

ISSN 0515-9628



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Գլխավոր խմբագիր՝

Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝
Գլխավոր խմբագրի տնօրեններ՝

Պատասխանատու քարտուղար՝
Գործավար՝

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

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՒԵՑԻԱ

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

Главный редактор
Консультант главного редактора
Заместители главного редактора

Ответственный секретарь
Делопроизводитель

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Այրապետյան Տ.Մ., Արսենտև Տ.Դ. (ответственный редактор), Բաբայան Տ.Գ. (ответственный редактор), Դանագուլյան Գ.Գ. (ответственный редактор), Կոչիկյան Կ.Վ., Մատնիշյան Ա.Ա. (ответственный редактор), Փանոսյան Գ.Ա., Տոնոյան Ա.Ն., Խաչատրյան Ա.Գ., Արտյունով Վ.Ս. (Россия), Բելով Գ.Պ. (Россия), Գևորգյան Վ.Ն. (США), Դուրով Վ.Ա. (Россия), Կեղեյան Ե. (Италия), Լավրենտիև Վ.Ի. (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).*

www.flib.sci.am

Редакционная коллегия

“Химического журнала Армении” поздравляет

старейшину редакции, бессменного

ответственного секретаря журнала Сильву

Срапионовну Саакян

с юбилейной датой — 70-летием со дня рождения

и 45-летием непрерывной плодотворной работы

в журнале.

Совместно с Главными редакторами —

выдающимися учеными-химиками Армении,

она много сделала для становления

“Химического журнала Армении”

серьезным научным изданием,

признанным в международных научных кругах.

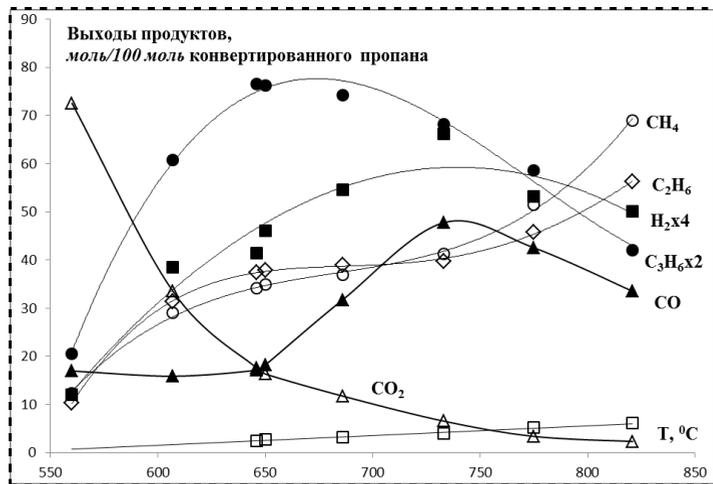
Поздравляем Сильву Срапионовну с юбилеем

и желаем ей дальнейших творческих успехов.

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Влияние температуры на процесс окислительного крекинга пропана

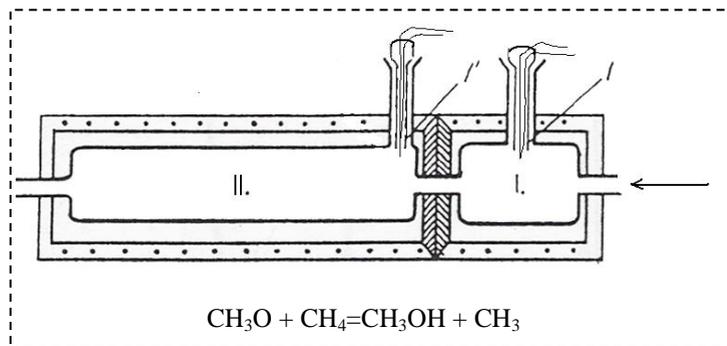
Н. М. Погосян
М. Дж. Погосян
С. Д. Арсентьев
Л. А. Тавадян
В. С. Арутюнов



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 11

Кинетический анализ процесса окислительного превращения метана в метанол в неизотермических условиях в двухсекционном реакторе. Моделирование и эксперимент

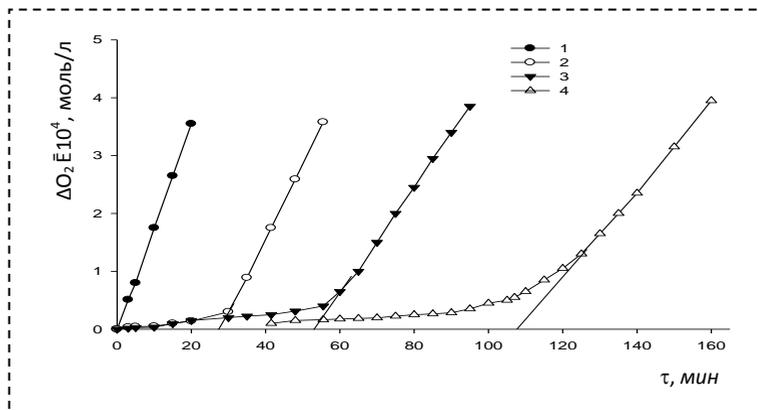
А. А. Манташян
К. Г. Неркаряян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 20

Содержание и активность антиоксидантов этилацетатных экстрактов растений, произрастающих в Горисском регионе Армении

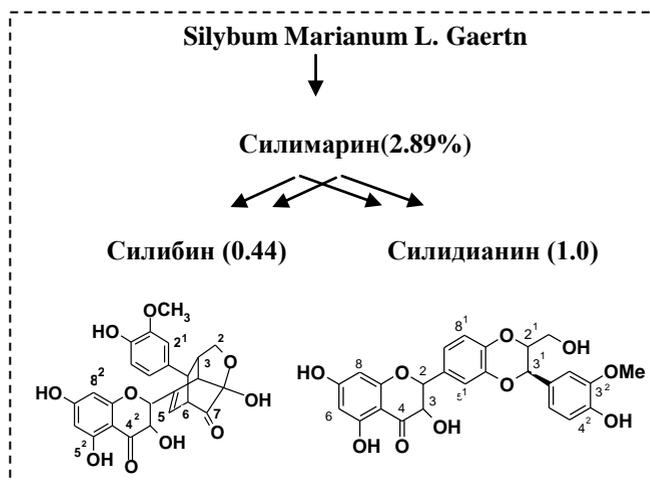
С. А. Айрапетян
Л. Р. Варданян
Р. Л. Варданян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 40

Флаволигнаны расторопши Арцаха

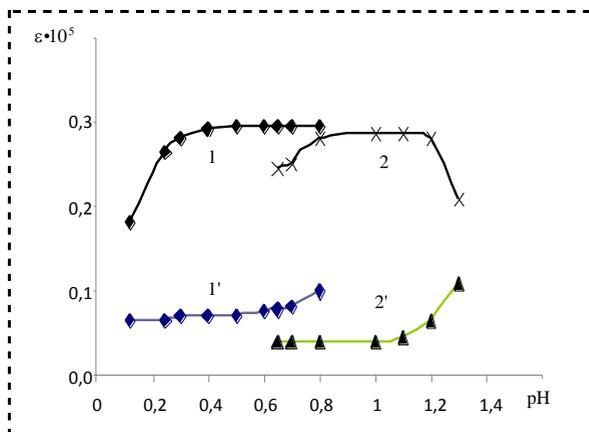
Г. С. Ананикян
В. А. Мнацаканян
Г. А. Паносян
С. А. Саргисян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 51

О химизме взаимодействия основного красителя нильского голубого с молибдофосфорной гетерополикислотой

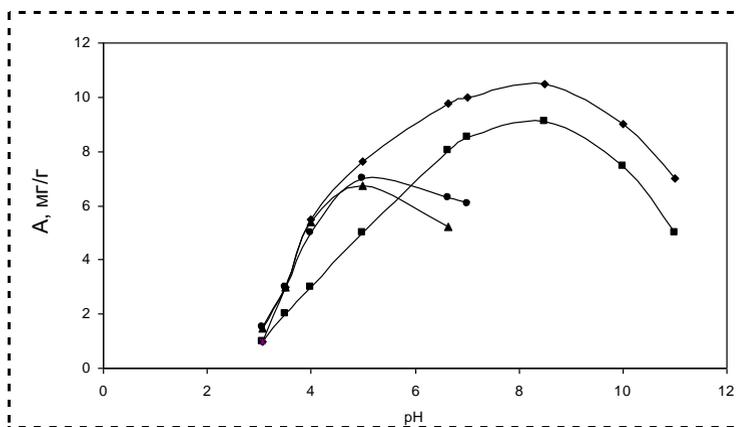
Э. Х. Айриян
Л. А. Мирзоян
Н. А. Оганян
Л. С. Багдасарян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 57

Сорбция ионов свинца и кадмия из водных растворов композиционными сорбентами

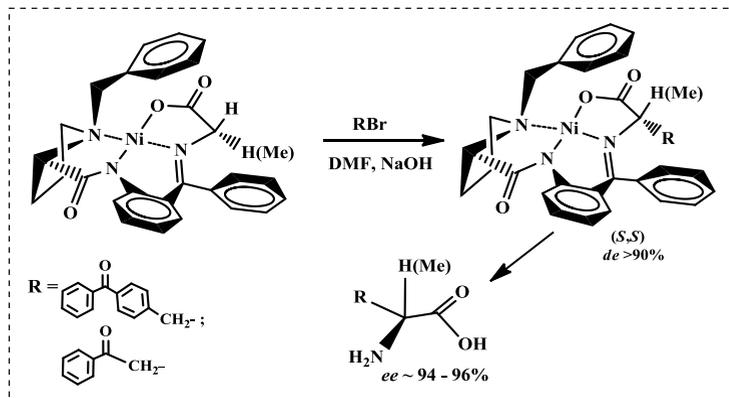
М. А. Сиракян
Г. Ц. Вардересян
С. Ю. Котикян
А. Т. Торосян
Н. К. Гаспарян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 65

**The construction and stereoselective synthesis
of new derivatives of 2-aminopropionic acids**

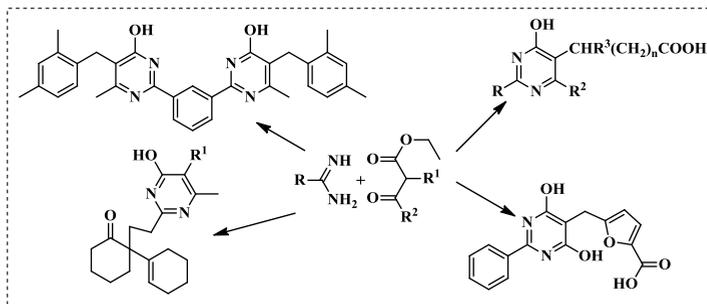
S. A. Dadayan
N. Yu. Grigoryan
A. S. Dadayan
A. S. Poghosyan
A. S. Saghyan
A.A.Hambardzumyan



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 71

Синтез новых 2,4,5,6-тетразамещенных пиридинов

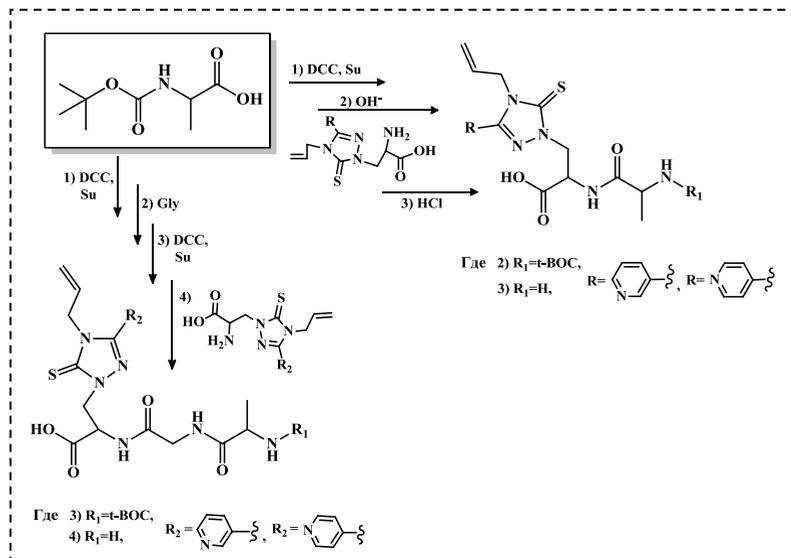
А. А. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 81

Синтез пептидов, содержащих (S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'- и 4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланины и выявление их возможных биологических свойств

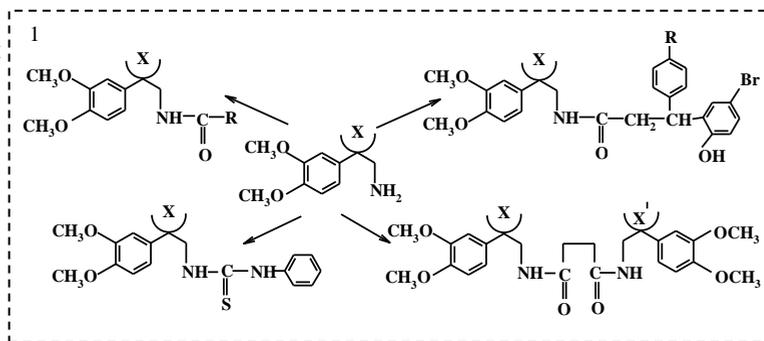
Ю. М. Дангян
Т. О. Саргсян
В. Т. Дангян
С. М. Джамгарян
Э. А. Гюлумян
Г. А. Паносян
А. О. Цатурян
А. С. Сагиян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 89

Синтез и изучение антиаритмической активности ряда новых амидов на основе 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламинов

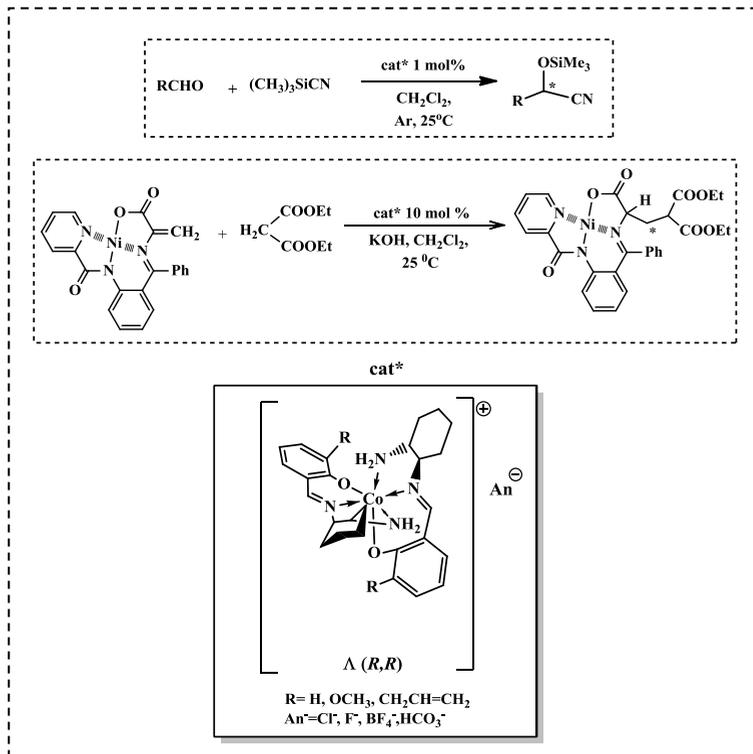
Ж. С. Арустамян
Р. Э. Маркарян
А. А. Агекян
Р. Е. Мурадян
Т. О. Асагрян
Н. С. Минасян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 99

**Синтез положительно заряженных комплексов Co^{III}
и их исследование в качестве хиральных катализаторов в реакциях
асимметрического генерирования C-C связи**

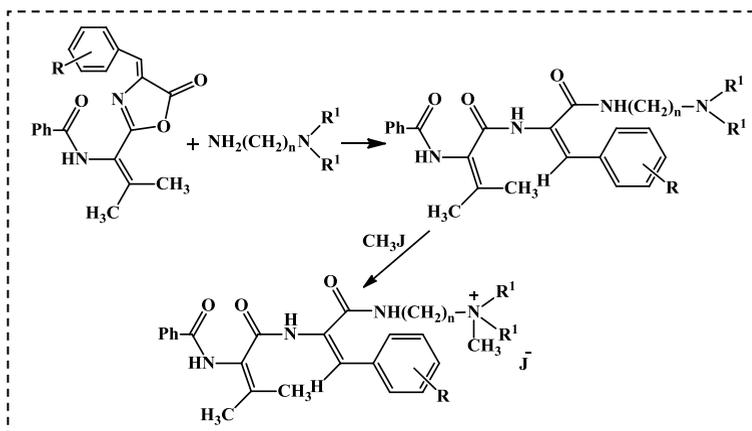
А. Ф. Мкртчян
А. В. Геолчянян
А. М. Симонян
С. Г. Петросян
А. С. Сагиян
В. И. Малеев
Ю. Н. Белоконов
В. Н. Хрусталева



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 108

**Синтез и антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов
N-бензоил- α,β -дегидровалил- α,β -дегидрофенилаланинов**

