text{CH}$). Найдено, %: N 17.72; S 10.25. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 17.59; S 10.07.

4-Амино-2-(3-бром-4-метоксибензил)сульфанил-5-(4-пропоксифенил)пиримидин (10) получен из соединения **2** и 3-бром-4-метоксибензилхлорида. Выход 97%, т.пл. 139-140°C, R_f 0.70. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.82 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.86 (с, 3H, OCH_3); 3.95 (т, 2H, $J=6.5$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.26 (с, 2H, SCH_2); 6.25 (ш, 2H, NH_2); 6.90 (д, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 6.94, 7.28 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.36 (д, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 7.57 (д, 1H, $J=8.5$, C_6H_3); 7.80 (с, 1H, $=\text{CH}$). Найдено, %: N 9.46; S 6.78. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 9.35; S 6.96.

4-Амино-5-(4-алкоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]уксусные кислоты (11, 12) (общая методика). Смесь 0.34 г (6 ммоль) KOH, 30 мл воды, 2 ммоль 2-сульфанилпиримидина (**1, 2**), 0.19 г (2 ммоль) хлоруксусной кислоты кипятят 2 ч. Раствор охлаждают и осаждают уксусной кислотой. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола.

[4-Амино-5-(4-этоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]уксусная кислота (11) получена из соединения **1** и хлоруксусной кислоты. Выход 75%, т.пл. 141–142°C, R_f 0.59. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.42 (т, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 3.82 (с, 2H, SCH_2); 4.06 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 6.24 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.28 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.79 (с, 1H, $=\text{CH}$); 11.96 (уш. с, 1H, COOH). Найдено, %: N 13.84; S 10.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.76; S 10.50.

[4-Амино-5-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-илсульфанил]уксусная кислота (12) получена из соединения **2** и хлоруксусной кислоты. Выход 83%, т.пл. 124-125°C, R_f 0.57. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м. д., Гц): 1.06 (т, 3H, $J=7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.81 (м, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.14 (т, 2H, $J=6.7$, SCH_2); 3.94 (т, 2H, $J=6.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.20 (ш, 2H, NH_2); 6.93, 7.27 (оба м, по $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.77 (с, 1H, $=\text{CH}$); 11.85 (уш. с, 1H, COOH). Найдено, %: N 13.25; S 10.18. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 13.15; S 10.03.

ՆՈՐ 2-ՍՈՒԼՖԱՆԻԼ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 4-ԱՄԻՆՈ-5- ԱԼԿՕԶՍԻՖԵՆԻԼ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Ն. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՏԱՆՋԱՆՅԱՆ

2-Սուլֆանիլ-4-ամինո-5-(4-ալկօքսիֆենիլ)պիրիմիդինների փոխազդեցությունը էթիլ-յոդիդի, մեթալիլքլորիդի, էթիլենքլորհիդրի, 3-բրոմ-4-մեթօքսիբենզիլքլորիդի, քլորա-ցախաթթվի հետ հանգեցրել է համապատասխան նոր 2-S-ածանցյալների ստացմանը:

SYNTHESIS OF NEW 2-SULFANYL SUBSTITUTED 4-AMINO-5- ALKOXYPHENYLPYRIMIDINES

M. A. KALDRIKYAN and R. G. MELIK-OHANJANYAN

The Scientific and 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: melik@raen.am

Antimetabolites of nucleic acid precursors (6-mercaptopyridine, 5-fluorouracyl and its derivatives, antagonists of folic acid-metotrexat and others) play an essential role in the therapy of cancer. Therefore the search for new compounds of the similar type is urgent and scientifically justified. Earlier we had synthesized a number of compounds pyrimidine derivatives that had pronounced activity as antimetabolites of nucleic exchange and low toxicity. They were widely employed to study the dependence of biological activity on the structure.

The S-alkylation of 2-sulfanyl-4-amino-5-(4-alkoxyphenyl)pyrimidines has been carried out with ethyl iodide, methyl chloride, ethylenechlorohydrin, 3-bromo-4-methoxybenzyl chloride, chloracetamide, chloroacetic acid. A series of corresponding new 2-S-substituted pyrimidines has been obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Oncology Prescribing Guide. Glaxo Smith Kline, 2001.
- [2] Protsenko L.D., Bulkina Z.P. Chemistry and Pharmacology of Antitumor Drugs. Naukova Dumka Press, Kiev, 1986.
- [3] Машковский М.Д. Лекарственные средства (справочник). М., Новая волна, 2012.
- [4] Калдрикян М.А., Григорян Л.А., Гебоян В.А., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т. // Хим.-фарм. ж., 2000, т. 34, №9, с. 10.
- [5] Мелик-Оганджян Р.Г., Калдрикян М.А. / Сб. трудов "О связи между структурой и биологической активностью химических соединений", Ереван, 2004, с. 51.
- [6] Григорян Л.А., Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М. // Хим.-фарм. ж., 2005, т. 39, №9, с.18.
- [7] Григорян Л.А., Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г. // ЖОрХ, 2012, т. 48, №6, с. 829.
- [8] Калдрикян М.А., Хуришудян С.А., Ароян А.А. // Арм. хим. ж., 1971, т. 24, №6, с. 513.

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 67, №2-3, 2014 Chemical Journal of Armenia

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 669.3.054.82

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ
ШЛАКОВ МЕДЕПЛАВИЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА**

**С. А. САГАРУНЯН*, А. Г. АРУСТАМЯН, Э. С. АГАМЯН,
Э. М. НАЗАРЯН и А. С. САГАРУНЯН**

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна
НАН Республики Армения

Армения, 0051, Ереван, ул. Аргутяна, 2 пер., д. 10

Факс: (37410)231275 E-mail: ionx @sci.am

Поступило 12 VII 2013

Проведена переработка шлаков медеплавильного производства каустической содой пиро- и гидрометаллургическими способами. Показано, что при переработке указанных шлаков каустической содой при температуре, близкой к температуре ее плавления, и выщелачиванием полученного спека получают разбавленный щелочно-кремнеземистый раствор и твердый концентрат коричневого цвета, который может являться хорошим сырьем для производства стали; его также можно использовать в качестве наполнителя и пигмента.

Установлено, что полученный на первой стадии концентрат при температуре 60-70°C взаимодействует с минеральными кислотами, в результате чего содержащиеся в нем металлы, в основном, переходят в раствор в виде солей соответствующих кислот, которые по известной технологии подвергают переработке. Полученный при этом твердый остаток, в котором в основном содержится гель кремниевой кислоты, перерабатывают щелочно-кремнеземистым раствором, полученным при обогащении шлаков. При этом образуется концентрированный щелочно-кремнеземистый раствор, из которого получают силикаты различных металлов, кремнезем и др., а из обогащенной драгоценными металлами твердой фазы по существующей технологии получают золото и серебро.

Разработана безотходная технология комплексной переработки шлаков медеплавильного производства.

Табл. 2, библиограф. ссылки 5.

Известно, что в производстве черновой меди образуется большое количество шлаковых отвалов, в которых содержится много ценных компонентов, таких, как железо, медь, цинк, золото, серебро и другие. Из-за отсутствия совершенной энергетически и экологически выгодной технологии переработка указанных шлаков не проводится; они выбрасываются, загрязняя природу. При этом теряются вышеуказанные ценные вещества.

Предложен способ переработки медьсодержащих шлаков, включающий плавку их с кальцинированной содой в количестве 5-20 и ~5% активированного угля (восстановитель) от массы исходного шлака [1]. Полученный расплав выдерживают в течение 2-4 ч при температуре 1200-1300°C. При этом получается сплав в количестве, равном ~10% от массы шлака, содержащий ~84% железа, ~6% меди и 4% кремния. Полученный силикатный шлам, содержащий до 0.01% меди и 0.5-0.7% железа, проявляет вяжущие свойства. Несмотря на то, что способ позволяет из шлака извлекать медь и железо по безотходной технологии, однако он имеет существенные недостатки, ограничивающие его внедрение, а именно, процесс ведут при высокой температуре и длительном времени выдержки, что экологически и экономически не выгодно. Полученный медьсодержащий чугун не пригоден для применения, а его переработка затруднительна; кроме этого, из шлака не извлекаются такие ценные компоненты, как цинк, золото, серебро и др., а полученное вяжущее является низкокачественным, имеет ограниченное применение.

Известен также способ комплексной переработки шлаков медеплавильного производства, включающий многостадийную плавку шихты, состоящую из исходного шлака, избыточного количества восстановителя (кокса) и извести [2]. Процесс плавки проводят при 1320-1350°C в течение одного часа. После первой стадии переработки обедненный шлам сливают, а в расплавленный медно-железистый сплав вводят исходный шлак при сохранении соотношения: исходный шлак:медно-железистый сплав = $(3\div 5) : 1$. После завершения процесса опять обедненный шлам сливают. Процесс плавки повторяют 5-6 раз до достижения содержания меди, равного 15-18%. Обедненные шламы со всех стадий плавки объединяют и подвергают карботермическому восстановлению. Получают безмедистый чугун, содержащий до 95% железа, и отвальный шлам, содержащий до 7% железа, менее 0.1% меди, пригодный для получения шлаковаты и цемента.

Несмотря на то, что этот способ является безотходным, позволяет получать кондиционные товарные продукты, однако он тоже имеет некоторые существенные недостатки, а именно, процесс ведут при высоких температурах, что экономически и экологически не выгодно, полученный отвальный шлам не является ценным материалом для получения

шлаковаты и цемента, из шлака не извлекаются такие ценные вещества, как цинк, золото, серебро и др.

Известен также способ утилизации шлака медеплавильного производства, при котором навеску шлака смешивают с фтористым кальцием в количестве, равном 10% от веса шлака, измельчают до размеров частиц 0.1 мм. Полученную смесь смешивают с 100% серной кислотой в количестве, рассчитанном 70 г на 100 г шлака, и спекают при температуре 320⁰С в течение 20-60 мин. Полученную массу выщелачивают водой. В водную фазу переходят сульфаты металлов: железа, меди, цинка, магния, алюминия и других [3].

Несмотря на то, что предложенный способ переработки шлака проводится при сравнительно низких температурах и при этом решаются некоторые экологические задачи, однако он имеет недостатки, ограничивающие его внедрение. Эти недостатки следующие:

- процесс переработки ведется в агрессивной среде, в присутствии двух кислот: серной и образующейся в процессе фтористоводородной кислоты;
- в итоге переработки получают растворы сульфатов полиметаллов, переработка которых затруднительна;
- из шлака не извлекаются такие ценные компоненты, как золото и серебро.

Целью настоящей работы является проведение комплексной переработки шлаков медеплавильного производства, позволяющее извлекать из них основные ценные компоненты, такие, как медь, железо, цинк, свинец, золото, серебро, кремнезем и др., по экологически чистой, экономически выгодной технологии, снизить расход потребляемых реагентов, а также уменьшить количество вторичных шлаков.

Экспериментальная часть и обсуждение результатов

Из шлака Алавердского медеплавильного производства взята проба (табл. 1).

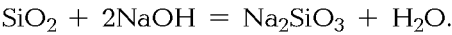
Таблица 1

Содержание компонентов в шлаке

Массовый процент									$г \cdot м^{-1}$	
Cu	S	SiO ₂	CaO	FeO	MgO	Al ₂ O ₃	Zn	Pb	Au	Ag
0.41	1.90	37.48	2.80	46.0	1.70	7.70	0.83	0.62	0.196	2.215

Рентгенофазовый анализ шлака показал, что в нем отсутствует кристаллическая фаза. Из указанного шлака, измельченного до величины частиц -0.1 мм, и каустической соды была приготовлена шихта с сохранением соотношения Na₂O : шлак = 1:1. Шихту подвергли спека-

нию при температуре, близкой к температуре плавления каустической соды (315-325°C) в течение 40 мин. [4]. При этом часть кремнезема, содержащегося в шлаке, вступает в реакцию с содой и переходит в раствор в виде разбавленного щелочно-кремнеземистого раствора. В этом процессе протекает следующая реакция:



После охлаждения полученного спека его выщелачивали водой при комнатной температуре. Выход SiO_2 в раствор составил 30% от его содержания в исходном шлаке. При увеличении указанного соотношения $\text{Na}_2\text{O} : \text{шлак} = 1.2:1$ и выше извлечение кремнезема в жидкую фазу достигает до 40% и выше. При этом содержание Fe_2O_3 в концентрате достигает до 54 масс.%. После выщелачивания спека содержание компонентов в промытом концентрате приведено в табл. 2.

Рентгеноструктурный анализ полученного концентрата показал, что его кристаллическая решетка имеет аморфную структуру. Он имеет коричневатый цвет (цвет охры), хорошо растворим в минеральных кислотах, особенно в соляной кислоте.

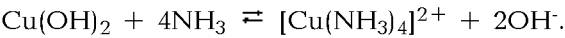
Таблица 2

Содержание компонентов в концентрате

Массовый процент									$z \cdot m^{-1}$	
Cu	SO_4^{--}	SiO_2	CaO	Fe_2O_3	MgO	Al_2O_3	Zn	Pb	Au	Ag
0.48	4.5	22.5	3.3	54.0	2.0	9.0	1.0	0.7	0.23	2.6

Исходя из вышеизложенного пришли к выводу, что полученный концентрат можно использовать в качестве сырья для производства стали, употреблять в качестве основного компонента краски коричневого цвета (цвета охры), а также использовать в качестве наполнителя.

Разработан также способ переработки полученного концентрата. По этому способу сначала из концентрата выщелачивают медь 10% раствором гидроксида аммония. Полученную при этом пульпу выдерживают в течение двух суток, после чего фильтруют, осадок промывают, промывные воды смешивают с фильтратом. При этом ~90% меди, содержащейся в концентрате, переходит в раствор в виде комплекс-иона $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ по следующей реакции:



С целью увеличения концентрации медного комплекса в растворе после первой стадии выщелачивания меди в этот же раствор добавляют необходимое количество гидроксида аммония для растворения новой порции меди.

Процесс выщелачивания меди повторяют до получения необходимой концентрации, затем раствор выводят из процесса и подвергают переработке.

После выщелачивания меди полученный концентрат обрабатывают минеральными кислотами (HCl , H_2SO_4 , HNO_3) в количестве, необходимом для растворения всех металлов, которые содержатся в концентрате. Процесс переработки проводят при температуре $60\text{--}70^\circ\text{C}$ при постоянном перемешивании в течение одного часа. По окончании процесса пульпу декантируют, суспензию фильтруют и промывают. В полученной твердой фазе, в основном, остается гель кремниевой кислоты. Твердую фазу обрабатывают разбавленным щелочно-кремнеземистым раствором, полученным при обогащении шлака [5]. Процесс ведут при $40\text{--}50^\circ\text{C}$. В этом процессе кремниевая кислота растворяется; при этом получается концентрированный раствор, из которого получают девятиводный метасиликат натрия, силикаты различных металлов, кремнезем, каустическую и кальцинированную соду.