В. О. Топузян
З. Г. Алебян



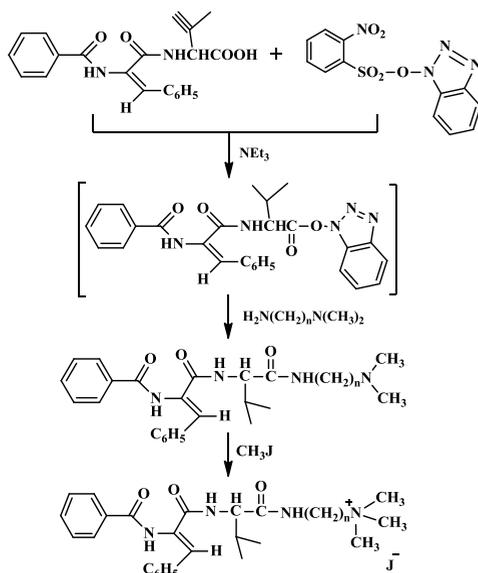
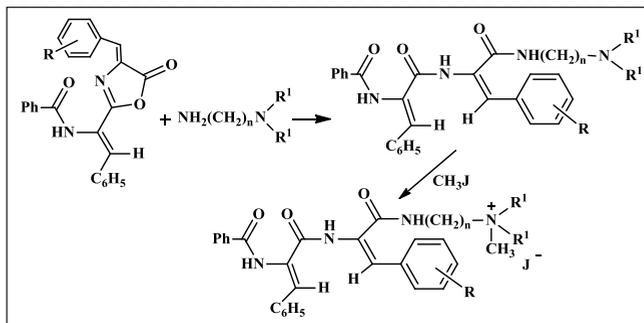
Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 122

Синтез и антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов

N-бензоил- α,β -дегидродипептидов

В. О. Топузян

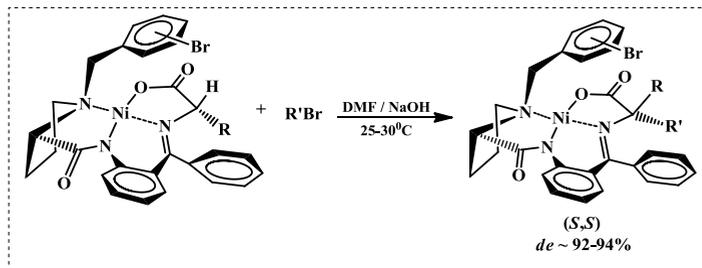
З. Г. Алебян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 129

Исследование бромсодержащих модифицированных Ni^{II} -комплексов основания Шиффа аминокислот в асимметрических реакциях C-алкилирования

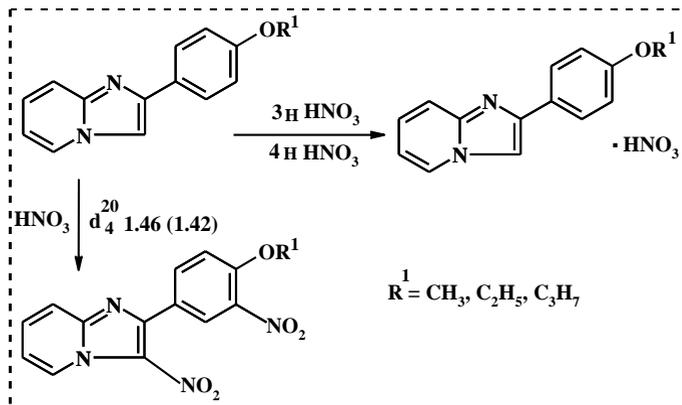
С. А. Дадаян
Н. Ю. Григорян
С. Г. Мангасарян
А. С. Дадаян
А. С. Сагиян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 137

Нитрование 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов

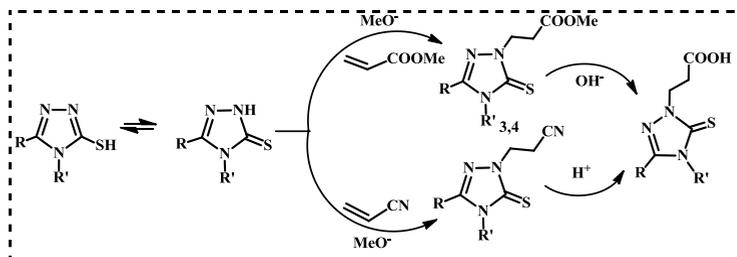
М. А. Ирадян
Н. С. Ирадян
Г. А. Паносян



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 148

Конденсация 4,5-дизамещенных-1Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с метилакрилатом и акрилонитрилом

Т.В. Кочикян
М.А. Самвелян
А.С. Галстян
В.С. Арутюнян
В.Р. Франгян
А.Т. Кочикян
Л.Е. Никитина



Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, №1, с. 153

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.124-13

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОЦЕСС ОКИСЛИТЕЛЬНОГО КРЕКИНГА ПРОПАНА

Н. М. ПОГОСЯН², М. Дж. ПОГОСЯН¹, С. Д. АРСЕНТЬЕВ¹,
Л. А. ТАВАДЯН¹ и В. С. АРУТЮНОВ²

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

² Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова АН РФ
E-mail: arsentiev53@mail.ru

Поступило 10 V 2014

Изучено влияние температуры на процесс окислительного крекинга пропана в двухсекционном проточном реакторе при различных составах реагирующей смеси. Выявлены закономерности накопления основных продуктов реакции, таких, как парафиновые и олефиновые углеводороды, оксиды углерода. Установлено, что изменение температуры влияет на соотношение продуктов реакции. В частности, зависимость отношения выходов пропилена и этилена от температуры при окислительном крекинге пропана для всех смесей проходит через максимум при $T \sim 620-660^\circ\text{C}$. При этом с ростом температуры увеличивается доля выхода олефинов по сравнению с суммарным выходом оксидов углерода.

Рис. 4, табл. 1, библиографических ссылок 18.

В связи с увеличением мирового потребления низших олефинов, определяемым постоянным увеличением потребления полиэтилена и полипропилена, расширением сферы их применения для различных химических производств требуется разработка новых простых и эффективных способов получения этилена и пропилена.

В настоящее время в промышленности основное количество пропилена получают совместно с этиленом методом пиролиза углеводородного сырья. В частности, выход пропилена при крекинге этан-пропановой смеси составляет 14-22%. При этом суммарный выход олефинов дости-

гает 66% [3]. Интерес к переработке этана, пропана и других низших алканов обусловлен их наличием в природном и попутном газах.

Пиролиз можно проводить как в газовой фазе, так и на катализаторах.

Использование катализаторов существенно увеличивает выход олефинов и снижает образование нежелательных продуктов [4-6]. Однако метод каталитического пиролитического дегидрирования имеет ряд недостатков [7, 8]. Поскольку реакция обратима, выход продуктов дегидрирования ограничивается термодинамическим равновесием, и для получения пропилена требуются высокие температуры. При этом происходит интенсивное коксообразование на поверхности катализатора, что приводит к падению его активности.

Термодинамические ограничения и проблема коксообразования могут быть преодолены за счет использования реакций окисления углеводородов кислородом или соединениями, содержащими активный кислород [9, 10].

Газофазные некаталитические способы [11-18] лишены перечисленных выше недостатков каталитического пиролиза углеводородов. В связи с этим разработка подобных способов является актуальной задачей.

В работах [11-14] основное внимание уделялось повышению выхода пропилена при окислительной дегидратации низших углеводородов. Результаты изучения совместного окисления этилена и метана, а также пропана и метана показали заметное влияние метана на состав образующихся продуктов [15-17]. В частности, установлено, что введение в реагирующую смесь добавок метана значительно повышает выход пропилена. Оптимизация условий при окислительном крекинге пропана в кварцевом реакторе позволила повысить выход как пропилена, так и суммарный выход этилена с пропиленом. Так, при конверсии пропана 43% селективность его превращения в пропилен достигает 38%, а в сумму пропилен + этилен — 75% [13]. Гетерогенный характер образования побочного продукта диоксида углерода отмечается в [18].

Основной задачей настоящей работы было изучение влияния температуры на процесс превращения пропана в простейшие олефины — этилен и пропилен.

Методика эксперимента

Эксперименты проводились в проточных условиях в двухсекционном реакторе из нержавеющей стали марки 12X17. Длины первой и второй секций реактора составляли: $l_1 = 220$, $l_2 = 200$ мм. Внутренний диаметр секций $d_1 = d_2 = 14$ мм. С целью изолирования процессов, протекающих в секциях реактора, последние были отделены друг от друга передвижной перегородкой, представляющей собой пакет кварцевых трубок малого диаметра. В первой секции осуществлялась подготовка газовой смеси к реакции, которая протекала во второй секции. Обе сек-

ции нагревались отдельно. Температура в первой секции реактора во всех опытах поддерживалась равной 280°C. Температура во второй секции реактора варьировалась в диапазоне 530-820°C. Газовая смесь подавалась в реактор из баллонов последовательно через масляные реометры и смесители. Опыты проводились с пропан-кислородными смесями разного состава. Для сравнения изучался также крекинг пропана.

Для анализа состава исходной смеси и молекулярных продуктов реакции через герметичные штуцера с помощью шприца производился отбор пробы. Количественный анализ проводили хроматографически. Разделение диоксида углерода, метанола, ацетальдегида, оксида этилена осуществляли на колонке, заполненной полисорбом-1 ($l=5$ м, $d=3$ мм, $Q=30$ см³/мин). Разделение водорода, кислорода, метана и монооксида углерода проводили на колонке с молекулярными ситами 5Å ($l=3$ м, $d=3$ мм, $Q=30$ см³/мин), а разделение этилена, этана, пропана и пропилена – на колонке с силикагелем ($l=3$ м, $d=3$ мм, $Q=30$ см³/мин). Температура всех колонок составляла 98°C. В качестве детектора использовался катарометр. Эксперименты показали, что во всех случаях метанол, ацетальдегид, оксид этилена накапливаются в пренебрежимых, по сравнению с этиленом и пропиленом, количествах.

Для анализа формальдегида отходящие реакционные газы в течение определенного времени барботировали через дистиллированную воду. Полученный раствор анализировали фотоколориметрически с использованием хромотроповой кислоты. Эксперименты показали, что во всех случаях формальдегид накапливается в следовых количествах.

В таблице приведены экспериментально измеренные выходы продуктов реакции. Поскольку процесс в проточных условиях протекает при постоянном давлении, то вследствие образования продуктов реакции происходит увеличение объема системы. Поэтому при определении расхода исходных реагентов и селективности образования продуктов необходимо вводить поправочный коэффициент, учитывающий изменение объема по ходу реакции. С целью измерения поправочного коэффициента (α) на выходе из реактора устанавливался реометр, измеряющий скорость потока отходящих газов. Коэффициент α вычислялся по формуле $V_{\text{вых}}/V_{\text{вх}}$, где $V_{\text{вых}}$ и $V_{\text{вх}}$ представляют собой объемные скорости потока на выходе и входе реактора, соответственно.

Обсуждение результатов

Превращение пропана изучалось в пяти смесях разного исходного состава. Для каждой смеси эксперименты проводились при нескольких температурах и одинаковом давлении реакционной смеси $P = 650$ Торр. Скорости подачи пропана и кислорода подбирались таким образом, чтобы при заданном соотношении обеспечить время пребывания смеси в реакторе $\tau_k = 2$ с.

Зависимости выходов продуктов окислительного крекинга пропана от температуры, полученные для исходных смесей разного состава, приводятся на рис. 1 и 2. Как видно, с увеличением температуры происходит увеличение конверсии пропана, а выход пропилена проходит через максимум.

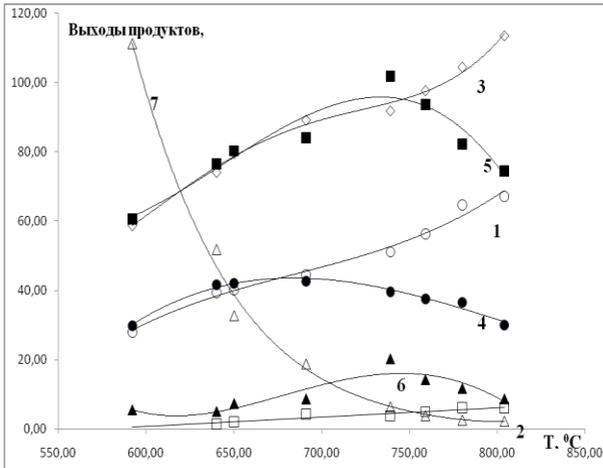


Рис. 1. Зависимость выхода метана (1), этана (2), этилена x2 (3), пропилена (4), водорода x4 (5), монооксида углерода (6) и диоксида углерода (7) от температуры реактора. P = 650 Torr, C₃H₈:O₂ = 10:1, τ_k = 2 с.

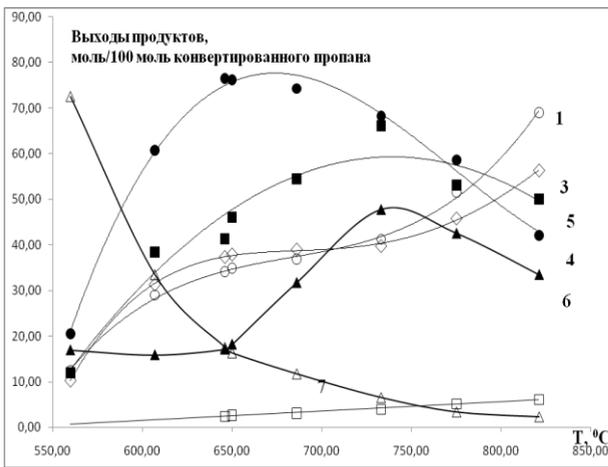


Рис. 2. Зависимость выхода метана (1), этана (2), этилена (3), пропилена x2 (4), водорода x2 (5), монооксида углерода (6) и диоксида углерода (7) от температуры реактора. P = 650 Torr, C₃H₈:O₂ = 4:1, τ_k = 2 с.

Обобщенные данные, полученные при крекинге и окислительном крекинге пропана, приводятся в таблице. Как видно из таблицы, существенное влияние на ход процесса оказывают содержание молекулярного кислорода в исходной смеси и температура в реакторе.

Как известно, введение кислорода в исходную смесь, повышая скорость процесса, в то же время увеличивает расход пропана на побочные кислородсодержащие продукты окисления. С практической точки зрения важным фактором является соотношение суммарного выхода целевых продуктов реакции и суммы выходов побочных продуктов. В связи с этим нами были получены зависимости отношения суммарного выхода этилена и пропилена к сумме выходов продуктов глубокого окисле-

ния – оксидов углерода. Эти зависимости, построенные на основании данных таблицы, представлены на рис. 3, из которого можно видеть, что с увеличением температуры происходит увеличение отношения $([C_2H_4] + [C_3H_6])/([CO] + [CO_2])$ для всех изученных составов. Причем, чем меньше концентрация кислорода в исходной смеси, тем сильнее рост этого соотношения с повышением температуры. Наиболее резко увеличение этого соотношения наблюдается для смеси $C_3H_8:O_2 = 10:1$.

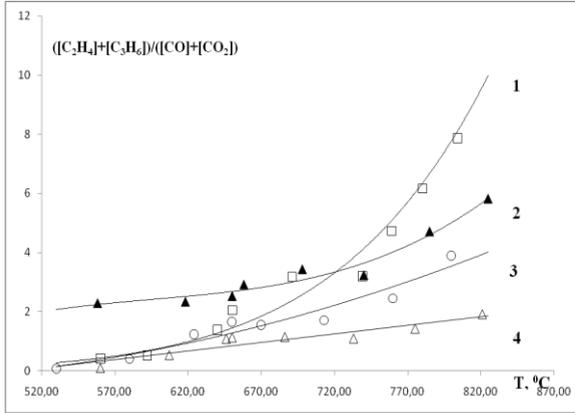


Рис. 3. Зависимость соотношения $([C_3H_6] + [C_2H_4])/([CO] + [CO_2])$ для смесей $C_3H_8:O_2$ 10:1(1), 8:1 (2), 6:1 (3) и 4:1 (4) от температуры реактора. $P = 650 \text{ Torr}$, $C_3H_8:O_2 = 4:1$, $\tau_k = 2 \text{ с}$.

При конверсии пропана в легкие олефины большое значение имеет также отношение концентраций пропилена и этилена в продуктах реакции. На рис. 4 представлена зависимость этого соотношения от температуры, полученная для разных исходных составов реагирующей смеси. Как видим из данных таблицы и рис. 4, для всех использованных составов зависимость соотношения $[C_3H_6]/[C_2H_4]$ от температуры проходит через максимум, который для кислородсодержащих смесей достигается при 620-660°C, а при крекинге пропана – при 720-750°C.

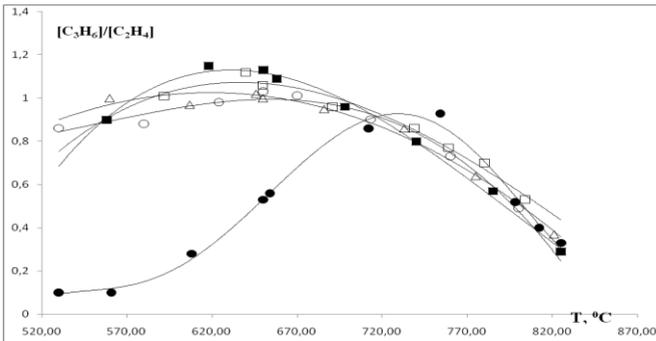


Рис. 4. Зависимость соотношения выходов пропилена и этилена от температуры реактора для смесей $C_3H_8:O_2$ 10:1(□), 8:1 (•), 6:1 (○), 4:1 (Δ) и крекинга пропана (●). $P = 650 \text{ Torr}$, $C_3H_8:O_2 = 4:1$, $\tau_k = 2 \text{ с}$.

Таблица

**Влияние температуры и состава смеси на конверсию и выход продуктов оксикрекинга пропана
в двухсекционном металлическом реакторе. P = 650 Торр, $\tau = 2$ с.**

$C_3H_8:O_2$	$T_2, ^\circ C$	Выход продуктов, моль/100 моль израсходованного пропана							C_3H_6/C_2H_4	$K_{C_3H_8}$
		CH_4	C_2H_6	C_2H_4	C_3H_6	CO	CO_2	H_2		
Крекинг	561	8.16	—	120.41	12.24	—	—	15.3	0.10	0.75
	608	23.68	—	96.05	27.19	—	—	17.1	0.28	3.51
	650	34.62	—	73.48	38.62	—	—	18.7	0.53	8.12
	654	34.75	1.02	71.02	40.00	—	—	20.2	0.56	9.08
	712	50.15	3.90	52.5	45.37	—	—	19	0.86	24.69
	754	52.85	4.52	49.66	46.03	—	—	17.1	0.93	36.69
	798	73.44	6.11	59.93	31.23	—	—	15.8	0.52	70.15
	812	82.69	6.68	63.29	25.62	—	—	16.8	0.40	84.15
10:1	592	28.05		29.41	29.86	9.50	111.31	15.2	1.01	3.78
	640	39.47	1.43	37.08	41.63	5.02	51.91	19.1	1.12	7.43
	650	40.20	2.03	39.80	42.10	7.34	32.82	20.1	1.06	11.03
	691	43.51	4.27	44.64	42.68	8.66	18.86	21	0.96	19.6
	739	51.16	3.80	45.95	39.63	20.31	6.50	25.5	0.86	38.72
	759	56.34	4.69	48.87	37.56	14.27	3.99	23.4	0.77	53.52
	780	64.64	6.13	52.25	36.64	11.74	2.68	20.6	0.70	61.2
	804	67.18	6.07	56.78	30.04	8.70	2.33	18.6	0.53	76.29

Продолжение таблицы

8:1	558	27.04	—	49.32	44.39	3.57	37.41	4.1	0.90	10.75
	618	32.26	—	40.86	47.14	6.69	30.96	14	1.15	12.88
	650	36.52	—	41.75	47.21	10.96	24.23	15.3	1.13	17.12
	658	38.41	2.18	42.66	46.46	8.27	22.20	16.3	1.09	17.17
	698	45.49	3.53	44.89	43.31	13.98	11.65	21	0.96	28.1
	740	48.09	4.66	48.48	38.58	21.36	5.50	27.7	0.80	41.43
	785	60.90	5.69	56.43	31.96	15.57	3.16	21.5	0.57	64.0
	825	82.38	6.36	64.20	18.53	12.13	2.05	21.3	0.29	90.97
6:1	530	9.55	—	8.92	7.64	17.83	228.67	5.4	0.86	2.93
	580	28.09	—	29.01	25.62	16.97	119.44	15.7	0.88	5.93
	624	36.81	—	40.18	39.42	13.80	50.15	20.8	0.98	11.94
	650	38.52	—	39.84	41.10	17.42	31.20	25.1	1.03	15.0
	670	40.00	2.84	40.67	40.96	24.02	28.56	26.1	1.01	19.69
	713	41.75	3.45	42.71	38.64	33.38	14.04	28.1	0.90	30.67
	760	53.87	4.93	47.87	34.81	26.68	7.12	23.8	0.73	50.44
	800	70.36	5.94	55.48	27.11	17.46	3.71	22	0.49	76.25
4:1	560	12.37	—	10.25	10.25	16.96	217.67	6	1.00	5.62
	607	29.01	—	31.30	30.38	15.88	100.46	19.2	0.97	12.6
	646	34.09	2.48	37.33	38.28	17.14	52.67	20.7	1.02	20.6
	650	34.86	2.67	37.88	38.10	18.22	49.01	23.1	1.00	21.0
	686	36.90	3.17	38.97	37.14	31.75	35.24	27.2	0.95	31.16
	733	41.25	3.99	39.72	34.13	47.77	19.69	33.1	0.86	42.17
	775	51.50	5.20	45.77	29.31	42.55	10.18	26.6	0.64	63.05
	821	69.02	6.11	56.29	21.04	33.50	6.97	25.1	0.37	81.82

При $T > 750^\circ\text{C}$ температурная зависимость соотношения $[\text{C}_3\text{H}_6]/[\text{C}_2\text{H}_4]$ одинакова, что свидетельствует о преобладании при этих температурах крекингового направления процесса.

Максимального значения это соотношение достигает при концентрации кислорода 11.1%, что соответствует смеси $\text{C}_3\text{H}_8:\text{O}_2 = 8:1$.

Из полученных данных (таблица, рис. 4) следует, что в диапазоне температур $530\text{--}690^\circ\text{C}$ присутствие молекулярного кислорода в исходной реакционной смеси резко увеличивает относительный выход пропилена по сравнению с выходом этилена. Это является очевидным следствием увеличения вклада в конверсию пропана реакций окислительного дегидрирования (реакция 6) по сравнению с процессами термического крекинга с разрывом C-C (реакция 4) и C—H (реакция 3) связей, имеющих более высокую энергию активации.

1. $\text{C}_3\text{H}_8 \rightarrow \text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_5$ ($E_a \sim 383$ кДж/моль)
2. $\text{C}_3\text{H}_8 \rightarrow \text{C}_3\text{H}_7 + \text{H}$ ($E_a \sim 408$ кДж/моль)
3. $\text{C}_3\text{H}_7 \rightarrow \text{C}_3\text{H}_6 + \text{H}$ ($E_a \sim 155$ кДж/моль)
4. $\text{C}_3\text{H}_7 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_4 + \text{CH}_3$ ($E_a \sim 130$ кДж/моль)
5. $\text{C}_3\text{H}_8 + \text{O}_2 \rightarrow \text{C}_3\text{H}_7 + \text{HO}_2$ ($E_a \sim 213$ кДж/моль)
6. $\text{C}_3\text{H}_7 + \text{O}_2 \rightarrow \text{C}_3\text{H}_6 + \text{HO}_2$, ($E_a \sim 21$ кДж/моль).

Ускорение процесса в присутствии кислорода при $530\text{--}690^\circ\text{C}$ связано с более легким протеканием реакции зарождения цепей 5 по сравнению с реакциями 1 и 2.

Таким образом, установлено, что зависимость отношения выходов пропилена и этилена от температуры при окислительном крекинге пропана для всех смесей проходит через максимум при $T \sim 620\text{--}660^\circ\text{C}$. При этом с ростом температуры увеличивается доля выхода олефинов по сравнению с суммарным выходом оксидов углерода.

ՋԵՐՄԱՍՏԻՃԱՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊՐՈՊԱՆԻ ՕՔՍԻԴԱՅԻՈՆ ԿՐԵԿԻՆԳԻ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ

**Ն. Մ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Մ. Զ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ս. Գ. ԱՐՄԵՆՏԵՎ,
Լ. Ա. ԹՎԱԿՅԱՆ և Վ. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՈՎ**

Հետազոտվել է ջերմաստիճանի ազդեցությունը պրոպանի օքսիդացիոն կրեկինգի պրոցեսի վրա երկակիցիանի հոսքային ռեակտորում (պատրաստված չժանգոտվող պողպատից) տարբեր ելային խառնուրդների համար: Բացահայտվել են ռեակցիայի հիմնական արգասիքների՝ պարաֆինային և օլեֆինային ածխաջրածինների, ինչպես նաև ածխածնի օքսիդների կուտակման օրինաչափությունները: Ցույց է տրվել, որ ջերմաստիճանի փոփոխությունն ազդում է ռեակցիայի արգասիքների հարաբերակցության վրա: Մասնավորապես, բոլոր ելային խառնուրդների համար պրոպանի օքսիդացիոն կրեկինգի ժամանակ պրոպիլենի և էթիլենի ելքերի հարաբերակցությունն անցնում է մաքսիմումով $T \sim 620\text{--}660^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանային միջակայքում: Ըստ այդմ, ջերմաստիճանի աճը հանգեցնում է օլեֆինների ելքերի մեծացմանը ածխածնի օքսիդների գումարային ելքի նկատմամբ:

THE TEMPERATURE INFLUENCE ON THE PROCESS OF PROPANE OXIDATIVE CRACKING

N. M. POGHOSYAN², M. J. POGHOSYAN¹, S. D. ARSENTEV¹,
L. A. TAVADYAN¹ and V. S. HARUTYUNOV²

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

² N.N.Semyonov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences

The temperature influence on the process of propane oxidative cracking in two-sectional flow reactor at different hydrocarbon/oxygen ratio of reacting mixtures has been studied. The process was studied at constant pressure inside the reactor $P = 650 \text{ Torr}$ and at residence time $\tau = 2 \text{ s}$. The regularities of formation of main reaction products such as paraffins and olefins as well as carbon oxides were revealed. It was found that temperature change has an influence on quantity and ratio of reaction products. Particularly, the dependence of propylene and ethylene yields ratio in oxidative cracking of propane passes over the maximal value at $T \sim 620\text{-}660^\circ\text{C}$. At this the part of total yield of olefins relative to total yield of carbon oxides rises with temperature increase. The relationships observed are the consequence of more significant increase of oxidative dehydrogenation reactions rate in comparison with that of thermal decomposition of C—C and C—H bonds which have higher activation energy.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Weitkamp J., Raichle A., Traa Y., Rupp M., Fuder F.* // Chem. Commun., 2000, №5, p.403.
- [2] *Olah G.A., Molnar A.* Hydrocarbon Chemistry. New York: a Wiley - interscience publication, Sons, inc. (ed. J. Wiley), 1995, 632 p.
- [3] *Craig R.G., Penny S.J., Schwartz W.A.* // Oil Gas J., Techn., 1983, v. 81, №30, p. 161.
- [4] *Данилова И.Г.* Автореф. дисс. "Окислительное дегидрирование пропана на оксидах алюминия и кремния" канд. хим. наук. Новосибирск, 2003, Катализ 02.00.15, 158 с.
- [5] *Vora B.V., Pujado P R., Anderson R.F.* // Energy Progress, 1986, v. 6, №3, p. 171.
- [6] *Исагулянц Г.В., Беломестных И.П., Форбек Г., Перрегаард Й.* // Рос. хим. ж., 2000, т. 44, № , с. 69.
- [7] *Sanfilippo D., Buonoto F., Fusko G., Miracca I.* // Studies Surf. Sci. Catal., 1998, v. 119, p. 919.
- [8] *Weiss A.H.* // Hydrocarbon Processing., 1968, v. 47, №4, p. 123.
- [9] *Усачев Н.Я., Харламов В.В., Беланова Е.П., Старостина Т.С., Круковский И.М.* // Рос. хим. ж., 2008, т. 52, №4, с. 22.
- [10] *Арутюнов В.С., Крылов О.В.* // Успехи химии, 2005, т. 74, вып. 3, с. 1216.
- [11] *Погосян М.Дж.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №1, с. 12.
- [12] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж.* // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 316.
- [13] *Погосян М.Дж., Алхазян К.Г., Манташян А.А.* Способ совместного получения этилена и пропилена. А. с. №1768570, СССР // Б. И. 1992, №38.
- [14] *Погосян М.Дж., Манташян А.А.* Способ получения пропилена. А. с. №1348329, СССР // Б. И. 1986, №40.
- [15] *Pogoyan M.* International Conference "Nonisothermal Phenomena and Processes". November 27 – December 1, 2006, Yerevan, Armenia, p. 91.
- [16] *Погосян Н.М., Погосян М.Дж.* // Материалы Международной конференции "Современные проблемы химической физики". 21-24 октября 2008, Ереван, с. 62.
- [17] *Погосян М.Н., Погосян М.Дж.* // Материалы Международной конференции "Современные проблемы химической физики". 9-12 октября 2012, Ереван, с. 129.
- [18] *Арутюнов В.С., Магомедов Р.Н.* // Успехи химии, 2012, т. 81, №9, с. 790.

**КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
ПРЕВРАЩЕНИЯ МЕТАНА В МЕТАНОЛ В НЕИЗОТЕРМИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ В ДВУХСЕКЦИОННОМ РЕАКТОРЕ.
МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТ**

А. А. МАНТАШЯН и К. Г. НЕРКАРАРЯН

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

Поступило 14 X 2014

Методом математического моделирования в сочетании с физическим экспериментом осуществлен кинетический анализ процесса окислительного превращения метана – природного газа, в метанол. Моделирование осуществлялось на базе химического механизма окисления метана, основанного на прямых экспериментальных данных по свободным радикалам. Получены экспериментальные данные, характеризующие кинетические особенности протекания процесса и подтверждающие результаты моделирования. Установлены параметрические характеристики, играющие ключевую роль в протекании процесса и определяющие направленность процесса.

Рис. 3, табл. 7, библиографических ссылок 23.

Проблема прямого окислительного превращения метана – природного газа, в метанол – моторное топливо и сырье для химической промышленности, по-прежнему остается актуальной. Научно-обоснованное решение проблемы очевидным образом упирается в установление детального химического механизма этого сложного вырожденно-разветвленного цепного процесса. Следует отметить, что, основываясь на определенных представлениях о механизме окисления метана, в разные времена проводились работы по кинетическому моделированию и оптимизации процесса. Так, например, сравнительно недавно авторами [1] осуществлено моделирование кинетики окисления метана, и на этой основе сделаны шаги по оптимизации прямого окисления природного газа в жидкофазные соединения, включая метанол.

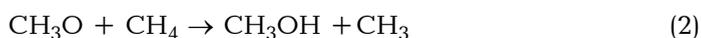
Ранее в работе [2] на основе совокупности экспериментальных данных ряда исследований был выполнен критический анализ по влиянию различных факторов (температура, давление, содержание кислорода, содержание примесей высших углеводородов и наличие каталитических примесей в реагирующей смеси) на процесс прямого окисления метана в метанол. Сделан вывод о том, что имеющиеся к тому времени результаты все еще не достаточны для реализации на их основе процесса на практике. Надо отметить, что продвижений в этом вопросе по-прежнему мало. Тем не менее, в литературе продолжают рассматриваться различные механизмы окисления метана или просто анализируется большой набор всех возможных элементарных реакций, и на их основе осуществляют моделирование процесса окисления метана.

В настоящей работе методом математического моделирования осуществлен кинетический анализ процесса окислительного превращения метана в метанол, базируясь на механизме, предложенном на основе прямых экспериментальных данных по свободным радикалам, полученных в работах [3-5]. Параллельно осуществлялся эксперимент, позволяющий проводить определенные сравнения по кинетическим показателям, полученным моделированием и наблюдаемыми на опыте.

Анализируемая модель реакции. В рассматриваемой модели в механизме окисления метана определяющей стадией является квадратичная реакция взаимодействия алкилпероксидных радикалов CH_3O_2 между собой с образованием двух более активных алкоксирадикалов CH_3O :



Реакции этих алкоксильных радикалов обеспечивают дальнейшее развитие цепей и образование основных промежуточных продуктов реакции – метанола и формальдегида:



Рассмотренные ранее в литературе модели окисления метана [6-8] не предусматривали канал образования метилового спирта. Согласно тем представлениям, радикалы CH_3 , взаимодействуя с кислородом, переходят в пероксидные радикалы CH_3O_2 , которые при этих температурах изомеризуются и быстро распадаются с образованием формальдегида и радикалов OH . В результате этого, согласно [6], процесс образования формальдегида протекает в одну стадию: $\text{CH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$. Поскольку предлагаемая и анализируемая в данной работе модель основана на прямых экспериментальных данных по свободным радикалам, она нам представляется более обоснованной. Так, уже в работе [9] по фотохимическому окислению метана, было установлено, что, начи-

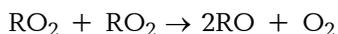
ная с комнатной температуры, наряду с ранее обнаруженными продуктами фотохимического окисления гидроперекисью метила и формальдегидом, образуется также метиловый спирт. Важно отметить при этом, что, согласно экспериментальным данным, скорость образования продуктов, как и расхода метана в этой реакции, пропорциональна интенсивности света I , тогда как стационарная концентрация метилпероксидных радикалов CH_3O_2 с изменением интенсивности света меняется пропорционально \sqrt{I} [10]. Отсюда следовало, что пероксидные радикалы в реакции фотохимического окисления метана расходуются по квадратичному закону по реакции (1). В результате образующиеся алкоксильные радикалы CH_3O уже при комнатной температуре, взаимодействуя друг с другом, приводят к образованию таких продуктов фотохимического окисления, как формальдегид и метанол:



Другой продукт фотохимического окисления метана – гидроперекись метила, может образоваться, например, в результате взаимодействия пероксидных радикалов с метоксильными радикалами:



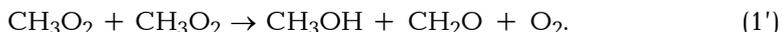
Одновременно в работе [10] был сделан вывод, что с повышением температуры алкоксильные радикалы должны вступать также в линейные реакции, приводя к образованию тех же продуктов, обеспечивая развитие цепного процесса окисления углеводорода по реакциям (2) и (3). В последующем, когда свободные радикалы были обнаружены также в реакциях термического окисления пропана [3] и метана [4], оказалось, что и в этих процессах накапливающиеся в наиболее высоких концентрациях алкилпероксидные радикалы также вступают в квадратичные реакции, взаимодействуя между собой. Было установлено, что эта стадия развития процесса играет определяющую роль в реакциях термического окисления углеводорода в целом [5]. Как было показано, экспериментально измеренные скорости реакции термического окисления углеводорода, а также скорости накопления продуктов реакции пропорциональны квадрату концентрации пероксидных радикалов – $W \sim k(\text{RO})^2$ [3-5]. При этом коэффициент пропорциональности k по величине совпадает с константой скорости элементарной реакции [11]:



Результаты подробных экспериментальных исследований по закономерностям накопления радикалов и их взаимосвязи со скоростью процесса обобщены в работах [5,12,13]. Основываясь на этих представлениях, в [14,15] было осуществлено моделирование цепного процесса окисления метана. Эта модель, включающая 43 реакции, описывала ос-

новые экспериментально наблюдаемые кинетические характеристики процесса, полученные в экспериментальных работах по окислению метана [4, 16].