После выщелачивания кремнезема обогащенная золотом и серебром твердая фаза, в которой их содержание доходит соответственно ~ 16 и 175 г/т , перерабатывается по известным технологиям, при этом получают товарные продукты золота и серебра.

Из полученных после кислотной обработки растворов солей металлы осаждают при различных рН. Полученные осадки перерабатывают на соответствующие соединения.

Таким образом, разработанные пиро- и гидрометаллургические способы переработки шлаков медеплавильного производства позволяют сделать следующие заключения:

- при переработке шлаков каустической содой получают сырьё для производства железа, пигмента коричневой краски (охры) и наполнителя;
- кислотным разложением полученного концентрата получают раствор солей полиметаллов (и др.) и твердую фазу, содержащую в основном кремниевую кислоту. Переработкой твердой фазы щелочным раствором, полученным при обогащении шлаков, получают щелочно-кремнеземистый раствор, который перерабатывают на соединения кремнезема, каустическую или кальцинированную соду, а обогащенный золотом и серебром ~ 80 раз концентрат известными способами перерабатывают, получая драгоценные металлы;
- разработанная технология проверена в условиях опытного производства;
- планируется организация производства отдельного получения всех металлов и соединений кремнезема, находящихся в раство-

рах, что позволит достичь значительного экономического эффекта при переработке руды;

- разработанная технология обеспечивает создание безотходной технологии, что приведет к улучшению экологической обстановки, кроме того, позволит достичь значительного экономического эффекта от переработки компонентов, содержащихся в концентрате.

При внедрении обоих методов увеличится количество используемых шлаков, поэтому возникает необходимость использования не только вновь образовавшихся, но и накопившихся в течение многих лет твёрдых отходов, что приведет к существенному улучшению экологической обстановки.

ՊՂՆՁԱՏԱՄԱՆ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ԽԱՐԱՄՆԵՐԻ ՆԱԽԱԽԻՐ ՎԵՐԱՄՇԱԿՄԱՆ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՅԻ ՄՇԱԿՈՒՄ

**Ս. Ա. ՍԱՆԱՐՈՒՆՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Է. Ս. ԱՂԱՄՅԱՆ,
Է. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՆԱՐՈՒՆՅԱՆ**

Պղնձահալման արտադրության խարամները մշակվել են երկվուլ՝ ջերմային և հիդրոմետաղագործական եղանակներով:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա ցույց է տրվել, որ նշված խարամը կառուցվել սողայով, սողայի հալման ջերմաստիճանի մոտ ջերմաստիճանային տիրույթում ենթարկում են եռակարման և ստացված եռակարվածքի լուծազատման, այդ դեպքում սխիկահողը մասամբ անցնում է լուծույթ, ստանում են նոսր հիմնասխիկահողային լուծույթ և խարամում պարունակվող մետաղներով հարստացած չափաերկազույն պինդ ֆազ, որը կարող է ծառայել որպես պողպատի արտադրության հումք, որպես պիգմենտ և լցանյութ:

Ցույց է տրվել նաև, որ այդ պրոցեսում առաջացած խտանյութը 60-70°C ջերմաստիճանային միջակայքում հեշտությամբ փոխադրեցության մեջ է մտնում հանքային թթուների հետ՝ առաջացնելով նրա մեջ գտնվող մետաղների մեծ մասի համապատասխան աղի լուծույթներ, որոնցից պինդ ֆազը անջատելուց հետո գոյություն ունեցող եղանակներով ենթարկում են վերամշակման: Անջատված պինդ ֆազը, որի մեջ հիմնականում պարունակվում է սխիկաթթվի դոնորը, վերամշակում են խարամի հարստացման պրոցեսում ստացված նոսր հիմնասխիկահողային լուծույթով: Այդ պրոցեսում սխիկաթթվի դոնորը լուծվում է՝ առաջացնելով խիտ հիմնասխիկահողային լուծույթ, որը անջատում են պինդ նստվածքից և գոյություն ունեցող եղանակներով վերամշակում տարբեր մետաղների սխիկատների, սխիկահողի և այլն: Անջատված պինդ ֆազը, որը հարստացած է թանկարժեք մետաղներով, վերամշակում են գոյություն ունեցող եղանակներով, ստանում ոսկի և արծաթ:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա մշակվել է պղնձահալման արտադրության խարամների վերամշակման անթափոն տեխնոլոգիա:

EXPLOITATION OF SLAG COMPLEX PROCESSING TECHNOLOGY (IN COPPER SMELTING PRODUCTION) AND DEVELOPMENT OF PROPER TECHNOLOGIES

**S. A. SAHARUNYAN, A. G. ARUSTAMYAN, E. S. AGAMYAN,
E. M. NAZARYAN and A. S. SAHARUNYAN**

M. G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10, Argutyan Str., District 2, Yerevan, 0051, Armenia
Fax 374 (10) 231275, Email: ionx@sci.am

The slag of copper smelting production was reprocessed in two steps by thermo and hydrometallurgical methods.

The results of researches showed that during processing the slag with caustic soda at a temperature close to its melting temperature, and while leaching the obtained cement the dilute siliceous alkaline solution and a solid concentrate of brown color are obtained. The latter can be a good raw material for steel production. It can also be used as filler and pigment.

It is also shown that the concentrate obtained during the first step at a temperature of 60-70°C was reacted with mineral acids, whereby metals contained therein mainly changed into solution in the form of salts of the corresponding acids, which were reprocessed by the known technology. The obtained solid residue, which contained mainly silicic acid gel, was reprocessed by siliceous alkaline solution obtained by enriching the slag. Thus a concentrated siliceous alkaline solution was formed, from which silicates of various metals, silica, etc. were prepared, and using the existing technologies, gold and silver were obtained out of solid phase enriched by precious metals.

Non-waste technology of complex reprocessing of copper slag production on the basis of carried researches has been developed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] SU 1321766 A1 // C22B15/06, 07.07.1987.
- [2] RU 2195508 C1 // C22B7/04, 27.12.2002.
- [3] RU 2188245 C1 // C22B7/04, 27.02.2001
- [4] Արձույտ №2725A // Արդյունաբերական սեփականության պաշտոնական տեղեկագիր. 25.03.13.
- [5] Արձույտ №2727A // Արդյունաբերական սեփականության պաշտոնական տեղեկագիր. 25.03.13.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

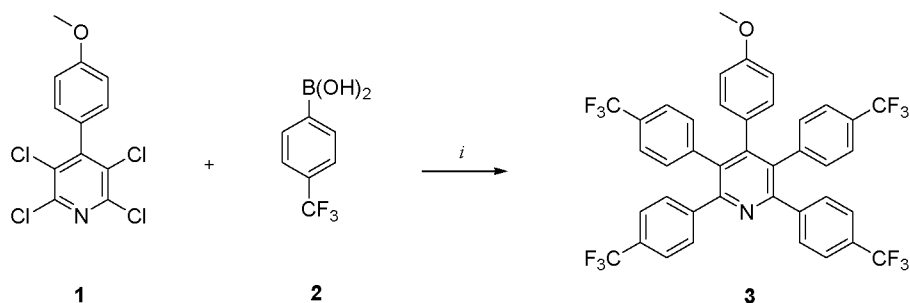
УДК 547.82 + 546.922

SYNTHESIS OF 2,3,5,6-TETRAKIS[4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]-4-(4-METHOXYPHENYL)PYRIDINE BY SUZUKI-MIYaura REACTION

Pyridine ring is among one of the most essential structures widespread in various natural products, pharmaceuticals and compounds which are used in supramolecular chemistry or in transition metal catalysis [1-4]. Therefore, the synthesis of functionalized pyridines, in particular highly substituted derivatives, is of great interest.

Palladium-catalyzed cross-coupling reactions provide an elegant way for successive introduction of the desired substituents in the pyridine ring. In particular, Suzuki-Miyaura reaction is often a method of choice for the construction of biaryl motifs [5].

In this report, the synthesis of pentaarylsubstituted pyridine **3** from corresponding tetrachloropyridine **1** and boronic acid **2** is shown. At first, the starting material **1** containing 4-methoxyphenyl substituent located at position 4, was synthesized from pentachloropyridine according to a known procedure [6]. Afterwards, starting material **1** was used in the tertafold cross-coupling reaction with 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid. Due to the optimal conditions, reaction proceeds smoothly and provides desired product in 81 % yield. The used catalytic system consisting of $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ and sophisticated biarylphosphine ligand SPhos developed by Buchwald *et al.* proved to be very efficient [7].



Scheme. Synthesis of **3**; conditions: *i*: $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mol.%), SPhos (10 mol.%), K_3PO_4 , Toluene, 100°C, 20 h.

In conclusion, a straightforward one stage synthesis of polyaryl substituted pyridine **3** was carried out. The desired product was conveniently prepared in high yield via tetrafold Suzuki-Miyaura reaction of the initial tetrachloropyridine (**1**). This reaction can be applied to obtain similar pyridines with a variety of other substitution patterns.

Experimental part

The reaction was carried out in oven-dried pressure tube under argon atmosphere. Unless otherwise mentioned, all chemicals are commercially available and were used without further purification. Column chromatography was performed using Merck Silicagel 60 (0.043-0.06 mm). NMR data were recorded on Bruker ARX 300 spectrometer (at 300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C and 282 MHz for ^{19}F) using CDCl_3 as solvent. NMR ^{13}C and ^1H spectra were referenced to signals of deuterated solvent and residual protonated solvent, respectively. Infrared Spectrum was recorded on Nicolet 550 FT-IR spectrometer with ATR sampling technique. Mass analysis was carried out on Agilent HP-5890 device with an Agilent HP-5973 Mass Selective Detector (EI) and HP-5 capillary column using helium carrier gas. Elemental analysis (EA) was performed with a LecoMikroanalysator - TrueSpec CHNS Micro. Melting point was determined on a Micro-Hot-Stage GalenTM III Cambridge Instrument.

Synthesis of 2,3,5,6-tetrakis[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(4-methoxyphenyl)pyridine. An argon-flushed glass pressure tube was charged with 2,3,5,6-tetrachloro-4-(4-methoxyphenyl)pyridine **1** (97 mg, 0.3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (3.9 mg, 5.0 mol.%), SPhos (12.3 mg, 10.0 mol.%), boronic acid **2** (455 mg, 2.4 mmol), K_3PO_4 (509 mg, 2.4 mmol) and anhydrous toluene (6 ml). The tube was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 20 hours. Resulting mixture was cooled down to room temperature, diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was evaporated. Then, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of hexane and dichloromethane as eluent.

The product was isolated as a white solid (81 %); mp. = 240*242°C. NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.65 (s, 3H, OCH_3), 6.47 - 6.52 (m, 2H, CH), 6.56 - 6.61 (m, 2H, CH), 7.00 (d, 4H, $^3J = 8.1$ Hz, CH), 7.32 (d, 4H, $^3J = 8.1$ Hz, CH), 7.41 - 7.47 (m, 8H, CH). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.0 (OCH_3), 113.1 (CH), 123.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.3$ Hz, CF_3), 123.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz, CF_3), 124.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, CH), 128.3 (CH), 129.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.9$ Hz, C), 130.3, 131.2, 131.4 (CH), 133.5, 141.4, 143.4, 150.5, 155.7, 158.4 (C). NMR ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.1 (s, 3F, CF_3), -62.2 (s, 3F, CF_3). IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2936 (w), 1616 (m), 1516 (m), 1321 (s), 1163 (s), 1106 (s), 1065 (s), 1015 (s), 853 (s), 833 (s), 669 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 760 (M^+ , 100), 742 (5), 716 (10), 381 (5). HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{22}\text{F}_{12}\text{NO}$: 760.15043; Found: 760.14943. EA: Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{23}\text{F}_{12}\text{NO}$ (761.60): C 63.08; H 3.04; N 1.84; Found: C 63.34; H 3.36; N 1.85.

**2,3,5,6-ՏԵՏՐԱՔԻՍ[4-(ՏՐԻՖՏՈՐՄԵԹԻԼ)
ՖԵՆԻԼ]-4-(4-ՄԵԹՕ-ՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՊԻՐԻԴԻՆԻ ՄԻՆՈՒՋՐ
ՍՈՒԶՈՒԿԻ-ՄԻՅԱՐՈՒՐԱ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻՆ**

Ա. Մ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ

Իրականացվել է 2,3,5,6-տետրաքիս[4-(տրիֆտորմեթիլ)ֆենիլ]-4-(4-մեթօքսիֆենիլ)պիրիդինի սինթեզը պալադիում-կատալիզվող Սուզուկի-Միյաուրա քրոս-համակցման ռեակցիայով: Օգտագործվել է ժամանակակից ֆոսֆինային լիգանդ պարունակող ակտիվ կատալիտիկ համակարգ, որը ցուցաբերել է բարձր արդյունավետություն՝ ապահովելով վերջնանյութի բարձր եկբր: Ռեակցիան կարելի է օգտագործել նաև այլ տեղակալված պիրիդինների միափուլ սինթեզի համար:

СИНТЕЗ 2,3,5,6-ТЕТРАКИС[4-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИРИДИНА РЕАКЦИЕЙ СУЗУКИ-МИЯУРЫ

A. M. ПЕТРОСЯН

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

Осуществлен синтез 2,3,5,6-тетракис[4-(трифторметил)фенил]-4-(4-метоксифенил)пиридина реакцией кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Каталитическая система, состоящая из лиганда SPhos и прекурсора $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, проявила высокую активность, тем самым обеспечивая высокий выход конечного продукта. Описанной реакцией возможен синтез аналогичных полиарилзамещенных пиридинов.

REFERENCES

- [1] Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V., Mc Killop A. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon Press, Oxford, 1996.
- [2] Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. Pharmaceutical Substances, Thieme, Stuttgart, 2000.
- [3] Lehn J.-M. Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives, Wiley-VCH, Weinheim, 1995.
- [4] Iwasawa T., Tokunaga M., Oboram Y., Tsuji Y. // J. Am. Chem. Soc., 2004, v.126, p. 6554.
- [5] de Meijere A., Diederich F. Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [6] Schmidt A., Mordhorst T. // Synthesis, 2005, p. 781.
- [7] Wolfe J.P., Buchwald S.L. // J. Am. Chem. Soc., 1999, v.121, p. 9550.

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: andpharm@gmail.com

A. M. PETROSYAN

ЮБИЛЕИ

АКАДЕМИК НИКОЛАЙ СЕРГЕЕВИЧ ЕНИКОЛОПОВ

13 марта 2014 года в Институте химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии наук состоялись Мемориальные Ениколоповские чтения, посвященные 90-летию со дня рождения выдающегося ученого Николая Сергеевича Ениколопова.