Рассматривая представленную модель, особо следует отметить, что она включает две квадратичные реакции метилпероксидных радикалов, приводящие, однако, к разным результатам. Наряду с реакцией (1) образования двух алкоксильных радикалов включена также та же квадратичная реакция взаимодействия метилпероксидных радикалов, приводящая, однако, к образованию молекулярных продуктов — метанолу и формальдегиду:



Для этого канала превращения в литературе приводится такая же по значению константа скорости, что и для реакции (1). Надо отметить, что, если реакция (1) является реакцией продолжения цепи, в которой образуются более активные алкоксильные радикалы, чем исходные пероксидные радикалы, то реакция (1'), по существу, является реакцией рекомбинации активных центров, т.е. реакцией обрыва цепей в объеме.

Нам представляется протекание реакции (1') малообоснованной. Трудно представить, каким образом должны столкнуться два пероксидных радикала и как они должны перестраиваться, чтобы привести к образованию спирта и формальдегида в одном элементарном акте (1'). В связи с этим важно отметить также, что в базе данных NIST по константам скоростей элементарных реакций для этой реакции приводится лишь значение предэкспоненциального множителя $A = 6 \cdot 10^{-1} \text{ см}^3 \cdot \text{мол}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [18], очевидно, в связи с отсутствием убедительных количественных данных. Вместе с тем при столкновении двух пероксидных радикалов по реакции (1), естественно, может происходить взаимодействие двух свободных валентностей кислорода с последующим спариванием их и образованием молекулярного кислорода и двух алкоксильных радикалов. Образовавшиеся в результате реакции (1) алкоксильные радикалы CH_3O при взаимодействии друг с другом по реакции (4) могут привести к образованию метанола и формальдегида. Если суммировать реакции (1) и (4), то суммарный процесс формально выразится уравнением реакции (1'). В случае фотохимического окисления метана формальдегид и метанол, как было отмечено выше, образуются именно в результате последовательно протекающих реакций (1) и (4). Другие реакции образования метанола и формальдегида, в частности, по реакциям (2) и (3) начинают протекать лишь по мере повышения температуры.

**Основные элементарные реакции,
определяющие кинетические особенности модели**

Реакции	lg(A)	n	E (ккал/моль)
0. $\text{CH}_4 + \text{O}_2 = \text{CH}_3 + \text{HO}_2$	13.8	0.0	55.8
1. $\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_3\text{O}_2 = \text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{O} + \text{O}_2$	11.0	0.0	0.0
1'. $\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_3\text{O}_2 = \text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2$	11.0	0.0	0.0
2. $\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_4 = \text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_3$	11.8	0.0	10.9
2'. $\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_2\text{O} = \text{HCO} + \text{CH}_3\text{OH}$	11.8	0.0	3.6
2''. $\text{CH}_3\text{O} + \text{H}_2 = \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}$	12.3	0.0	9.9
3. $\text{CH}_3\text{O} = \text{CH}_2\text{O} + \text{H}$	14.0	0.0	31.0
3'. $\text{CH}_3\text{O} + \text{O}_2 = \text{HO}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	10.8	0.0	2.6
3''. $\text{CH}_3\text{O} + \text{M} = \text{H} + \text{CH}_2\text{O} + \text{M}$	14.8	0.0	22.0
4. $\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{O} = \text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{OH}$	13.3	0.0	0.0
5. $\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{O}_2 = \text{CH}_3\text{OOH} + \text{CH}_2\text{O}$	10.6	0.0	-2.6
6. $\text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2 = \text{HCO} + \text{HO}_2$	13.4	0.0	38.2
7. $\text{CH}_3\text{OOH} = \text{CH}_3\text{O} + \text{OH}$	10.8	0.0	42.8
8. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{M} = \text{OH} + \text{OH} + \text{M}$	16.4	0.0	40.0
9. $\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{HO}_2 = \text{CH}_3\text{OOH} + \text{O}_2$	10.6	0.0	-2.6
10. $\text{OH} + \text{CH}_2\text{O} = \text{HCO} + \text{H}_2\text{O}$	13.5	0.0	0.2
10'. $\text{HO}_2 + \text{CH}_4 = \text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$	11.2	0.0	21.3
11. $\text{OH} + \text{CH}_4 = \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3$	6.9	1.9	2.7
12. $\text{H} + \text{CH}_4 = \text{CH}_3 + \text{H}_2$	13.9	0.0	11.9
13. $\text{CH}_3 + \text{O}_2 = \text{CH}_3\text{O}_2$	11.5	0.0	0.0

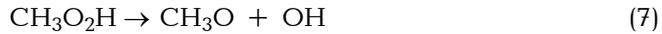
Константа скорости дана в аррениусовском выражении $K = A \exp(-E/RT)$ в единицах $\text{см}^3 \cdot \text{мол}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ для бимолекулярной реакции и с^{-1} для мономолекулярной реакции. Для параметров A, n и E здесь и в табл. 2 взяты значения, использованные в работах [14,15] и полученные в [17].

Основные реакции, определяющие кинетические особенности рассматриваемой модели, сведены в табл. 1. Надо отметить, что образование формальдегида в модели предусматривается по двум каналам, в том числе по бимолекулярной реакции метоксильных радикалов с молекулярным кислородом (3').

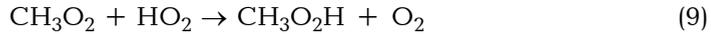
Эта реакция требует меньшей энергии активации (2.6 ккал/моль), чем реакция (3), и ее скорость соизмерима со скоростью мономолекулярной реакции (3) при соотношениях метана и кислорода в реагирующей смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:2$ и $1:1$.

Разветвления цепей в рассматриваемой модели связаны с реакцией формальдегида с молекулярным кислородом, а также с реакциями распада перекисей:

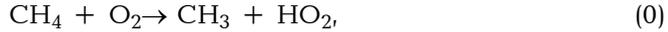




Перекиси, в свою очередь, образуются в реакциях:



Зарождение цепей в модели формально представлено реакцией:



которая должна требовать энергию активации в ~ 56 ккал/моль, равную эндотермическому эффекту реакции $\Delta H_{298} = 56$ ккал/моль. Однако она с такой энергией активации при наших температурах не протекает с необходимой скоростью для эффективного инициирования процесса, поэтому представлена с уменьшенной энергией активации в $E = 47$ ккал/моль, формально имитируя гетерогенную реакцию зарождения цепей. Как было установлено в работах [19-21], в которых изучался процесс окисления углеводородов в "бесстеночном реакторе" с лазерным подогревом, при температурах окисления углеводородов ниже $450\text{-}500^\circ\text{C}$ инициирование процесса имеет место лишь гетерогенным путем. Гомогенные реакции инициирования цепного процесса при этих температурах не являются эффективными.

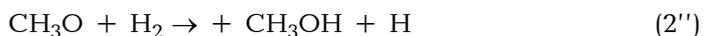
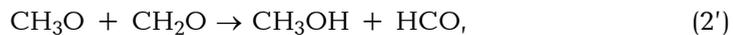
Образующиеся в акте зарождения, а также в актах продолжения цепи (2) и по реакциям:



метильные радикалы CH_3 быстро переходят в метилпероксидные радикалы:



Согласно рассматриваемой модели процесса, определенный вклад в образование метанола, наряду с реакцией (2), могут внести и реакции взаимодействия метоксильных радикалов CH_3O с продуктами реакции окисления метана:



Реакции, сопутствующие основным элементарным стадиям модели

Реакции	lg(A)	n	E (ккал/моль)
14. $\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{CH}_4 + \text{HO}_2$	11.2	0.0	2.8
15. $\text{CH}_3 + \text{CH}_3 = \text{C}_2\text{H}_6$	13.3	0.0	0.0
16. $\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{HO}_2 = \text{CH}_3\text{OOH} + \text{O}_2$	10.6	0.0	-2.6
17. $\text{CH}_3\text{O}_2 = \text{CH}_3 + \text{O}_2$	11.0	0.0	31.0
18. $\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_2\text{O} = \text{HCO} + \text{CH}_3\text{OH}$	11.8	0.0	3.6
19. $\text{CH}_3\text{O} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{HO}_2 + \text{CH}_3\text{OH}$	11.2	0.0	4.0
20. $\text{HCO} = \text{H} + \text{CO}$	10.5	0.0	14.0
21. $\text{HCO} + \text{M} = \text{H} + \text{CO} + \text{M}$	14.4	0.0	16.9
22. $\text{HCO} + \text{O}_2 = \text{HO}_2 + \text{CO}$	13.5	-0.4	0.0
23. $\text{HO}_2 + \text{CH}_2\text{O} = \text{HCO} + \text{H}_2\text{O}_2$	12.7	0.0	11.0
24. $\text{HO}_2 + \text{HO}_2 = \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	11.1	0.0	-1.2
25. $\text{HO}_2 + \text{CO} = \text{OH} + \text{CO}_2$	11.0	0.0	22.8
26. $\text{OH} + \text{CH}_4 = \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3$	6.9	1.9	2.7
27. $\text{OH} + \text{CH}_3\text{OH} = \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{O}$	13.2	0.0	3.3
28. $\text{OH} + \text{CH}_3\text{OH} = \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{OH}$	12.6	0.0	1.3
29. $\text{CH}_2\text{OH} + \text{O}_2 = \text{CH}_2\text{O} + \text{HO}_2$	12.1	0.0	0.0
30. $\text{OH} + \text{H}_2 = \text{H}_2\text{O} + \text{H}$	13.6	0.0	5.1
31. $\text{OH} + \text{CH}_2\text{O} = \text{HCO} + \text{H}_2\text{O}$	13.5	0.0	0.2
32. $\text{OH} + \text{CO} = \text{H} + \text{CO}_2$	7.2	1.3	-0.8
33. $\text{H} + \text{O}_2 + \text{M} = \text{HO}_2 + \text{M}$	16.1	0.0	-1.0
34. $\text{H} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{H}_2 + \text{HO}_2$	13.0	0.0	5.0
35. $\text{H} + \text{CH}_2\text{O} = \text{H}_2 + \text{HCO}$	13.3	0.0	3.7
36. $\text{H} + \text{CH}_3\text{OH} = \text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2$	13.3	0.0	5.3
37. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2 = \text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$	6.0	0.0	0.0
38. $\text{CH}_3\text{O}_2 = \text{X}$	-0.1	0.0	0.0
39. $\text{HO}_2 = \text{Y}$	-0.3	0.0	2.03
40. $\text{CH}_3\text{O} = \text{Z}$	-1.6	0.0	0.0
41. $\text{CH}_3 = \text{W}$	1.3	0.0	0.0
42. $\text{H}_2\text{O}_2 = \text{G}$	12.1	0.0	45.0
43. $\text{CH}_3\text{OOH} = \text{J}$	10.0	0.0	40.0

Наряду с основными реакциями, отражающими определяющие особенности и характеристики обсуждаемой модели окислительного превращения метана, в модель включен также ряд других, сопутствующих реакций (табл. 2). Обрыв цепей в рассматриваемой модели происходит в результате гетерогенной гибели таких активных центров, как CH_3O_2 , HO_2 , CH_3O , CH_3 , а также пероксидов H_2O_2 и $\text{CH}_3\text{O}_2\text{H}$. Реакции гибели радикалов на поверхности в модели записаны в формальном виде в связи со спецификой программы. Для каждой из них подобраны разумные значения константы скорости гетерогенной гибели. В силу того, что такие активные центры, как H и OH , по активности значительно превосходят активности отмеченных выше радикалов, в модели рассмотрены

только их реакции в объеме с различными промежуточными продуктами и исходными реагентами.

Экспериментальная часть

Опыты проводились на вакуумной проточной установке. Реагирующие метан-кислородные смеси готовились в стеклянных баллонах. Газы из металлических баллонов предварительно сжижались при температуре жидкого азота в стеклянных ловушках.

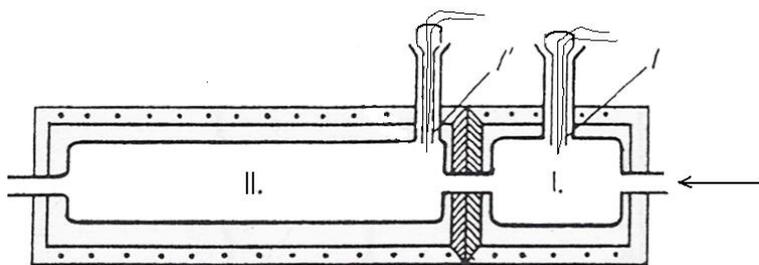


Рис. 1. Схема двухсекционного реактора: 1 и 1' – термометры.

Неконденсируемые газовые примеси откачивались вакуумным насосом и выбрасывались в атмосферу. Стеклобаллоны с реагирующей смесью газов были присоединены к стеклянному коллектору. Каждый из них был снабжен индивидуальным вакуумным краном, позволяющим отключать и подключать баллон к коллектору. Процесс окисления метана осуществлялся в двухсекционном проточном реакторе, выполненном из кварцевого стекла $d = 6$ см. Секции отличались по длине ($l_1 = 15$ см, $l_2 = 30$ см) и были присоединены друг к другу посредством узкой ($d = 0.8$ см) короткой трубки. Секции были снабжены отдельным терморегулируемым электроподогревом. Реактор такой конструкции был впервые применен для стабилизации "холодных пламен" [22,23] (рис. 1). В первой секции реактора подготавливалось, а во второй стабилизировалось "холодное пламя". В нашем случае в более короткой по длине секции при относительно повышенной температуре T_1 процесс проходил стадию инициирования и продолжал развиваться при пониженной температуре T_2 во второй секции. Давление в реакторе, коммуникациях и стеклянных баллонах измерялось с помощью ртутных манометров. Реагирующая смесь из коллектора поступала в реактор. Поток газов регулировался с помощью стеклянных вентилях, установленных на входе в реактор и на выходе из реактора. Из реактора поток газов проходил через стеклянные ловушки, погруженные в жидкий азот. Конденсируемые продукты реакции анализировались на содержание формальдегида фотоколориметрическим методом с применением хромотроповой кислоты. Содержание газов на входе в реактор и на выходе из

него анализировалось хроматографически. Метан и метиловый спирт анализировались хроматографически на колонке, заполненной полисорбом ($l = 3,5 \text{ м}$). Газом-носителем служил гелий. Расход метана $\Delta[\text{CH}_4]$ определялся как при выходе из первой секции (когда вторая секция не нагревалась), так и на выходе из реактора, т.е. в конце второй секции. Опыты проводились при постоянной температуре в первой секции и различных температурах второй секции.

Результаты и обсуждение

Кинетический анализ модели окислительного превращения метана проводился для смесей состава $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$ при давлении $P = 300 \text{ Торр}$, а также при повышенных давлениях реагирующей смеси с высоким содержанием метана. Анализ проводился в области температур $623\text{-}773 \text{ К}$.

В реальном физическом эксперименте инициирование процесса во всех опытах реализовывалось в первой секции двухсекционного реактора при постоянной температуре $T_1 = 500^\circ\text{C}$. На выходе из первой секции процесс находился на определенной стадии развития и характеризовался определенным процентом превращения исходного метана ($\Delta[\text{CH}_4]$), а также определенным содержанием стабильных продуктов реакции и определенной концентрацией свободных радикалов. Такое инициирование процесса позволяло продолжить развитие процесса в проточном режиме во второй секции уже при пониженных температурах.

Экспериментальные результаты, полученные при разных температурах во второй секции, приводятся в табл. 3. В этих опытах время контакта в первой секции поддерживалось постоянным и равным $\tau_k = 30 \text{ с}$. В экспериментах, когда первая секция не подогревалась или имела такую же пониженную температуру, что и вторая, заметного превращения реагирующей смеси при этих временах контакта не наблюдалось. Из приведенных экспериментальных данных (табл. 3) видно, что при выходе из первой секции доля превращенного метана составляет $\Delta[\text{CH}_4] = 12.5\%$. При понижении температуры во второй секции до $T_2 = 350^\circ\text{C}$ превращение метана продолжается, и расход его в двух секциях, вместе взятых, увеличивается до $\Delta[\text{CH}_4] = 15\%$. При $T_2 = 400^\circ\text{C}$ общий расход достигает значения $\Delta[\text{CH}_4] = 18.5\%$, а при $T_2 = 450^\circ\text{C}$ — $\Delta[\text{CH}_4] = 22.3\%$. Когда обе секции нагреты и $T_1 = T_2 = 500^\circ\text{C}$, суммарное превращение, естественно, наибольшее и достигает значения $\Delta[\text{CH}_4] = 28\text{-}30\%$. Как видно из данных табл. 3, с понижением температуры во второй секции выход метанола в целом возрастает по сравнению с данными, полученными при $T_1 = T_2 = 500^\circ\text{C}$, вероятно, из-за торможения образования формальдегида по реакции (3) в силу значительно большей энергии активации этой реакции. В результате с понижением температуры боль-

шая доля радикалов CH_3O , очевидно, будет расходоваться по каналу (2) с образованием метанола. Понижение температуры, естественно, будет оказывать тормозящее воздействие также на реакцию образования метанола (2), однако в меньшей мере, т.к. энергия активации этой реакции существенно меньше энергии активации реакции (3).