Академик Николай Сергеевич Ениколопов (Ениколопян) принадлежал к плеяде наиболее ярких представителей прославленной научной школы лауреата Нобелевской премии, академика Николая Николаевича Семенова. Мальчик из Карабаха, окончив школу, поступил в Ереванский политехнический институт и затем в аспирантуру всемирно известного Института химической физики АН СССР в г. Москве. Здесь он под руководством Н.Н. Семенова и доктора физико-математических наук Арама Багратовича Налбандяна вырос как кинетик-химфизик. Начальный период научной деятельности Николая Сергеевича сопряжен с исследованиями в области кинетики цепных газофазных реакций окисления углеводов. Именно в этот период он сформировался как кинетик, получив всеобщее признание в институте и научной общественности в целом.

В этот период Николай Николаевич Семенов пришел к выводу, что институту необходимо приступить к систематическим исследованиям по кинетике полимеризационных процессов. Была организована такая лаборатория во главе с Н.С. Ениколоповым, с кем Николай Николаевич связывал свои надежды. Задуманное стало реальностью. Все получилось на высоком уровне. Лаборатория выросла в отдел во главе с Николаем Сергеевичем. Выросли кадры. Были сделаны открытия и достигнуты выдающиеся успехи. Ениколопов ставил и решал все новые и новые задачи. Он и его школа получили широкое признание. Воспитанники этой школы сами становились известными учеными, а результаты исследований внедрялись в практику.

В дальнейшем Н.С. Ениколопов создал свой институт – Институт синтетических полимерных материалов РАН, директором которого он стал. Однако, будучи директором института, Николай Сергеевич не покинул Институт химической физики, который он так любил. Он продолжал оставаться руководите-

лем своего отдела полимерных и композиционных материалов, подключив к работе по руководству отделом талантливого ученого, своего ученика и соратника Александра Александровича Берлина. Впоследствии Институт синтетических полимерных материалов был назван именем Н.С. Ениколопова, а его соратник А.А. Берлин был избран академиком и сегодня успешно руководит знаменитым Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН.

На “Мемориальных Ениколоповских чтениях” я участвовал вместе с академиком А.А. Шагиняном по приглашению Института химической физики им. Н.Н.Семенова и выступил с воспоминаниями о периоде научной деятельности Николая Сергеевича, когда он занимался вопросами кинетики вырожденно-разветвленных цепных реакций. По такому механизму протекают процессы превращения больших классов практически важных химических реакций окисления и крекинга углеводородов. Теория цепных разветвленных реакций была разработана на количественном уровне, на примере сплошь разветвленных цепных реакций. Процессы с вырожденными разветвлениями цепей также интерпретировались в рамках этих представлений. Н.С. Ениколопов показал, что цепные процессы с вырожденными разветвлениями описываются уравнениями того же типа, что и уравнения цепных сплошь разветвленных реакций. На основе его экспериментальных исследований по окислению метана, выполненных совместно с А.Б. Налбандяном и Л.В. Кармиловой, Н.Н. Семеновым предложен механизм окисления этого простейшего углеводорода как модельной цепной реакции с вырожденными разветвлениями цепей. Многие представления Ениколопова в этой области химической физики стали стимулом дальнейшего развития кинетики практически важных процессов окислительного превращения природного углеводородного сырья. Этими работами характеризовался Н.С. Ениколопов до его работ в области кинетики полимеризационных процессов.

Николай Сергеевич очень любил Армению. Им в Армении были созданы исследовательские группы и лаборатории в Ереване и Кировакане. Он часто приезжал в свою Армению, которую он так почитал и где работали его ученики.

В своем выступлении А.А. Шагинян, ученик Н.С. Ениколопова, рассказал о своем научном пути, в котором Николай Сергеевич сыграл свою важную роль.

Академик НАН РА А. А. Мантясян

**XXII ЕНИКОЛОПОВСКИЕ ЧТЕНИЯ,
ПОСВЯЩЕННЫЕ 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
АКАДЕМИКА Н. С. ЕНИКОЛОПОВА**

**ПОЛИМЕРНЫЕ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

Г. Е. ЗАЙКОВ и Л. А. ЗИМИНА

Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН
Москва, 119334, ул. Косыгина, 4
E-mail: chembio@sky.chph.ras.ru

Юбилейные Ениколоповские чтения проводились два дня: 13 марта в Институте химической физики (ИХФ) им. Н.Н.Семенова Российской Академии наук (РАН) и 14 марта 2014 года в Институте синтетических полимерных материалов (ИСПМ) им. Н.С.Ениколопова РАН. Это связано с тем, что Николай Сергеевич Ениколопов прошел свой научный путь от аспиранта до академика АН СССР в ИХФ. Затем он организовал ИСПМ и перешел туда работать на должность директора, оставаясь научным руководителем отдела «Полимеров и композиционных материалов» ИХФ. С уходом в ИСПМ он поручил Александру Александровичу Берлину (впоследствии избранному в академики РАН) всю повседневную работу в отделе «Полимеров и композиционных материалов» ИХФ.

Эти чтения были организованы Отделением химии и наук о материалах РАН, Научным Советом РАН по высокомолекулярным соединениям, ИХФ РАН и ИСПМ РАН. Более 200 ученых из 30 исследовательских центров приняли участие в работе этой конференции в двух институтах.

В ИХФ (13 марта 2014 года) было заслушано 6 пленарных докладов. Со вступительным словом на открытии конференции выступил директор ИХФ академик А.А.Берлин, который рассказал о большом вкладе Н.С.Ениколопова в развитие химической кинетики, химической физики, химии и физики полимеров, композиционных и наполненных полимеров.

С первым докладом на конференции выступил директор ИСПМ РАН чл.-корр. РАН, д.х.н. А.Н.Озерин, который остановился на последних достижениях возглавляемого им института по развитию и практическому применению идей Николая Сергеевича.

Доклад д.т.н., проф. А.А.Кулькова (Центральный научно-исследовательский институт синтетических материалов, Хотьково, Московская область) был посвящен созданию новых конструкционных композитов на основе высокопрочных арамидных волокон, а сообщение д.х.н., проф. В.В. Иванова (ИХФ РАН) касалось вопросов гомогенной полимеризации ацеталей (передача цепи с разрывом и обратимое инициирование).

Следующие три доклада были посвящены методам полимеризационного наполнения полиолефинов, от традиционных наполнительных материалов до нанокомпозитов (д.х.н., проф. Новокшенова, ИХФ РАН), современным проблемам наполненного и армированного полиэтилена (д.х.н., проф. В.В. Коврига, «Полипластик») и высокодисперсным порошкам (от наковален Бриджмена к промышленному оборудованию) — к.ф.-м.н. В.Г.Никольский, ИХФ РАН.

На следующий день работа конференции была продолжена в ИСПМ, где было заслушано 5 пленарных докладов. С первым докладом выступил сын Николая Сергеевича Ениколопова — Григорий Николаевич Ениколопов, профессор Лаборатории «Колд Спринг Харбор» (США) и Московского физико-технического института. Его выступление было посвящено стволовым клеткам мозга. Как известно, одним из крупнейших открытий нейробиологии последних лет, которое открывает новые горизонты в понимании основных законов работы мозга и возможностей использования стволовых клеток для лечения заболеваний, является обнаружение стволовых клеток в отделах взрослого мозга, ответственных за память и эмоции. Сообщение было посвящено основным закономерностям поддержания, деления и дифференцировки стволовых клеток и перспективам применения этих открытий в медицине.

Затем с докладом на тему «Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для замещения и регенерации костных тканей» выступил д.т.н. В.С.Комлев (Институт металлургии и материаловедения им. А.А.Байкова РАН). В докладе были представлены результаты исследований, направленных на разработку материалов на основе фосфатов кальция, предназначенных для новых медицинских технологий восстановления костных тканей. Были рассмотрены фундаментальные проблемы формирования структуры и свойств керамики на основе фосфатов кальция при физиологических температурах с использованием принципа реакционного твердения в вяжущих системах (костные цементы), создания пористых кальцийфосфатных керамических матриц для тканевой инженерии, характеризующихся контролируе-

мой скоростью биodeградации в организме человека и высокой биосовместимостью.

Сообщение д.х.н., проф. А.А.Ярославова (Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, химический факультет) было посвящено синтезу и изучению свойств мембраноактивных полимеров. Обсуждались состав и строение комплексов, полученных при взаимодействии синтетических полиэлектролитов и коллоидных частиц с липидными бислойными везикулами (липосомами). С практической точки зрения полученные результаты представляют интерес для интерпретации биологической активности полиэлектролитов и формирования мультлипосомальных носителей для транспорта лекарственных веществ.

Доклад д.х.н. Е.А.Марквичевой (Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН) касался вопросов создания и применения полимерных биоматериалов и матриц на их основе для биомедицины. В докладе были представлены различные полимерные биоматериалы, полученные твердофазным синтезом, и матрицы на их основе (в виде пленок, микрочастиц, микрокапсул, микроволокон). Такие матрицы могут быть использованы в тканевой инженерии, а также для создания новых 3D *in vitro* моделей на основе микрокапсулированных опухолевых клеток, что необходимо для изучения механизмов действия противораковой терапии и тестирования противораковых препаратов.

Д.х.н., проф. С.Н.Чвалун (ИСПМ) посвятил свое выступление применению полимеров для регенеративной медицины. Регенеративная медицина — быстро развивающаяся отрасль науки, направленная на создание живой ткани для восстановления, с использованием клеточных механизмов, функций органа, потерявшего дееспособность из-за травмы, заболевания или старения. В докладе были рассмотрены возможности использования различных полимерных материалов в сочетании с различными типами клеточных культур, развивающимися на объемном трехмерно структурированном биосовместимом матриксе искусственного происхождения, для восстановления целостности кожи, хрящей сосудов, нервной ткани, печени и других органов.

Работа конференции показала, что идеи академика Николая Сергеевича Ениколопова находят свое дальнейшее развитие в трудах его учеников и сотрудников его института, а также в трудах других ученых близкого и дальнего зарубежья.

Следующие XXIII Ениколоповские чтения состоятся в марте 2015 года.



N.S. Enikolopov Institute of Synthetic
Polymer Materials, Russian Academy
of Sciences



N.N. Semenov Institute of Chemical
Physics, Russian Academy of
Science



Nikolai Sergeevich Enikolopov (1984)

Вниманию авторов!

Подробную информацию о «Химическом журнале Армении», содержание номеров журнала в графической форме и аннотации статей, годовые авторские указатели, а также развернутые правила для авторов можно получить в сети Интернет по адресу: <http://chemjournal.sci.am> и www.flib.sci.am

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде **полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию.**

Журнал публикует работы по **всем направлениям химической науки**, в том числе по общей и неорганической химии, физической химии и химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии полимеров, химии природных соединений, биоорганической химии и химии материалов.

Статьи, предлагаемые к публикации в разделе биоорганической химии, должны быть посвящены получению новых потенциально биологически активных соединений, в том числе и выделенных из природных объектов. **При описании новых веществ, обладающих значительной (в сравнении с применяемыми в медицине лекарствами) биологической активностью**, статья может содержать результаты биологических исследований, включающие ссылки на использованные методы изучения биологической активности, информацию о типе использованных биообъектов, активности и токсичности синтезированных препаратов в сопоставлении с соответствующими показателями применяемых в медицине лекарств.

В заключении следует привести краткий аргументированный вывод о связи между структурой и биологической активностью исследованных соединений. Опубликованные материалы, а также материалы, представленные для публикации в других журналах, к рассмотрению не принимаются.

Авторские обзоры должны представлять собой обобщение и анализ результатов цикла работ одного или нескольких авторов по единой тематике.

Полные статьи принимаются объемом до 12 страниц, объем **краткого сообщения** — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** должны содержать изложенные в краткой форме научные результаты принципиально важного характера, требующие срочной публикации; 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.).

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.

В статьях **теоретического и физико-химического характера** приводятся сжатое введение в проблему и постановка задачи исследования, экспериментальная или методическая часть, обсуждение полученных результатов с **заключением**, а в статьях, **посвященных синтезу**, — общая часть (введение и задача исследования), обсуждение полученных результатов с **заключением** и экспериментальная часть. Рисунки с подрисовочными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

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

УДК.....

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагиян,^a Ю. Н. Белокопъ^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

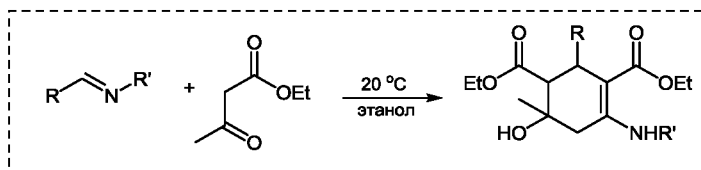
^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

^b Институт органического катализа ИФОК Университета г. Росток
Германия, Росток, D-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.

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

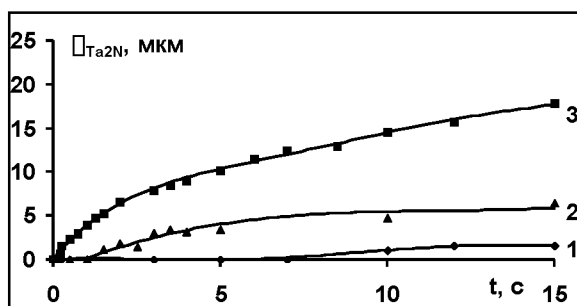
М. С. Саргсян
С. С. Айоян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилян
С. Л. Харатян



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №3, с. 316

Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1,5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1,5 см с правой стороны, 2,5 см сверху, 2,5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов** (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

☐ **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).

□ Для основного текста статьи обязательно использование шрифта Unicode, желательно 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 A4) 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* ($C2v$, но не $C'2v$).

□ 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

Մանթալյան Ա.Հ. Ծծմբային դազի քիմիական փոխարկման զուգորդված պրոցեսները ածխաջրածինների և ջրածնի օքսիդացման շղթայական ռեակցիաների ազդեցությամբ.....	168
Սարգսյան Լ.Ս., Գրիգորյան Կ.Ռ., Մարգարյան Շ.Ա., Բուրկիոյց Տ., Յակոբ Կ. Մարդու հեմոգլոբինի դաբաղաթթվի հետ կապման ֆլուորեսցենտային հետազոտությունը.....	181
Դավթյան Ա.Հ. H և O ատոմների էթիլենի հետ հաջորդական միացման պրոցեսների քվանտաքիմիական ուսումնասիրությունը.....	188
Ղուկասյան Պ.Ս. Նախապես ակտիվացված տիտանի ոչ ստեխիոմետրիկ կարբիդի վրա ջրածնի և պրոպանի ակտիվացիան.....	197
Կիրակոսյան Խ.Ղ. Մոլիբդենի եռօքսիդի մազնեցիտամաթերմ վերականգնումն արագ տաքացման պայմաններում.....	203