Таблица 3

Экспериментальные данные по выходу метанола при пониженных температурах во второй секции реактора. Состав реагирующей смеси: $\text{CH}_4:\text{O}_2=1:1$; $P_{\text{кисл.}} = 150 \text{ Torr}$; $P_{\text{метана}} = 150 \text{ Torr}$; общее давление в реакторе $P_{\text{общ}}=300 \text{ Torr}$

$T_1, ^\circ\text{C}$	$T_2, ^\circ\text{C}$	$[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{ Torr}$
500	Комнатная температура	12.5	0.42
500	350	15	0.41
500	400	18.5	0.8
500	450	22.3	0.51
500	500	28	0.2

Таблица 4

Выход продуктов при различных температурах для $\tau_k = 30$ и 90 c . Состав реагирующей смеси: $\text{CH}_4:\text{O}_2=1:1$; $P_{\text{кисл.}} = 150 \text{ Torr}$; $P_{\text{метана}} = 150 \text{ Torr}$; $P_{\text{общ}} = 300 \text{ Torr}$

Температура процесса, $^\circ\text{C}$	$\tau = 30 \text{ c}$						$\tau = 90 \text{ c}$					
	$\Delta[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{ Torr}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{ Torr}$	$[\text{CH}_3\text{O}_2], \text{ см}^{-3} \cdot 10^{14}$	$[\text{CH}_3\text{O}], \text{ см}^{-3} \cdot 10^{14}$	α	$[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{ Torr}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{ Torr}$	$[\text{CH}_3\text{O}_2], \text{ см}^{-3} \cdot 10^{14}$	$[\text{CH}_3\text{O}], \text{ см}^{-3} \cdot 10^{14}$	α
500	12	0.7	0.1	1.5	4.7	0.12	46	0.52	0.1	1.1	3	0.15
450	12	0.7	0.2	1.3	8.4	0.31	37	0.54	0.2	1	7.8	0.42
400	12	0.8	0.4	1.1	11	0.54	33	0.52	0.9	0.9	12	1.6
350	12	1.7	0.6	1	11	0.33	28	0.85	2	0.8	9	2.1

Опыты по реализации процесса при пониженных температурах можно имитировать также при математическом моделировании процесса путем увеличения константы скорости реакции зарождения цепей (0) по мере понижения температуры. При этом для каждой отдельно взятой пониженной температуры производилось снижение энергии активации акта зарождения так, чтобы процент превращения CH_4 за $\tau_k = 30 \text{ c}$ соответствовал бы значению $\Delta[\text{CH}_4] = 12,5\%$ израсходованного метана, которое фиксируется в реальном физическом эксперименте в первой секции при $T_1 = 500^\circ\text{C}$. Можно полагать, что такой численный эксперимент должен адекватно имитировать физический эксперимент.

Полученные результаты приводятся в табл. 4 для двух времен контакта $\tau_k = 30$ и 90 с, т.е. двух времен продолжительности протекания процесса. Время контакта $\tau_k = 30$ с соответствует времени пребывания реагирующей смеси в первой секции реактора, в которой в реальном физическом эксперименте во всех опытах поддерживалась постоянная температура $T_1 = 500^\circ\text{C}$. В этих условиях осуществлялась стадия инициирования цепной реакции, которая продолжала развиваться во второй секции. Время контакта во второй секции реактора практически вдвое больше, чем в первой, поскольку по длине и объему вторая секция реактора вдвое больше первой. В силу этого при $\tau_k = 30$ с в первой секции, во второй секции время контакта будет составлять $\tau_k = 60$ с, а в двух секциях, вместе взятых, $\tau_k = 90$ с. Приведенные в табл. 4 данные при $\tau_k = 90$ с получены в предположении, что скорость инициирования при всех температурах на протяжении всего процесса, т.е. за все 90 с остается постоянной, равной той, которая обеспечивает 12% расхода метана за первые 30 с.

Данные для разных температур при $\tau_k = 30$ с получены также путем увеличения скорости зарождения с тем, чтобы при всех температурах за это время расходовалось бы одинаковое количество исходного метана — $\Delta[\text{CH}_4] = 12\%$. Это осуществлялось в предположении, что если при всех температурах процесс иницируется с одинаковой постоянной скоростью, изменения концентрации стабильных промежуточных продуктов должны быть результатом развития динамики цепного процесса окислительного превращения метана.

Как показывают полученные результаты по моделированию с учетом всех отмеченных обстоятельств, максимальные концентрации пероксидных радикалов CH_3O_2 и алкоксильных радикалов CH_3O для всех времен контакта меняются с уменьшением температуры: концентрации пероксидных радикалов уменьшаются, а метоксильных радикалов возрастают. Этот результат согласуется с выводом о том, что торможение реакции (3) при понижении температуры может усилить превращение по каналу (2) из-за уменьшения расхода CH_3O радикалов по каналу (3). В результате увеличится доля метанола в продуктах, образующихся из этих же радикалов CH_3O . Отметим, что концентрации пероксидных радикалов CH_3O_2 в расчетах в области температур $350\text{--}500^\circ\text{C}$ и временах контакта 30 и 90 с меняются в пределах значений $0.8\text{--}1.5 \cdot 10^{14}$ $\text{мол} \cdot \text{см}^{-3}$ (табл. 4), что в целом согласуется с экспериментально измеренными значениями [3-5].

При решении проблемы прямого окислительного превращения метана в метанол, очевидно, необходимо учесть такую важную характеристику процесса, как степень направленности его по образованию метанола. Таким показателем можно считать отношение содержания метанола в продуктах реакции к формальдегиду $\alpha = [\text{CH}_3\text{OH}]/[\text{CH}_2\text{O}]$. В табл. 4 для каждого времени контакта приводится это соотношение при

всех рассмотренных температурах. Как видим, снижение температуры процесса окислительного превращения метана усиливает направленность процесса в сторону возрастания метанола в смеси продуктов реакции. Показатель α при всех трех температурах (450, 400 и 350°C) выше, чем при $T_1 = 500^\circ\text{C}$. По этим данным для $\tau_k = 90$ с α закономерно увеличивается с понижением температуры, возрастая от значения $\alpha = 0.15$ при 500°C до $\alpha = 2.1$ при наиболее низкой температуре 350°C. Данные табл. 4 одновременно показывают, что оптимальное значение α и его изменения в силу кинетических особенностей накопления продуктов реакции зависят не только от температуры, но и от времени нахождения реагирующей смеси в реакторе, т.е. от времени контакта. Как известно, кинетические кривые накопления продуктов реакции при изменении этих параметров меняются не по линейному закону, что и может быть причиной определенных отклонений при сравнении данных для фиксированных времен контакта. Очевидно, для каждой температуры время контакта, при котором α имеет максимальное значение, должно быть установлено в результате подробного кинетического анализа процесса при данной температуре.

В рассматриваемой модели образование формальдегида имеет место не только по реакции (3), но также по реакции (3'), в которой метоксильные радикалы превращаются в формальдегид, взаимодействуя с молекулярным кислородом. Эта реакция, в отличие от реакции (3), протекает с небольшой энергией активации ($E_3 = 2.6$ ккал/моль) и понижение температуры не должно оказывать существенного тормозящего воздействия на ее протекание. В данном случае более определяющую роль для понижения ее скорости должна играть концентрация кислорода в реагирующей смеси. По этой причине для уменьшения вклада реакции (3) в образование формальдегида более эффективными могут быть исходные метан-кислородные смеси с меньшим содержанием кислорода. С целью определения вклада реакции (3') в образование формальдегида проводились расчеты при разных содержаниях кислорода в метан-кислородной смеси. Расчеты проводились для смесей $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:2; 1:1; 1:0.5$ при 500, 450, 400 и 350°C. Результаты представлены в табл. 5, в которой приводятся также данные без учета реакции (3') для наиболее бедной кислородом смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:0.5$. Приведенные результаты показывают, что с увеличением содержания кислорода в исходной смеси при всех температурах возрастает расход метана как при $\tau_k = 30$ с, так и при временах контакта $\tau_k = 90$ с, охватывая время превращения метан-кислородной смеси от начала процесса до выхода реагирующей смеси из двухсекционного реактора. При наиболее низкой температуре 350°C при выходе из реактора ($\tau_k = 90$ с) расход метана достигает $\Delta[\text{CH}_4] = 14.5\%$ для смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:0.5$, увеличиваясь до $\Delta[\text{CH}_4] = 27.5\%$ для смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$ и, достигая значений $\Delta[\text{CH}_4] = 47.5\%$ в наиболее богатой кислородом смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:2$.

Таблица 5

Выход продуктов реакции и изменение показателя α для реагирующих смесей с различным содержанием кислорода: $\text{CH}_4:\text{O}_2=1:0.5$; $1:1$; $1:2$ с учетом реакции (3') и без учета (3') для смеси с минимальным содержанием кислорода: $\text{CH}_4:\text{O}_2=1:0.5$

T, °C	τ, c	$[\text{CH}_4]:[\text{O}_2]=1:0.5$								$[\text{CH}_4]:[\text{O}_2]=1:1$				$[\text{CH}_4]:[\text{O}_2]=1:2$			
		полная модель				без реакции 3'				полная модель				полная модель			
		$\Delta[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{Topp}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{Topp}$	α	$\Delta[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{Topp}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{Topp}$	α	$\Delta[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{Topp}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{Topp}$	α	$\Delta[\text{CH}_4], \%$	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{Topp}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{Topp}$	α
500	30	7.8	0.8	0.08	0.1	8	0.8	0.09	0.1	12.5	0.7	0.09	0.13	21.8	0.7	0.1	0.14
	90	39.3	1.17	0.13	0.1	39.6	1.18	0.14	0.1	46	0.5	0.08	0.15	70.6	0.32	0.03	0.09
450	30	6.5	0.62	0.15	0.2	6.5	0.63	0.2	0.3	11.4	0.65	0.2	0.31	25.7	0.64	0.2	0.3
	90	20.2	0.62	0.27	0.4	20.2	0.63	0.33	0.5	37	0.54	0.23	0.42	64	0.37	0.09	0.24
400	30	5.9	0.7	0.27	0.4	5.9	0.65	0.66	1	10.8	0.77	0.42	0.54	24.3	0.77	0.51	0.66
	90	16.7	0.56	0.8	1.4	16.7	0.57	1.5	2.6	32	0.53	0.85	1.6	60	0.35	0.36	1
350	30	6	1.2	0.36	0.3	6.2	0.57	1.8	3	12.5	1.74	0.58	0.33	22.5	0.22	0.09	0.4
	90	15	0.8	1.34	1.7	14.5	0.48	5	10	27.5	0.96	1.98	2	47.5	0.09	0.22	2.4

Важно отметить при этом, что, как следует из приведенных данных, одновременно уменьшается также доля образовавшегося метанола в расчете на израсходованный метан. Однако во всех случаях показатель α увеличивается с понижением температуры, возрастая при переходе от бедных кислородом смесей к более богатым.

Влияние реакции (3') на процесс в целом и показатель α видно при исключении ее из модели на примере реагирующей смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:0.5$. Расчетные данные для этой смеси с участием и без участия реакции (3') в табл. 5 приводятся рядом друг с другом. Как видно из этих данных, при высоких температурах исключение реакции (3') из модели не приводит к существенным изменениям показателя α , а также концентраций альдегида и метанола, взятых в отдельности. Влияние реакции (3') становится существенным, начиная с 400°C и ниже, очевидно, из-за того, что при понижении температуры заметно понижается образование альдегида по реакции (3) и реакция (3') становится основным источником образования формальдегида. При исключении из модели реакции (3') при $T = 350^\circ\text{C}$ и $\tau_k = 90$ с показатель α резко меняется от величины $\alpha = 1.7$ до $\alpha = 10$.

Таким образом, при пониженных температурах в процессе окислительного превращения метана реакция (3') играет определяющую роль в образовании формальдегида. В этих условиях только она конкурирует с реакцией (2) образования метанола. Обе эти реакции бимолекулярные. Однако константа скорости реакции (2) при пониженных температурах существенно меньше константы реакции (3') из-за более высокой энергии активации $E_2 = 10.9$ ккал/моль по сравнению с $E_3 = 2.6$ ккал/моль. По этой причине, чем ниже температура, тем более значимой становится это отличие в скоростях в пользу реакции (3'). Однако отличие в скоростях этих реакций определяется не только энергиями активации, но также и соотношением концентраций реагентов — $\text{CH}_4:\text{O}_2$, в реагирующей смеси.

Исходя из этих соображений, проводились расчеты для смесей с повышенной концентрацией метана. Данные для разных исходных смесей при 350°C и разных соотношениях реагентов $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1; 2:1; 10:1; 20:1$ при постоянном давлении кислорода во всех смесях $P_{\text{кисл.}} = 100$ Торр приводятся в табл. 6. Расчеты проводились для двух случаев: полной модели, включающей все реакции и модели с исключением реакции (3').

Как видим, с повышением содержания метана в реагирующей смеси, т.е. при повышении давления CH_4 и, следовательно, общего давления реагирующей смеси при постоянном давлении кислорода 150 Торр, показатель α возрастает от 2.1 до 45 . При исключении реакции (3') значения α более высокие и при $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 20:1$ достигают величины $\alpha = 67$.

Выход продуктов реакции и изменение показателя α при постоянном давлении кислорода $P_{\text{кисл.}} = 150 \text{ Torr}$ и различных давлениях метана $P_{\text{метана}}$.

$P_{\text{общ.}}, \text{Torr}$	$\text{CH}_4:\text{O}_2$	$T, ^\circ\text{C}$	Время контакта, τ_k, c	полная модель					без реакции (3')				
				$[\text{CH}_2\text{O}], \text{Torr}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{Torr}$	$[\text{CH}_3\text{O}_2], \text{cm}^{-3} \cdot 10^{14}$	$[\text{CH}_3\text{O}], \text{cm}^{-3} \cdot 10^{11}$	α	$[\text{CH}_2\text{O}], \text{Torr}$	$[\text{CH}_3\text{OH}], \text{Torr}$	$[\text{CH}_3\text{O}_2], \text{cm}^{-3} \cdot 10^{14}$	$[\text{CH}_3\text{O}], \text{cm}^{-3} \cdot 10^{11}$	α
300	1:1	350	30	1.76	0.56	1	1.08	0.32	0.63	4.1	1.1	1.1	6.5
			90	0.94	2	0.78	0.9	2.1	0.52	10.1	0.84	0.56	19.4
450	2:1	350	30	2.1	1.8	1.32	2.04	0.9	0.71	9.4	1.44	1.5	13
			90	0.9	5.25	0.96	1.7	5.8	0.64	55	20.6	0.66	32
1650	10:1	350	30	1.7	17	1.9	0.7	10	1.1	47	2.04	1.56	43
			90	0.8	22.5	0.4	0.12	28	1.5	55	0.96	0.06	34
3150	20:1	350	30	1.4	32	1.32	0.43	23	1.7	71	1.38	0.56	42
			90	0.71	32	0.21	0.03	45	1	67	$0.5 \cdot 10^{-4}$	0.01	67

На рис. 2 приводятся кинетические кривые расхода исходных реагентов и накопления продуктов реакции, а также радикалов при повышенном давлении метана: ($P_{\text{общ}} = 1650 \text{ Torr}$, $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 10:1$, $T = 350^\circ\text{C}$), полученные путем численного анализа модели. Эти данные наглядно показывают, что на протяжении всего процесса концентрация метанола во времени непрерывно растет, а формальдегида проходит через максимум.

Очевидно, рассмотренная в модели совокупность элементарных реакций расхода метанола при взаимодействии со свободными радикалами и атомами проигрывает реакции его образования по каналу (2). Обращает на себя внимание также то обстоятельство, что концентрация кислорода резко падает по ходу процесса при относительно малых расходах в процентном отношении исходного метана. Процесс завершается в результате практически полного расхода кислорода. Представляло интерес установление влияния условий проведения процесса (P , T и $\text{CH}_4:\text{O}_2$) на отдельные элементарные реакции, приводящие к образованию метанола.

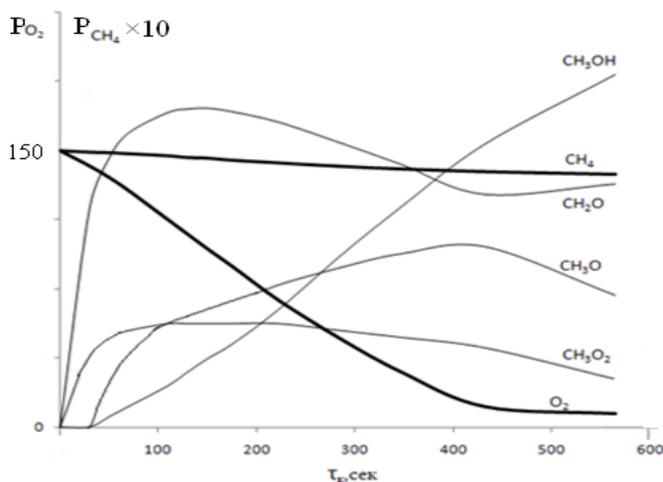


Рис. 2. Кинетика накопления продуктов реакции, свободных радикалов и расхода исходных реагентов по данным моделирования для смесей: $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 10:1$, $P_{\text{общ.}} = 1650 \text{ Torr}$; $P_{\text{кисл.}} = 150 \text{ Torr}$; $P_{\text{метана}} = 1500 \text{ Torr}$. $T = 350^\circ\text{C}$. Концентрация продуктов и свободных радикалов в конце реакции ($t = 565 \text{ с}$): $[\text{CH}_3\text{OH}] = 0.31 \cdot 10^{18}$, $[\text{CH}_2\text{O}] = 0.22 \cdot 10^{17}$, $[\text{CH}_3\text{O}_2] = 0.5 \cdot 10^{13}$, $[\text{CH}_3\text{O}] = 0.12 \cdot 10^{12} \text{ мол./см}^3$.

В табл. 7 приводятся данные по относительному вкладу в образование метанола представленных в модели отдельных элементарных реакций радикалов CH_3O с водородсодержащими молекулами продуктов реакции и исходным CH_4 . Данные получены для смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$ при $T = 500$ и 350°C , а также для смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 10:1$ при $T = 350^\circ\text{C}$.

Как следует из приведенных данных, при наиболее высокой температуре 500°C основным каналом образования метанола является реакция отрыва водорода радикалами CH_3O от метана (57% от общего количества). Вторым по значимости каналом является реакция отрыва водорода от формальдегида – 32%, и затем реакция отрыва водорода от пероксида водорода (4.4%). Реакция квадратичного взаимодействия CH_3O радикалов между собой с образованием метанола и формальдегида не вносит заметного вклада в образование метанола при всех рассмотренных условиях. При понижении температуры до 350°C взаимодействие радикалов с формальдегидом, с соединением с менее прочной C-H связью, вносит наибольший вклад (42.4%). В этих условиях увеличивает вклад в образование метанола, вносимый реакцией радикалов CH_3O с пероксидом водорода (22.2%). Вклад реакции (2) – взаимодействия радикалов CH_3O с метаном, при этой температуре уменьшается ввиду того, что образование метанола по этому каналу требует наибольшую энергию активации по сравнению с другими, рассмотренными в модели элементарными реакциями образования метанола. Однако при повышении давления метана образование метанола по каналу взаимодействия радикалов CH_3O с метаном вновь играет доминирующую роль.