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Հարությունյան Ա.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Թամազյան Ռ.Ա., Ալվազյան Ա.Գ. Նավտո[1",2":4,5]իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինի նոր պենտացիկլիկ հետերոցիկլիկ համակարգ և տեղակալված պիրիմիդինիլ-5-ալկանկարբոնաթթուների սինթեզ	214
Հովակիմյան Մ.Ժ., Գասպարյան Գ.Ծ., Գրիգորյան Մ.Ռ. Տրիֆենիլալոպ-1-ենիլֆոսֆոնիում բրոմիդի և CH թթուների ազոլատների հետերոցիկլացումը բինուկլեոֆիլների ազդեցությամբ.....	224
Դադայան Ա.Ս., Դադայան Ս.Ա., Պողոսյան Ա.Ս., Սաղյան Ա.Ս. Բետա-ալանինի Շիֆի հիմքի Ni^{II} -իոնի նոր քիրալային կոմպլեքսերի սինթեզն ու հետազոտումը.....	233
Գասպարյան Ս.Պ., Ալեքսանյան Մ.Վ., Հարությունյան Գ.Կ., Հովհաննիսյան Վ.Ե., Մարտիրոսյան Ա.Հ., Փանոսյան Հ.Ա. Տեղակալված պիրոլիդինկարբոնիտրիլներում նիտրիլ խմբի մետաղակոմպլեքսային վերականգնումը.....	239
Գալստյան Լ.Խ., Ավետիսյան Կ.Ս., Հարությունյան Վ.Ս., Հալեբյան Զ. Ղ., Թովուդյան Վ.Օ. Ֆունկցիոնալ տեղակալված 3-(2-բրոմացետիլ)-(5H)-ֆուրան-2-ոնների մի շարք չորրորդային աղերի սինթեզը և նրանց հակաօքսիդանտային ակտիվությունը.....	247
Դարիբյան Հ.Ա., Մակարյան Գ.Մ., Հովհաննիսյան Մ.Ռ., Բինոյան Ֆ.Ս., Սկրաչյան Դ.Ա., Չոբանյան Ժ.Ա. Ալկին-1,4-դիոլների հիդրոալյումինացման-բրոմացման որոշ առանձնահատկությունները.....	252
Սարգսյան Մ.Ս., Հայոցյան Ս.Ս., Հասարյան Ա.Հ., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է., Կոնկովա Ս.Գ. Ացետոքացախաթթվի արիլամիդների փոխազդեցությունը էթիլ-2-(էթօքսիմեթիլեն)-3-օքսոբուտանատի հետ ..	262
Վարդանյան Ս.Օ., Ալվազյան Ա.Ս., Սարգսյան Ա.Բ., Մարգարյան Է.Ա., Ստեփանյան Հ.Մ., Պարոնիկյան Ռ.Վ. 1,4-Բենզոդիօքսանի նոր սուլֆֆանիլամիդային ածանցյալների սինթեզ	270

Բալայան Ռ.Ս., Առուստամյան Ժ.Ս., Մարգարյան Ռ.Է., Աղեկյան Ա.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե., Ասատրյան Տ.Օ., Բունիաթյան Ժ.Մ., Մինասյան Ն.Ս. <i>3-(5-Տեղակալված-2-Հիդրօքսիֆենիլ)-3-Ֆենիլպրոպիոնաթթուների հիման վրա նոր ամինոամիդների, դիամիդների և դիամինների սինթեզ</i>	276
Խաչիկյան Ռ.Ջ., Հովակիմյան Ջ.Հ., Փանոսյան Հ.Ա., Թամազյան Ռ.Ա., Այվազյան Ա.Գ., Զինոյան Ֆ.Ս., Ինճիկյան Մ.Հ. <i>Հիմքի հետ քլոր(բրոմ)բենզոիլմեթիլտրիֆենիլֆոսֆոնիլում բրոմիդների փոխազդեցության առանձնահատկությունների բացահայտումը և ստացված Օ-ֆոսֆոբենտաինների ակտիվացումը</i>	285
Մարկոսյան Ա.Ի., Գաբրիելյան Ս.Հ., Թորշիքադ Ն.Մ., Ավակիմյան Ջ.Ա., Ստեփանյան Հ.Մ. <i>5,5-Դիմեթիլ-3-ֆենէթիլ-2-թիօքսո-2,3,5,6-տետրա-հիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(1H)-ոնի ածանցյալների սինթեզը, փոխարկումները և անտիբակտերիալ հատկությունները</i>	293
Հարությունյան Ն.Ս., Հակոբյան Լ.Հ., Պապոյան Օ.Ա., Պարոնիկյան Ռ.Վ., Ստեփանյան Հ.Մ., Փանոսյան Հ.Ա., Գևորգյան Գ.Ա. <i>2-[2,2-Դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]էթիլամինների սինթեզը և նրանց օքսալատների հակամանրէական ակտիվության ուսումնասիրությունը</i>	305
Գասպարյան Ս.Պ., Մարտիրոսյան Ա.Հ., Փանոսյան Հ.Ա. <i>2-Ֆենիլպրոլիդինների և նրանց հիման վրա կոնդենսված հետերոցիկլերի սինթեզը</i>	315
Կալոբիկյան Մ.Հ., Մելիք-Օհանջանյան Ռ.Գ. <i>Նոր 2-սուլֆանիլ տեղակալված 4-ամինո-5-ալկօքսիֆենիլպիրիմիդինների սինթեզ</i>	321
Քիմիական տեխնոլոգիա	
Սահարունյան Ս.Ա., Առուստամյան Ա.Գ., Աղամյան Է.Ս., Նազարյան Է.Մ., Սահարունյան Ա.Ս. <i>Պղնձահալման արտադրության խառամների համալիր վերամշակման տեխնոլոգիայի մշակում</i>	326
Նամակներ խմբագրությանը	
Պետրոսյան Ա.Մ. <i>2,3,5,6-Տետրաքիս[4-(տրիֆտորմեթիլ)ֆենիլ]-4-(4-մեթօքսիֆենիլ)պիրիդինի սինթեզը Սուզուկի-Միյաուրա ռեակցիայով</i>	333
Նորելյաններ	
Ն.Ս.Ենիկոյաով	336
Գ.Ե.Զալիկով, Լ.Ա.Զիմինա	338
Կանոններ հեղինակների համար	342

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

<i>Мантаян А.А.</i> Сопряженные процессы химического превращения диоксида серы под воздействием цепных реакций окисления углеводов и водорода.....	168
<i>Саргсян Л.С., Григорян К.Р., Маркарян Ш.А., Буркгольц Т., Якоб К.</i> Флуоресцентное исследование связывания гемоглобина человека с дубильной кислотой.....	181
<i>Давтян А.Г.</i> Квантово-химическое исследование процессов последовательного присоединения атомов Н и О к этилену.....	188
<i>Гуксян П.С.</i> Активация водорода и пропана на предварительно активированном нестехиометрическом карбиде титана.....	197
<i>Киракосян Х.Г.</i> Магнетермическое восстановление триоксида молибдена при высоких скоростях нагрева.....	203

Органическая и биорганическая химия

<i>Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.</i> Синтезы производного новой гетероциклической системы нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d] пиримидина и замещенных пиримидинил-5-алканкарбоновых кислот.....	214
<i>Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р.</i> Гетероциклизация аддуктов трифенилпроп-1-енилфосфоний бромида с СН-кислотами под действием бинуклеофилов.....	224
<i>Дадаян А.С., Дадаян С.А., Погосян А.С., Сагиян А.С.</i> Синтез и исследование новых хиральных Ni ^{II} -комплексов основания Шиффа бета-аланина.....	233
<i>Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартiros-сян А.О., Паносян Г.А.</i> Металлокомплексное восстановление нитрильной группы в замещенных пирролидинкарбонитрилах.....	239
<i>Галстян Л.Х., Аветисян К.С., Арутюнян В.С., Алебян З.Г., Топузян В.О.</i> Синтез ряда четвертичных аммониевых солей функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5Н)-фуран-2-онов и их антихолинэстеразная активность.....	247
<i>Гарибян О.А., Макарян Г.М., Оганнисян М.Р., Киноян Ф.С., Мкртчян Д.А., Чобаняна Ж.А.</i> Некоторые особенности гидроалюминирования-бромирования алкин-1,4-диолов.....	252
<i>Саргсян М.С., Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.</i> Взаимодействие ариламинов ацетоуксусной кислоты с этил-2-(этоксиметил)-3-оксобутанатом.....	262
<i>Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В.</i> Синтез новых сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана.....	270

<i>Балаян Р.С., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Бунцатян Ж.М., Минасян Н.С.</i> Синтез аминокамидов, диаминов и диаминов на основе 3-(5-замещённых-2-гидроксифенил)-3-фенилпропионовых кислот.....	276
<i>Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Киноян Ф.С., Инджикян М.Г.</i> Выявление особенностей реагирования гидразонов р-хлор(бром)бензоилметилтрифенилфосфоний бромидов со щелочью и алкилирование полученных О-фосфобетаинов	285
<i>Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.</i> Синтез, превращения и антибактериальная активность производных 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она	293
<i>Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Папоян О.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Паносян Г.А., Геворгян Г.А.</i> Синтез 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламинов и изучение антибактериальной активности их оксалатов	305
<i>Гаспарян С.П., Мартиросян А.О., Паносян Г.А.</i> Синтез 2-фенилпирролидинов и конденсированных на их основе гетероциклов	315
<i>Калдрикян М.А., Мелик-Оганджянян Р.Г.</i> Синтез новых 2-сульфанилзамещённых 4-амино-5-алкоксифенилпиримидинов.....	321

Химическая технология

<i>Сагарунян С.А., Арустамян А.Г., Агамян Э.С., Назарян Э.М., Сагарунян А.С.</i> Разработка технологии комплексной переработки шлаков медеплавильного производства.....	326
---	-----

Письма в редакцию

<i>Петросян А.М.</i> Синтез 2,3,5,6-тетраakis[4-(трифторметил)фенил]-4-(4-метоксифенил)пиридина реакцией Сузуки-Мияуры.....	333
---	-----

Юбилей

<i>Н.С.Ениколопов</i>	336
<i>Г.Е.Заиков, Л.А.Зими́на</i>	338

Правила для авторов	342
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

<i>Mantashyan A.A.</i> The conjugated chemical transformation of sulfur dioxide under the effect of hydrocarbons and hydrogen oxidation chain reactions	168
<i>Sargsyan L.C., Grigoryan K.R., Markarian S.A., Burkholz T., Jacob C.</i> Fluorescence characterization of human hemoglobin binding with tannic acid.....	181
<i>Davtyan A.H.</i> Quantum-chemical investigation of consecutive addition of H and O atoms to ethylene	188
<i>Gukasyan P.S.</i> Activation of hydrogen and propane on the pre-activated nonstoichiometric titanium carbide	197
<i>Kirakosyan Kh.G.</i> Magnesiotermal reduction of molybdenum trioxide at rapid heating	203

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Harutyunyan A.A., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G.</i> Synthesis of a derivative of the new naphtho[1'',2'':4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido [2,3-d]pyrimidine heterocyclic system and substituted pyrimidinyl-5-alkanecarboxylic acids.....	214
<i>Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Grigoryan M.R.</i> Heterocyclization of adducts of triphenylprop-1-enylphosphonium bromide with C-H acids under the action binucleophiles	224
<i>Dadayan A.S., Dadayan S.A., Poghosyan A.S., Saghyan A.S.</i> Synthesis and study of new chiral Ni ^{II} -complexes of the Schiff's bases of beta-alanine	233
<i>Gasparyan S.P., Alexanyan M.V., Harutyunyan G.K., Hovhannesian V.E., Martirosyan A.H., Panosyan H.A.</i> Metal-complex reduction of nitrile group in substituted pyrrolidinecarbonitriles	239
<i>Galstyan L.Kh., Avetisyan K.S., Harutyunyan V.S., Halebyan Z.G., Topuzyan V.O.</i> Synthesis and anticholinesterase properties of a number of quaternary ammonium salts of functionally substituted 3-(2-bromoacetyl)-(5H)-furan-2-ones	247
<i>Gharibyan H.A., Makaryan G.M., Hovhannisyan M.R., Kinoyan F.S., Mkrtchyan D.A., Chobanyan Zh.A.</i> Some special features of hydroalumination-bromination of alkyne-1,4-diols.....	252
<i>Sargsyan M.S., Hayotsyan S.S., Hasratyan A.A., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Konkova S.G.</i> The interaction of arylamides of acetoacetic acid with ethyl-2-(ethoxymethylen)-3-oxobutanate.....	262
<i>Vardanyan S.O., Avagyan A.S., Sargsyan A.B., Margaryan E.A., Stepanyan H.M., Paronikyan R.V.</i> Synthesis of new sulfanylamide derivatives of 1,4-benzodioxane.....	270
<i>Balayan R.S., Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Muradyan R.E., Asatryan T.H., Buniatyan Zh.M., Minasyan N.S.</i> Synthesis of aminoamides, diamides and diamines of the 3-(5- substituted-2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropionic acids.....	276
	351

<i>Khachikyan R.J., Hovakimian Z.G., Panossian H.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Kinoyan F.S., Injikyan M.H.</i> Identifying features of reaction of hydrazones of p-chloro(bromo)benzoylmethyltriphenylphosphonium bromides with alkali and alkylation of obtained O-phosphobetaines	285
<i>Markosyan A.I., Gabrielyan S.H., Torshirzad N.M., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.</i> Synthesis, conversions and antibacterial activity of derivatives of 5,5-dimethyl-3-phenethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-one.....	293
<i>Harutyunyan N.S., Hakobyan L.H., Papoyan O.A., Stepanyan H.M., Paronikyan R.V., Panosyan H.A., Gevorgyan G.A.</i> Synthesis of [2,2-dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]ethylamines and study of antibacterial activity of their oxalates	305
<i>Gasparyan S.P., Martirosyan A.H., Panosyan H.A.</i> Synthesis of 2-phenylpyrrolidines and condensed heterocycles on their basis.....	315
<i>Kaldrikyan M.A., Melik-Ohanjanyan R.G.</i> Synthesis of new 2-sulfanyl substituted 4-amino-5-alkoxyphenylpyrimidines	321

Chemical Technology

<i>Saharunyan S.A., Arustamyan A.G., Agamyan E.S., Nazaryan E.M., Saharunyan A.S.</i> Exploitation of slag complex processing technology (in copper smelting production) and development of proper technologies	326
---	-----

Letters to Editors

<i>Petrosyan A.M.</i> Synthesis of 2,3,5,6-tetrakis[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(4-methoxyphenyl)pyridine by Suzuki-Miyaura reaction	333
---	-----

Anniversary

<i>N.S.Enikolopov</i>	336
<i>G.E.Zaikov, L.A.Zimina</i>	338

Rules for Authors	342
--------------------------------	-----