Специально поставленные эксперименты по влиянию содержания метана в исходной реагирующей смеси показывают согласие с закономерностями, полученными расчетным путем. Эти опыты показали, что с повышением давления метана в исходной реагирующей смеси при постоянном давлении кислорода выход метанола действительно увеличивается, и α возрастает по линейному закону.

Таблица 7

Относительный выход метанола по отдельным элементарным реакциям в различных условиях в расчете на 10% израсходованного метана

Т, °С	Состав [CH ₄]:[O ₂]	P _{общ.} , Торр	Реакции образования CH ₃ OH	Относительный выход CH ₃ OH, %
500	1:1	300	CH ₃ O + CH ₄	57.0
			CH ₃ O + H ₂	8.5
			CH ₃ O + CH ₃ O	0.0
			CH ₃ O + CH ₂ O	32.0
			CH ₃ O + H ₂ O ₂	4.4
350	1:1	300	CH ₃ O + CH ₄	35.3
			CH ₃ O + H ₂	0.04
			CH ₃ O + CH ₃ O	0.0
			CH ₃ O + CH ₂ O	42.4
			CH ₃ O + H ₂ O ₂	22.2
350	10:1	1650	CH ₃ O + CH ₄	56.0
			CH ₃ O + H ₂	0.1
			CH ₃ O + CH ₃ O	0.4
			CH ₃ O + CH ₂ O	22.3
			CH ₃ O + H ₂ O ₂	22.0

На рис. 3 приводятся графики зависимости α от состава и давления реагирующей смеси, построенные на основе расчетных данных (табл. 6). Наблюдаемый рост α с повышением давления метана, естественно, связан с реакцией (2), по которой метоксильные радикалы отрывают атом водорода у метана, образуя метанол и метильный радикал, обеспечивая развитие цепей. При этом с повышением давления, естественно, растет длина ординарной цепи, достигая предельного значения. В результате возрастает вклад реакции (2) в образование метанола. Согласно рассматриваемой модели, метоксильные радикалы отрывают атомы водорода также, взаимодействуя с промежуточными соединениями реакции — формальдегидом по реакции (2') и молекулярным водородом по реакции (2'').

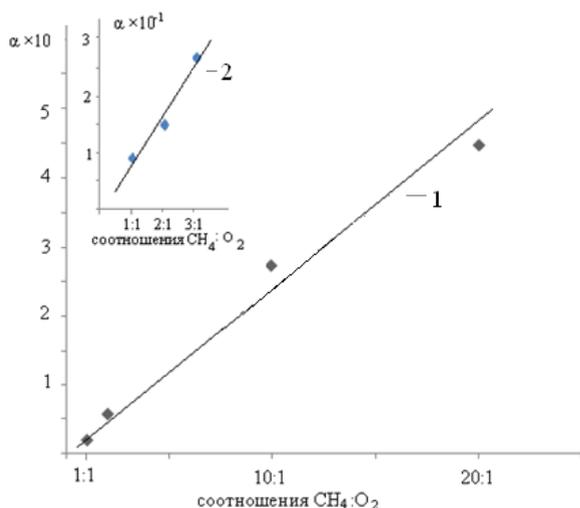


Рис. 3. Зависимость α от содержания CH_4 в реагирующей смеси: (1) – по данным моделирования для смесей состава $\text{CH}_4:\text{O}_2=1:1; 2:1; 10:1; 20:1$ при давлении $P_{\text{кисл.}}=150 \text{ Torr}$ и $P_{\text{метана}}=150; 300; 1500; 3000 \text{ Torr}$ и $T=350^\circ\text{C}$; (2) – по экспериментальным данным при $P_{\text{кисл.}}=100 \text{ Torr}$ и $T=400^\circ\text{C}$.

Зависимость параметра α , полученная на основе численного анализа модели процесса окислительного превращения метана при высоких соотношениях $\text{CH}_4:\text{O}_2$ и высоких давлениях общей реагирующей смеси, подтверждается и данными, полученными в физическом эксперименте при низких давлениях. К сожалению, на экспериментальной вакуумной установке осуществить эксперименты можно было лишь при давлениях ниже атмосферного. Смеси составов $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1; 2:1; 3:1$ при постоянном давлении кислорода $P_{\text{кисл.}} = 100 \text{ Torr}$ во всех смесях и давлениях CH_4 соответственно $P_{\text{метан}} = 100, 200$ и 300 Torr , а, следовательно, и низких давлениях общей реагирующей смеси в реакторе $P_{\text{общ.}} = 200, 300$ и 400 Torr , показывают ту же линейную зависимость α от давления (концентрации), что и при высоких давлениях. На рис. 3 приводятся экспериментальные данные, полученные при 400°C во второй секции и расчетные данные при более низкой температуре. В экспериментах при 350°C процесс протекает с заметной скоростью лишь для смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 3:1$, при общем давлении смеси в реакторе $P_{\text{общ.}} = 400 \text{ Torr}$.

Совокупность приведенных и обсуждаемых результатов подтверждает главное положение, лежащее в основе анализируемой модели, что метанол в реакции окисления метана образуется в результате элементарного акта взаимодействия метоксильных радикалов с метаном. Метоксильные же радикалы CH_3O , в свою очередь, образуются из метилпероксидных радикалов CH_3O_2 в результате их квадратичного взаимодействия друг с другом по реакции (1) [3-5,10].

Таким образом, кинетический анализ процесса окислительного превращения метана в метанол на основе данных по математическому моделированию и экспериментальных результатов позволяет подойти к научно-обоснованным выводам относительно подбора условий направленного осуществления процесса окислительного превращения метана в

метанол. В рассмотренной модели химического механизма радикалами, ответственными за образование основных промежуточных продуктов окисления метана – метанола и формальдегида, являются метоксильные радикалы. Повышению избирательности процесса – повышению показателя α , способствуют понижение температуры и повышение концентрации метана, т.е. повышение давления реагирующей смеси за счет повышения концентрации метана при возможно минимальных концентрациях кислорода, при которых можно реализовать процесс. При пониженных содержаниях кислорода в реагирующей смеси уменьшается вклад реакции (3') в образование формальдегида. Конкуренцией бимолекулярных реакций (2) и (3') взаимодействия этих радикалов с исходными реагентами и мономолекулярной реакцией распада радикалов CH_3O (3) определяется показатель направленного превращения исходного углеводорода в метанол.

**ՈՉ ԻԶՈԹԵՐՄ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՐԿՍԵԿՅԻՈՆ
ՈՒԵԿՏՈՐՈՒՄ ՄԵԹԱՆԻՅ ՄԵԹԱՆՈՒԻ ՕՔՍԻԴԱՏՅԻ
ՓՈԽԱՐԿՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ԿԻՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՎԵՐՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ:
ՄՈԴԵԼԱՎՈՐՈՒՄ ԵՎ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏ
Ա.Ն. ՄԱՆԹԱՇՅԱՆ և Կ.Ն. ՆԵՐԿԱՐԱՐՅԱՆ**

Իրականացվել է մեթանի՝ բնական գազի, մեթանոլի օքսիդատիվ փոխարկման պրոցեսի կինետիկական վերլուծում՝ զուգակցելով մաթեմատիկական մոդելավորումը ֆիզիկական էքսպերիմենտի հետ: Մաթեմատիկական մոդելավորումը կատարվել է մեթանի օքսիդացման մեխանիզմի հիման վրա, որը կառուցված է ըստ ազատ ռադիկալների անմիջական էքսպերիմենտալ տվյալների: Ստացվել են էքսպերիմենտալ տվյալներ, որոնք բնութագրում են պրոցեսի կինետիկական առանձնահատկությունները և հաստատում են մոդելավորման արդյունքները: Ի հայտ են բերվել պրոցեսը բնութագրող հիմնական ցուցանիշներ, որոնք ունեն հիմնական դերակատարում և որոնցով պայմանավորված է պրոցեսի նպատակային ուղղվածությունը:

**KINETIC ANALYSIS OF OXIDATIVE CONVERSION OF METHANE TO
METHANOL AT NON-ISOTHERMAL CONDITIONS IN TWO-SECTIONAL
FLOW REACTOR. MODELING AND EXPERIMENT**

A. A. MANTASHYAN and K. G. NERKARARYAN

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

Methane oxidation conversion at non-isothermal condition in two-sectional flow reactor, with separate heating of each section, has been experimentally studied.

In the first section the initiation step of oxidation processes at relatively high temperature and short residence time takes place. Then reactive gases continuously pass to the second section of the reactor. In this section oxidation process proceeds already at

lower temperature. At that it becomes possible to study the oxidation processes at lower temperature. The results of experiments show that the methanol/formaldehyde ratio rises with temperature decrease in the second section of the reactor.

The modeling of the chemical mechanism of methane oxidation based on direct experimental data on free radicals, which was developed previously, has been used for kinetic analysis. The results of modeling are in agreement with experimental data.

They also allow to conclude that temperature decrease leads to methanol/formaldehyde ratio increase.

The major parametric characteristics that can play a key role in the course of the process have been established. Conclusion is drawn – methane oxidative conversion to methanol has to be realized at high pressure of methane for less oxygen content in reaction mixtures.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Christian Lund Rasmussen, Peter Geaborg.* // Industrial and Engineering Chemistry Research, 2008, v. 47(17), p. 6579.
- [2] *Gesser H.D., Nutzer N.* // Chemical Reviews, 1985, v. 85(4), p. 235.
- [3] *Поладян Е.Ф., Григорян Г.Л., Хачатрян Л.А., Манташян А.А.* // Кинетика и катализ, 1976, т. 17, №2, с. 304.
- [4] *Манташян А.А., Хачатрян Л.А., Ниазян О.М.* // Журнал физической химии, 1977, т. 51, №2, с. 341.
- [5] *Mantashyan A.A., Khachatryan L.A., Niazyan O.M., Arsentev S.D.* // Combustion and Flame, 1981, v. 43, p. 221.
- [6] *Семенов Н.Н.* О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М., Изд. АН СССР, 1958.
- [7] *Штерн В.Я.* Механизм окисления углеводородов в газовой фазе. М., Изд. АН СССР, 1960.
- [8] *Льюис Б., Эльбе Г.* Горение, пламя и взрывы в газах. М., Мир, 1968.
- [9] *Мусеридзе М.Д., Манташян А.А., Налбандян А.Б.* // Арм. хим. ж., 1966, т. 19, с. 21.
- [10] *Манташян А.А., Бейбутян М.А., Саакян А.С., Налбандян А.Б.* // ДАН СССР, 1972, т. 202, №1, с. 120.
- [11] *Parkes D.* // Intern. J. Chem. Kinet., 1997, v. 9, p. 451.
- [12] *Манташян А.А.* // Химическая физика, 1996, т. 15, №4, с. 75.
- [13] *Mantashyan A.A.* // Chem.Phys.Rep., 1996, v.15, №4, p. 545.
- [14] *Манташян А.А., Саркисян Л.А.* // Химическая физика, 2000, т. 19, №2, с. 115.
- [15] *Mantashyan A.A., Sarkisyan L.S.* // Chem.Phys.Rep., 2000, v.19, №2, p. 419.
- [16] *Манташян А.А., Хачатрян Л.А., Ниазян О.М.* // Арм. хим. ж., 1978, т. 31, с. 49.
- [17] *Tyndall G.S., Wallington T.S., Ball S.C.* // J. Phys. Chem. A, 1998, v. 102, p. 2547.
- [18] *Atkinson R., Baulch D.L., Cox R.A.* // J. Phys. Chem. Ref. Data, 1989, v. 18, №3, p. 881, 1997, v. 26, p. 521.
- [19] *Манташян А.А., Хачатрян Л.А., Сукиасян А.А.* // Кинетика и катализ, 1989, т. 30, №2, с. 272.
- [20] *Сукиасян А.А., Хачатрян Л.А., Манташян А.А.* // Кинетика и катализ, 1989, т. 30, №2, с. 277.
- [21] *Mantashyan A.A.* // Combustion and Flame, 1998, v. 112, №1/2, p. 261.
- [22] *Гукасян П.С., Манташян А.А., Саядян Р.А.* // Физика горения и взрыва, 1976, т. 12, №5, с. 789.
- [23] *Mantashyan A.A.* Twenty Fifth Symposium (Intern.) on Combustion. Pitsburg, Pensilvania, Combustion Institute, 1994, p. 927.

**СОДЕРЖАНИЕ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ
ЭТИЛАЦЕТАТНЫХ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ
В ГОРИССКОМ РЕГИОНЕ АРМЕНИИ**

С. А. АЙРАПЕТЯН, Л. Р. ВАРДАНЯН и Р. Л. ВАРДАНЯН

Горисский государственный университет
Армения, 3205, Горис, ул. Авангарда, 4
факс (24810); E-mail: vrazmik@rambler.ru

Поступило 9 III 2014

На примере модельной реакции окисления кумола исследовано антиоксидантное действие этилацетатных экстрактов из 42 лекарственных и пряно-ароматических растений, произрастающих в Горисском регионе Армении. Кинетическим методом определено суммарное содержание антиоксидантных веществ в исследованных экстрактах и их антиоксидантная активность в интервале температур 328-348 К. Установлено, что из исследованных экстрактов наибольшее количество антиоксидантных веществ содержится в листьях платана восточного – $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л в 1 мг экстракта. Определена температурная зависимость для констант скоростей реакции линейного обрыва цепей на ингибиторах, характеризующих антиоксидантную активность исследованных экстрактов. По антиоксидантной активности отличаются экстракты из перца овощного, листьев подсолнечника клубненосного и кольквиции приятной ($k_2 > 1.5 \cdot 10^5$ л/моль·с).

Рис. 4, табл. 2, библиографических ссылок 10.

В последние десятилетия большое внимание уделяется исследованию антиоксидантных свойств эфирных масел и экстрактов растений. Это связано с тем, что с целью защиты от внешних воздействий (УФ облучение, радиация, температура и т.д.) растения вырабатывают в достаточном количестве вещества, обладающие антиоксидантными и антирадикальными свойствами. Причем лечебные свойства лекарственных растений во многом зависят от количественного содержания этих веществ – фенольные соединения, витамины, дубильные вещества, лигнины и т.д. Интерес к антиоксидантам растительного происхождения более всего связан с тем, что они являются нетоксичными и быстроус-

вояемыми организмом человека веществами. Эти соединения обладают высокой антиоксидантной активностью и с успехом могут быть использованы в технологии получения полимеров, при переработке нефтяных продуктов, с целью стабилизации различных органических веществ [1], в защите живых организмов от вредного воздействия кислорода, света, радиоактивного излучения и т.д. [2].

Образование и накопление в растениях фармакологически активных веществ, в том числе и антиоксидантов, является динамическим процессом, изменяющимся в онтогенезе растения, а также зависящим от многочисленных факторов внешней среды [3,4]. Поэтому изучение содержания антиоксидантных веществ и их антиоксидантной активности для экстрактов или эфирных масел лекарственных растений, произрастающих в данной географической зоне, представляет большой интерес.

Целью данной работы является изучение содержания и активности антиоксидантов экстрактов растений, произрастающих в Горисском регионе Армении, отличающемся высокой экологической чистотой.

Экспериментальная часть

Для исследования были выбраны растения различных семейств, широко распространенные в Армении. Образцы растений собраны в 2012-2013гг. в фазу цветения, за исключением листьев дуба восточного, вишни птичьей, сирени широколистной, клена грузинского, платана восточного и перца овощного. Собранные образцы высушивали при температуре 313К до постоянного веса и растирали в керамической ступке до порошкообразного состояния (размер частиц ≤ 1 мм). К полученному порошку добавляли дважды перегнанный этилацетат с соотношением 1:20 (на 1 г порошка 20 мл этилацетата), выдерживали при комнатной температуре в течение суток и затем отфильтровывали через бумажный фильтр. После испарения растворителя при комнатной температуре экстракт высушивали до постоянного веса в вакуумном шкафу.

Антиоксидантные свойства полученных экстрактов и их количественное содержание определяли кинетическим методом. В качестве модельной реакции использовали инициированное азо-ди-изобутиронитрилом (АИБН) окисление кумола. Опыты по окислению проводили на газометрической установке с автоматическим регулированием давления [5]. Концентрация кумола во всех опытах составляла 2.87 моль/л, объем реакционной смеси – 5 мл. Растворителем служил хлорбензол. Использованные реактивы (кумол, АИБН, хлорбензол) очищали по стандартной методике [6].

Обсуждение результатов

Окисление кумола в присутствии всех исследованных экстрактов протекает с четко выраженными периодами индукции. Это свидетельствует о том, что экстракты содержат в достаточном количестве вещества, обладающие антиоксидантными свойствами. Для иллюстрации на рис. 1 представлены кинетические кривые поглощения кислорода окисляющегося кумола соответственно в отсутствие (1) и в присутствии (2, 3) экстракта из листьев платана восточного. Полученные экспериментальные значения периодов индукции описываются (рис. 2 а, б) уравнением (1)%

$$\tau = f \cdot \frac{[InH]_0}{V_i}, \quad (1)$$

где $[InH]_0$ — исходная концентрация антиоксидантных веществ в исследованных экстрактах; V_i — скорость инициирования; f — стехиометрический коэффициент ингибирования (число радикалов, обрывающихся на одной молекуле ингибитора), по которому вычисляли содержание антиоксидантных веществ.

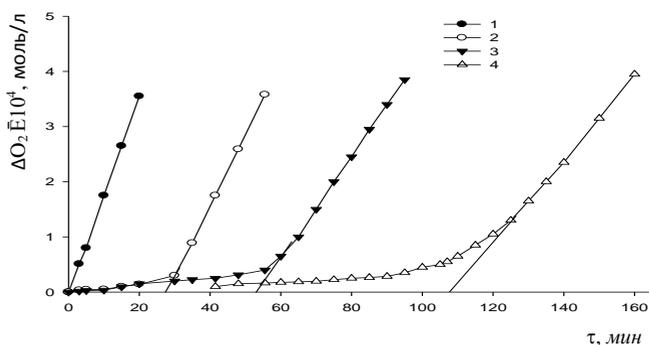


Рис. 1. Кинетические кривые поглощения кислорода при окислении кумола в отсутствие (1) и в присутствии 1 (2), 2 (3) и 4 мг (4) экстракта из листьев платана. $V_i = 1.25 \cdot 10^{-7}$ моль/л·с, $T=348K$.

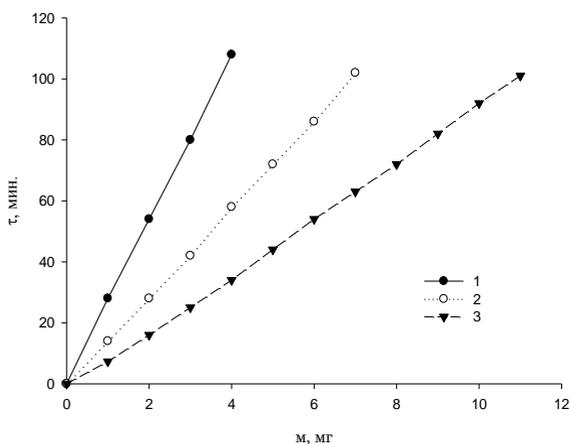


Рис. 2а. Зависимость периодов индукции поглощения кислорода при окислении кумола от содержания экстракта: 1 — из листьев платана восточного, 2 — из травы подсолнечника клубненосного и 3 — из листьев перца овощного. $V_i = 1.25 \cdot 10^{-7}$ моль/л·с, $T=348K$.

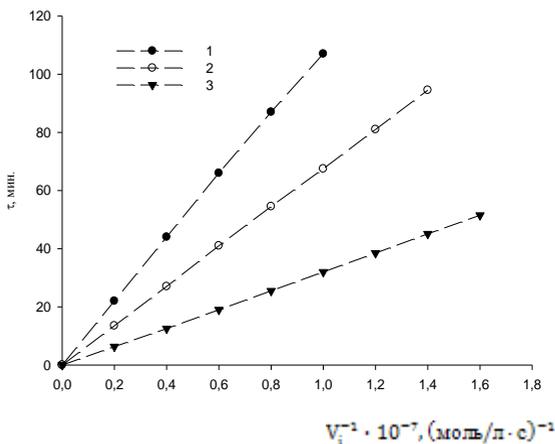
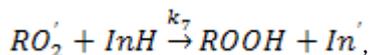


Рис. 26. Зависимость периодов индукции поглощения кислорода при окислении кумола от скорости инициирования в присутствии экстракта: 1–6 мг из листьев перца овощного, 2– 2 мг из листьев платана восточного и 3– 3 мг из травы подсолнечника клубненосного. $T=348\text{K}$.

Поскольку в исследованных экстрактах вследствие их сложного многокомпонентного состава затруднительно идентифицировать, какое именно соединение проявляет антиоксидантные свойства, определили лишь их суммарную, концентрацию $f \cdot [InH]_0$. Результаты приведены в табл. 1. Содержание антиоксидантов в экстрактах приведены в моль/л с учетом, что 1 мг экстракта растворен в 1 л.

Как видно из данных таблицы, количество антиоксидантных веществ в 1 мг исследованных экстрактов колеблется в пределах $(0.11 \div 2.0) \cdot 10^{-4}$ моль/л. Причем наибольшее количество антиоксидантов содержится в экстракте из листьев платана восточного, а наименьшее – в перце овощном (оранжевом).

Необходимо отметить, что антиоксидантные свойства веществ в экстрактах растений зависят не только от их количественного содержания, но и от их активности, которая характеризуется константой скорости реакции радикалов (в нашем случае кумилпероксидных – RO_2') с ингибитором (InH),

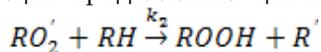


т.е. линейного обрыва цепей (k_7).

Значение k_7 определяли по уравнению (2) [7]:

$$\frac{[\Delta O_2]}{[RH]} = -\frac{k_2}{k_7} \ln \left(1 - \frac{t}{\tau} \right), \quad (2),$$

где $[\Delta O_2]$ – количество поглощенного кислорода за время $t < \tau$; τ – период индукции; $[RH]$ – концентрация кумола (2.87 моль/л); k_2 – константа скорости реакции продолжения цепей.



Для кумола $k_2 = 4.667 \cdot 10^5 \exp(-9800/RT)$ [8].

Из прямолинейной зависимости $[\Delta O_2]/[RH]$ от $\ln(1-t/\tau)$ по тангенсу углов наклона полученных прямых (рис. 3) были рассчитаны абсолютные значения k_7 . В интервале температур 328-348K параметры k_7 для антиоксидантов в исследованных экстрактах описываются уравнением Аррениуса:

$$k = A \cdot \exp(-E/RT).$$

Результаты расчетов k_7 , $\lg A$ и E приведены в табл. 2, из которой следует, что по антиоксидантной активности наиболее активными являются экстракты из перца овощного (при 348K $k_7 = 1.56 \cdot 10^5$ л/моль·с) и листьев подсолнечника клубненосного ($k_7 = 1.53 \cdot 10^5$ л/моль·с).

Опыты показывают, что антиоксидантными свойствами обладают не только исходные вещества, находящиеся в экстрактах, но и продукты их окисления. Подтверждением этого является скорость окисления кумола после выхода из периодов индукции.

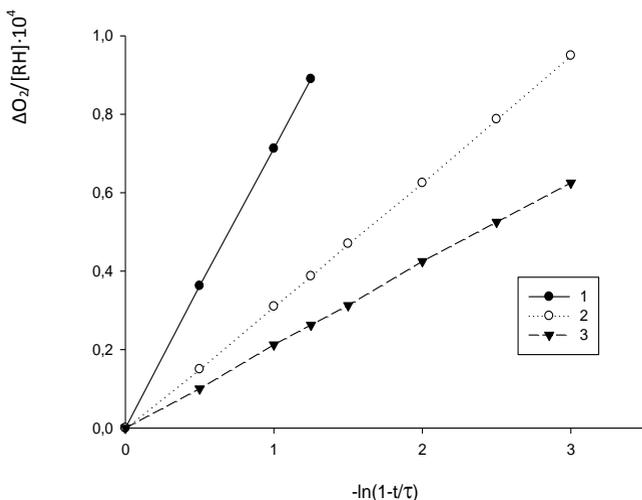
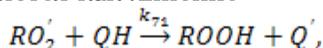


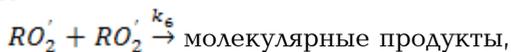
Рис. 3. Зависимость количества поглощенного кислорода при окислении кумола за время периода индукции в присутствии 2 мг экстракта из листьев платана восточного (1), из травы подсолнечника клубненосного (2) и из листьев перца овощного (3) от параметра $\ln(1-t/\tau)$. $T = 348K$.

Так, например, из рис. 1 и 4а следует, что скорость окисления кумола в присутствии экстрактов после индукционного периода (V_∞) существенно меньше по сравнению со скоростью окисления чистого кумола (сравнить тангенсы углов кинетических кривых поглощения кислорода).

Это свидетельствует о том, что продукты окисления исходных антиоксидантов в экстрактах также обладают ингибирующими свойствами, как и в случае флавоноидов, исследованных в работах [9-10]. При этом в свободнорадикальном процессе окисления кумола в присутствии продуктов окислительного превращения исходных антиоксидантов (QH) обрыв цепей осуществляется как линейно



так и квадратично



и длина цепей ингибированного окисления кумола $\vartheta = V_\infty/V_i$ остается больше пяти. В этом случае между максимальными скоростями поглощения кислорода ингибированного (V_∞) и неингибированного (V_0) окисления кумола наблюдается зависимость [7]:

$$\frac{V_0}{V_\infty} - \frac{V_\infty}{V_0} = \frac{k_{71} \cdot f \cdot [QH]}{\sqrt{k_6 \cdot V_i}} \quad (3)$$

Таблица 1

Суммарное содержание антиоксидантов в исследованных экстрактах

Н/н	Наименование растения	Орган растения	Время сбора	$f[InH] \cdot 10^4$ моль/л
1	Шелковица белая <i>Morus alba</i>	листья	16.08	0.62
2	Шелковица черная <i>Morus nigra</i>	листья	16.08	0.63
3	Мята водная <i>Mentha aquatica</i>	листья	24.07	0.59
4	Перец овощной (оранжевый) <i>Capsicum annuum (aurantiacus)</i>	плод	28.10	0.11
5	Перец овощной (красный) <i>Capsicum annuum (rubra)</i>	плод	28.10	0.25
6	Перец острый <i>Capsicum frutescens</i>	плод	28.10	0.356
7	Перец овощной (зеленый) <i>Capsicum annuum (viridis)</i>	плод	28.10	0,410
8	Перец овощной <i>Capsicum annuum</i>	листья	25.09	1.06
9	Дуб грузинский <i>Quercus iberica</i>	листья	12.10	1.34
10	Вишня птичья <i>Prunus avium</i>	листья	02.10	0.53
11	Сирень широколистная <i>Syringa oblata</i>	листья	02.10	1.02
12	Монарда дудчатая <i>Monarda fistulosa</i>	цветы	17.07	0.28
13	Монарда дудчатая <i>Monarda fistulosa</i>	листья	17.07	0.26
14	Головчатка альпийская <i>Cephalaria alpina</i>	цветы	15.08	0.16
15	Подсолнечник клубненосный <i>Helianthus tuberosus</i>	листья	08.08	0.66
16	<i>Амброзия полыннолистная</i> <i>Ambrosia artemisiifolia</i>	листья	08.08	0.92
17	Верблюжья колючка обыкновенная <i>Alhagi pseudalhagi</i>	листья	01.09	0.73
18	Кофе арабика <i>Coffea arabica</i>	листья	17.07	0.60
19	<i>Мыльнянка лекарственная</i> <i>Saponaria officinalis</i>	листья	14.07	1.14

Продолжение таблицы 1

20	<i>Мыльнянка лекарственная</i> <i>Saponaria officinalis</i>	цветы	14.07	0.30
21	<i>Скерда кровельная</i> <i>Strepis</i> <i>tectorum</i>	цветы	26.06	0.21
22	<i>Шлемник восточный</i> <i>Scutellaria</i> <i>orientalis</i>	цветы	11.07	0.29
23	<i>Горец почечуйный</i> <i>Persicbria</i> <i>maculysa</i>	листья	11.05	1.05
24	Котовник сибирский <i>Nepeta</i> <i>sibirica</i>	трава	11.07	0.36
25	Клён крупнолистный <i>Acer</i> <i>macrophyllum</i>	листья	14.08	0.66
26	Платан восточный <i>Platanus</i> <i>orientalis*</i>	листья	12.08	1.98
27	<i>Котовник крупноцветковый</i> <i>Nepeta grandiflora.</i>	трава	11.07	0.53
28	<i>Колокольчик репчатый</i> <i>Campanula rapunculus</i>	трава	21.06	0.25
29	<i>Кислица треугольная</i> <i>Oxalis triangularis</i>	трава	05.05	0.25
30	<i>Вероника кавказская</i> <i>Veronica caucasica</i>	трава	07.04	0.34
31	Кольквиция приятная <i>Kolkwitzia amabilis</i>	листья	25.07	0.48
32	<i>Лютик едкий</i> <i>Ranunculus acris</i>	трава	24.05	0.53
33	Василистник малый <i>Thalictrum</i> <i>minus</i>	листья	24.06	0.27
34	<i>Морковь дикая</i> <i>Daucus carota</i>	листья	05.05	0.34
35	<i>Молочай пашенный</i> <i>Euphorbia</i> <i>agraria</i>	листья	16.06	0.25
36	<i>Повилика европейская</i> <i>Cuscuta</i> <i>europaea</i>	цветы	26.06	1.25
37	Репешок обыкновенный <i>Agrimonia eupatoria</i>	листья	06.07	1.10
38	<i>Молочай Палласа</i> <i>Euphorbia</i> <i>fischeriana</i>	листья	16.06	0.44
39	Подлесник европейский <i>Sanicula europaea</i>	листья	16.06	0.35
40	Люцерна посевная <i>Medicbgo</i> <i>satnva</i>	трава	25.06	0.49
41	<i>Кресс-салат</i> <i>Lepidium sativum</i>	цветы	20.06	0.32
42	Платан восточный <i>Platanus</i> <i>orientalis**</i>	листья	21.07	2.00

* – возраст дерева – 5 лет, из Гориса; ** – возраст дерева – 2033 года, из НКР.

Антиоксидантная активность экстрактов исследованных растений

№	$RO_2' + InH \xrightarrow{k_7} ROOH + In'$			$RO_2' + QH \xrightarrow{k_{71}} ROOH + Q'$		
	$k_7 \cdot 10^{-4}$, л/моль·с, 348 К	lgA	E, ккал/моль	$k_{71} \cdot 10^{-2}$, л/моль·с, 348 К	lgA	E, ккал/моль
1	3.00	7.136	4.23	4.85	11.442	13.93
2	6.30	6.465	2.65	6.08	7.49	7.49
3	4.30	6.53	3.02	3.05	10.01	11.98
4	15.63	10.50	8.48	13.58	9.66	10.39
5	5.44	8.46	5.93	6.52	9.72	11.00
6	5.23	—	—	4.92	—	—
7	11.25	—	—	10.55	—	—
8	10.21	10.94	14.20	2.76	7.24	7.64
9	5.58	9.41	7.42	2.07	8.12	9.24
10	12.39	14.51	15.00	3.24	7.41	7.85
11	4.86	9.71	8.00	2.27	9.20	10.90
12	9.07	—	—	11.9	—	—
13	12.4	—	—	4.89	—	—
14	5.64	13.14	13.36	5.39	7.81	8.08
15	15.33	8.26	4.90	4.77	3.97	2.05
16	5.52	9.65	7.82	3.36	10.06	12.00
17	8.36	10.55	8.97	4.76	11.78	14.5
18	8.27	10.55	8.97	4.76	11.78	14.5
19	6.50	7.38	4.07	1.58	4.25	4.85
20	2.20	—	—	4.61	—	—
21	7.09	9.09	6.76	5.50	6.79	6.45
22	2.64	—	—	7.11	—	—
23	10.22	10.64	9.00	1.85	2.63	0.56
24	4.85	9.71	8.00	6.70	13.59	17.14
25	10.15	9.10	6.52	3.85	9.27	10.65
26	9.21	8.50	5.63	2.12	5.30	4.73
27	10.25	10.18	8.23	2.61	6.81	7.00
28	7.65	9.52	7.38	3.60	16.08	20.96
29	6.41	6.92	3.36	8.37	5.18	3.49
30	5.12	9.95	8.35	7.45	8.57	9.13
31	15.60	10.54	8.51	3.40	6.73	6.74
32	4.10	9.77	8.25	3.85	5.77	5.08
33	7.45	6.59	2.73	3.50	3.99	2.31
34	6.10	9.58	7.64	11.15	8.18	8.16
35	12.00	9.34	6.78	10.52	8.79	9.20
36	7.20	11.14	10.00	3.40	12.20	15.40
37	7.10	7.61	4.40	2.90	7.80	8.50
38	4.92	—	—	4.21	—	—
39	11.81	8.81	5.95	3.33	9.66	11.36
40	6.98	12.63	12.40	5.58	11.06	13.24
41	7.58	12.42	11.97	6.50	10.85	12.80
42	4.49	6.03	2.19	1.75	4.66	3.85

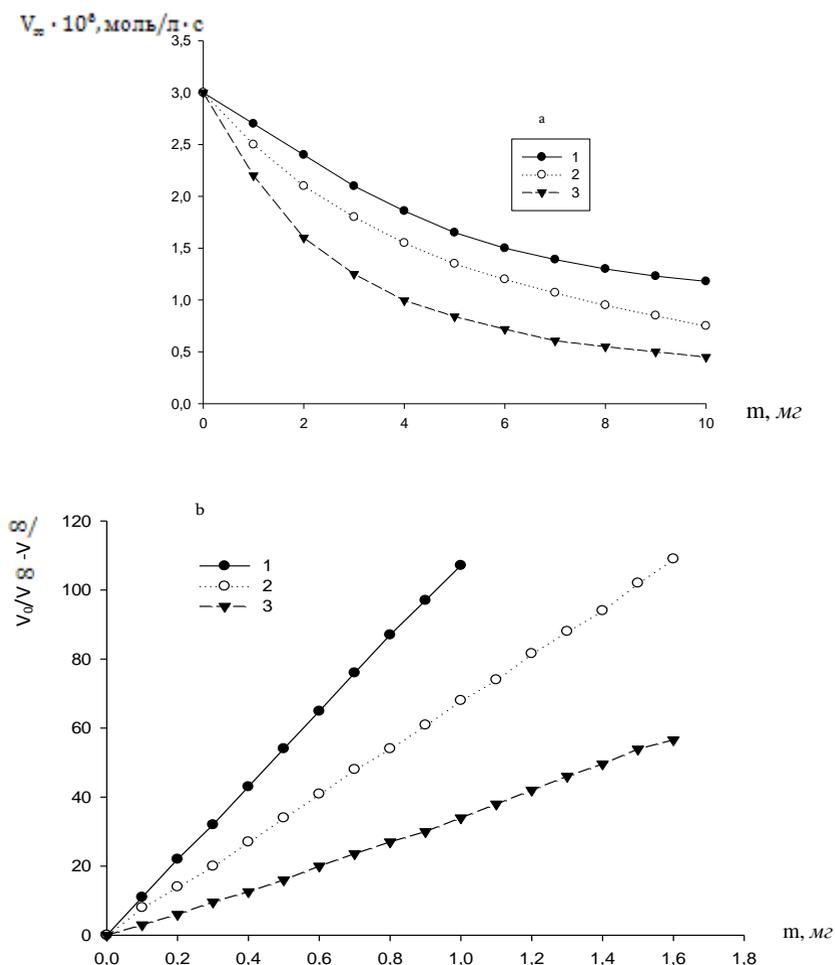


Рис. 4а. Зависимость максимальной скорости окисления кумола от количества экстракта из листьев перца овощного (1), сирени широколистной (2), листьев платана восточного (3) и б. ее спрямление в координатах уравнения (3). $T=348K$.

При окислении кумола в присутствии исследованных экстрактов значения максимальных скоростей V_0 и V_∞ подчиняются уравнению (3) (рис. 4б). Это позволило из отношения $k_{71}/\sqrt{k_6}$ определить величины k_{71} , характеризующие антиоксидантные активности продуктов QH. При расчетах k_{71} учитывали, что для кумола $k_6 = 4.74 \cdot 10^5 \exp(-1800/RT)$ [8], и предполагалось, что концентрации исходных антиоксидантов ($f \cdot [InH]_0$) и продуктов их окисления ($f \cdot [QH]_0$) одинаковы. Результаты этих расчетов приведены в табл. 2, из которой видно, что наибольшей антиоксидантной активностью обладает продукт окисления экстракта из перца овощного (при 348K $k_{71} = 1.36 \cdot 10^3$ л/моль·с).

Таким образом, исследовано антиоксидантное действие этилацетатных экстрактов из 42 лекарственных и пряно-ароматических растений;

определены суммарное содержание антиоксидантных веществ в исследованных экстрактах и их антиоксидантная активность. Установлено, что из исследованных экстрактов наибольшее количество антиоксидантов содержится в листьях платана восточного, а по антиоксидантной активности отличаются экстракты из листьев подсолнечника клубненосного и кольквиции приятной.

**ՆԱՅԱՍԱՆԻ ԳՈՐԻՍԻ ՏԱՐԱԾԱՇՐՋԱՆՈՒՄ ԱՃՈՂ ԲՈՒՅՍԵՐԻ
ԷԹԻԼԱՅԵՏԱՏԱՅԻՆ ԷՔՍՏՐԱԿՏՆԵՐՈՒՄ ՆԱԿԱՕՔՍԻԴԻԶՆԵՐԻ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ս. Ա. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Լ. Ռ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ և Ր. Լ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Կուսովի օքսիդացման մոդելային ռեակցիայի օրինակի վրա ուսումնասիրվել է Հայաստանի Գորիսի տարածաշրջանում աճող 42 դեղաբույսերի էթիլացետատային էքստրակտների հակաօքսիդիչ ազդեցությունը: Հետազոտվող էքստրակտներում կինետիկական եղանակով որոշվել է հակաօքսիդիչ նյութերի գումարային պարունակությունը և հակաօքսիդիչ ակտիվությունը 328-348K ջերմաստիճանային տիրույթում: Հաստատվել է, որ հետազոտվող էքստրակտներից հակաօքսիդիչ նյութերի ամենամեծ քանակությունը պարունակվում է *Platanus orientalis* տերևներում՝ մոլ/լ 1 մգ էքստրակտում: Որոշված է ինհիբիտորների վրա շղթաների զծային հատման ռեակցիաների արագության հաստատունի ջերմաստիճանային կախվածությունը, որը բնութագրում է հետազոտվող էքստրակտների հակաօքսիդիչ ակտիվությունը: Հակաօքսիդիչ ակտիվությամբ տարբերվում են՝ *Capsicum annum*, *Helianthus tuberosus*, *Kolkwitzia amabilis* էքստրակտները (լ/մոլ վրկ):

**THE CONTENT AND ACTIVITY OF ANTIOXIDANTS OF ETHYLACETATE
EXTRACTS OF THE HERBS GROWING IN GORIS REGION OF ARMENIA**

S. A. HAYRAPETYAN, L. R. VARDANYAN and R. L. VARDANYAN

Goris State University
4, Avangard Str., Goris, 3205, Armenia
Fax: (374 284) 23603, E-mail: vrazmik@rambler.ru

The antioxidant activity of the ethyl-acetate extracts from 42 herbs and spicy-aromatic plants growing in Goris region of Armenia has been studied via kinetic method on the example of a model reaction of the oxidation of the cumene. The overall content of antioxidant substances in the studied extracts and their antioxidant activity in the temperature range of 328-348 K has been determined based on oxygen consumption curve with the aid of equation $= f \cdot \frac{[InH]_0}{V_i}$. It has been established that of all the extracts studied the leaves of the eastern sycamore contain the largest quantity of antioxidants: $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l in one mg of the *Platanus orientalis* extract. Via leveling off the experimental data in coordinate position in equations $\frac{[\Delta O_2]}{[RH]} = -\frac{k_2}{k_7} \ln \left(1 - \frac{\tau}{t} \right)$ and $\frac{V_0}{V_\infty} - \frac{V_0}{V_\infty} = \frac{k_{71} \cdot f \cdot [QH]}{\sqrt{k_6 \cdot V_i}}$, the temperature dependence for rate constants of the linear chain termination reaction on inhibitors ($RO_2^{\cdot} + InH \xrightarrow{k_7} ROOH + In^{\cdot}$) and on their

oxidation products (QH) ($RO_2^{\cdot} + QH \xrightarrow{k_{71}} ROOH + Q^{\cdot}$), characterizing antioxidant activity of the investigated extract has been determined as well. The extracts of the *Capsicum annuum*, *Helianthus tuberosus*, *Kolkwitzia amabilis* pleasant stand out by antioxidant activity ($k_2 > 1.5 \cdot 10^5$ $l/mol \cdot s$).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M., Mazur M., Telser J. // Int. J Biochem. and Cell Biol., 2007, №39, p. 44.
- [2] Sokmen A., Gulluce M., Akpulat H.A., Daferera D., Tepe B., Polissiou M., Sokmen M., Sahin F. // Food Control., 2004, №15, p. 627.
- [3] Варданян Л.Р., Шутова А.Г., Айрапетян С.А., Варданян Р.Л., Агабеков В.Е., Решетников В.Н. // Доклады НАН Беларуси, 2013, т.57, №5, с.72.
- [4] Hayrapetyan S.A., Vardanyan L.R., Vardanyan R.L. // Proceedings of the YSU, Chemistry and biology, 2013, №2, p. 23.
- [5] Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. М., Наука, 1965, с. 32.
- [6] Варданян Л.Р. Автореф. дисс. "Кинетика инициированного персульфатом калия окисления эмульгаторов в водных растворах и их стабилизация" канд.хим.наук, Ереван, ИФХ НАН РА, 2004.
- [7] Денисов Е.Т., Азатян В.В. Ингибирование цепных реакций. Черногловка, 1997, с. 51.
- [8] Денисов Е.Т. Константы скорости гомогенных жидкофазных реакций. М., Наука, 1971, с. 712.
- [9] Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск, 2004, с.129.
- [10] Атабекян Л.В. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с.34.

ФЛАВОЛИГНАНЫ РАСТОРОПШИ АРЦАХА

Գ. Ս. ԱՆԱՆԻԿՅԱՆ,^{ա,բ*} Վ. Ա. ՄՈՒՇԱԿԱՆՅԱՆ,^ա Գ. Ա. ՓԱՆՕՅԱՆ^բ և Ս. Ա. ՏԱՐԿԻՏՅԱՆ^բ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^аИнститут тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

^бЦентр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Тел. (374-10)281754. E-mail hrach63@mail.ru

^вГосударственный инженерный университет Армении

Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 105

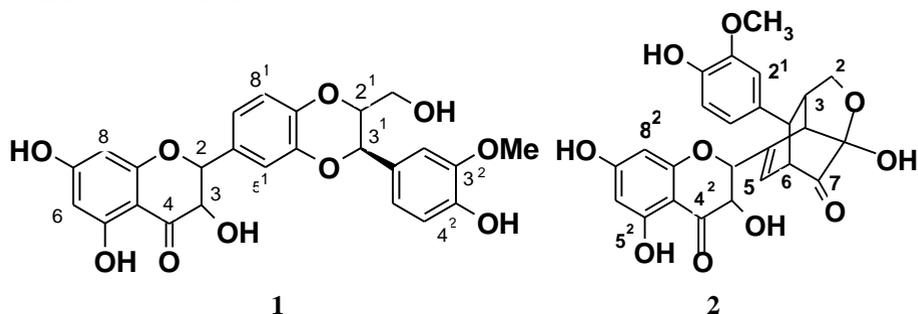
Поступило 18 IX 2014

Из плодов лиловоцветковой разновидности расторопши пятнистой [*Sylibum marianum* (L.) Gaertn.], собранных на территории Арцаха, выделена (с выходом 2.89%) смесь флаволигнанов, изучением которой методами тонкослойной и колоночной хроматографии, а также ЯМР-спектроскопии установлена принадлежность данной разновидности расторопши пятнистой к силидианиновой хеморасе.

Рис.1, библиографических ссылок 12

Более пятидесяти лет в качестве эффективных гепатопротекторных лечебных средств в медицинской практике разных стран используются препараты, созданные на основе силимарина — смеси флаволигнановых соединений, выделяемой из плодов расторопши пятнистой [*Sylibum marianum* (L.) Gaertn.] [1-3], принадлежащей к семейству астровых (Asteraceae). Это — дикорастущий во многих странах двулетник, покрытый мелкими, острыми колючками, легко поддающийся выращиванию на плантациях [4] и характеризующийся белоцветковой и лиловоцветковой разновидностями [5]. У лиловоцветковой расторопши обнаружены разные хеморасы [6,7]. На территории Республики Армения растение встречается редко (в основном в окрестностях Иджевана) [8], но в Арцахе, как это было показано ресурсной оценкой [9], распространена его лиловоцветковая разновидность. Отличие хеморас расторопши друг от друга проявляется в основном разным количественным соотно-

шением в силимарине двух из шести его главных компонентов — флаволигнанов силибин (**1**) и силидианин (**2**). Различают соответственно силибиновую расу (с содержанием по количеству в силимарине силибина и силидианина в соотношении порядка 17:1) и силидианиновую расу (с подобным соотношением в пределах 0.64:1), как это было показано анализом силимаринов, выделенных из семян разных образцов расторопши, выращенных в одиннадцати ботанических садах Европы [6,10]. При изучении силимарина методом препаративной ВЭЖХ [11] было также установлено, что силибин (**1**) является смесью четырех стереоизомеров (по C-2, C-3, C-2¹, C-3¹) — силибинов А, Б и изосилибинов А, Б. Этими обстоятельствами обусловлена актуальность изучения состава флаволигнановых фракций расторопши из химически мало исследованных ареалов произрастания с целью выяснения, в первую очередь, хеморасы, а также подбора в дальнейшем методов стандартизации препаратов, получаемых на ее основе.



Целью настоящей работы являлось определение хеморасы дикорастущей в Арцахе лиловоцветковой расторопши пятнистой. Для разрешения этой задачи из семян расторопши пятнистой, собранных на территории Арцаха, была получена по известной методике [12] флаволигнановая вытяжка — силимарин, с выходом 2.89%, соответствующим ожидаемому. Методом сравнительной тонкослойной хроматографии (ТСХ) была выявлена схожесть хроматограмм полученной флаволигнановой вытяжки и образца препарата легалон [1], содержащего силимарин. Колоночной хроматографией (КХ) флаволигнановой вытяжки на силикагеле выделили силибин- (2.9 г) и силидианинсодержащие (3.3 г) фракции, из которых обработкой растворителями выделили в чистом виде силибин (0.431 г) и силидианин (0.98 г). Об идентичности выделенных флаволигнанов с силибином и силидианином свидетельствуют характеристики их ЯМР спектров, совпадающие с описанными [5,11]. Сравнение количеств выделенных флаволигнанов показало, что в семенах лиловоцветковой расторопши из Арцаха главным по количеству компонентом флаволигнановой смеси является силидианин (соотношение силибиновой фракции к силидианиновой составило 0.88:1), а соотношение выделенных флаволигнанов — 0.44:1.0. Полученные данные

указывают на принадлежность изученной нами расторопши пятнистой к силидианиновой хеморасе.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. В качестве исходного материала использовали семена, полученные вылуциванием созревших цветочных корзинок лиловоцветковой расторопши, собранных в сентябре 2013 г. в окрестностях села Ннги Арцаха. ТСХ осуществляли на пластинках "Silufol UV254" в системе: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота (9:2:1), пятна веществ выявляли УФ облучением и опрыскиванием 1% спиртовым раствором FeCl_3 . Для КХ использовали силикагель КСК (0.05-0.1 мм). Для сравнительной ТСХ использовали легалон (капсулы 140 мг) – Madaus GmbH (Германия).

Температуру плавления определяли на микронагревательном столике "Boetius PHMK" (Dresden). Оптическую активность определяли на приборе "Polamat A" (KarlZeis Jena). Спектры ^1H - и ^{13}C регистрировали на приборе "Varian Mercury 300 VX" (^1H 300.077 МГц и ^{13}C 75.463 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний эталон – ТМС.



Рис. Сравнительный ТСХ анализ: 1 – силимарин, 2 – силидианин, 3 – легалон, 4 – силибин.

Выделение силимарина. Измельченные семена расторопши (480 г) обезжирили экстракцией гексаном (три раза по 0.7 л) и после отделения экстракта выдержали 0.3-0.5 см слоем в вытяжном шкафу 20 ч, затем 5-кратно экстрагировали 80% этанолом (по 2 ч по 0.5 л) при перемешивании и нагревании с обратным холодильником (до 50-60°C). Соединенные этанольные вытяжки фильтровали, сгустили вакуум-ротаторным испари-

телем до 0.5 л и при перемешивании разбавили 2 л 0.05% раствора HCl. Выпавший хлопьевидный осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой (до нейтральной реакции фильтрата) и высушили вакуум-сушкой при 50-60°. Получили 13.87 г (2.89%) желтовато-белого порошка силимарина. Сравнительная ТСХ выделенного силимарина и легалона приведена на рисунке.

Фракционирование силимарина. 13.85 г выделенного силимарина растворили при нагревании в 100 мл 96% этанола, смешали с 30 г силикагеля, смесь упарили роторным испарителем до однородной сыпучей массы и поместили в верхнюю часть хроматографической стеклянной колонки (33×3.3 см), заполненной 111 г силикагеля в хлороформе. Колонку промывали хлороформом (фракции 1-7), затем смесью хлороформ-этанол (98:2, фракции 8-49), (9:1, до фракции 67). Объемы фракций (100-250 мл) определяли по интенсивности окраски растворов и проведением синхронной ТСХ. Фракции с идентичной картиной ТСХ соединяли, упаривали досуха, взвешивали. Таким образом были отделены две фракции: с преимущественным содержанием силибина (1) (фр.16-19 с массой 2.9 г) и силидианина (2) (фр.20-22 с массой 3.3 г). Соотношение силибиновой и силидианиновой фракций составило 0.88:1.0.

Выделение силибина (1). 2.9 г фракции 16-19 обработали растиранием с последующим фильтрованием поочередно 20 мл хлороформа, 10 мл метанола, 10 мл ацетона и оставшийся на фильтре белый порошок растворили при нагревании в 50 мл этанола. Раствор охладили, прибавили к нему 33 мл воды и после 3-дневного стояния при комнатной температуре отфильтровали выпавший белый осадок (0.431 г после сушки в вакуум-эксикаторе) — очищенный силибин (1): **3,5,7-тригидрокси-2-[2¹-гидроксиметил-3¹-(4²-гидрокси-3²-метоксифенил)-2¹,3¹-дигидробензо[1¹,4¹]диоксин-6¹]хроман-4-он.** $[\alpha]_D^{28} = +25^\circ$ (ацетон), т.пл. 224-227°C; R_f 0.33. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 11.75 (1H, уш.с, C-5-OH); 10.4 (1H, уш.с, C-7-OH); 8.6 (1H, уш.с, C-4²-OH); 7.07- 7.04 (1H, м, C-2²-H); 6.97-6.82 (4H, м, арил.); 6.78 (1H, д, J=8, арил.); 5.87-5.84 (2H, м, арил.); 4.98(1H, д, J=11.2 C-2-H); 4.93 (1H, д, J=8.1, C-3¹ -H); 4.66 (1H, уш.т, J₁ =5.7, C—3H изомера); 4.37 (1H, д,т, J₁ =11.2, J₂ =5.7, C-3-H); 4.05-3.98 (1H, м, C-2¹-H); 3.85 (3H, с, OCH₃); 3.67-3.58 и 3.42-3.33 (по 1H, м, C-2¹ - CH₂ OH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 196.751 (C-4); 166.797 (C-7); 163.416 (C-5); 162.146 (C-9); 147.270 (C-3²); 147.238 (C-4²); 146.890 (C-4² изомера); 143.736 (C-10¹); 143.695 (C-9¹); 142.773 (C-9¹ изомера); 129.952 (C-6¹); 129.911 (C-6¹ изомера); 127.153 (C-1²); 120.237 (C-6²); 120.067 (C-6¹); 119.994 (C-6¹ изомера); 116.055 (C-5¹); 116.022 (C-2¹); 115.942 (C-2¹ изомера); 115.019 (C-5²); 111.242 (C-2²); 100.144 (C-10); 96.051 (C-8); 95.541 (C-6); 82.469 (C-2); 82.404 (C-2 изомера); 78.109 (C-8¹); 75.537 (C-7¹); 71.775 (C-3); 71.703 (C-3 изомера); 60.038 (C-2¹a); 55.419 (OCH₃).

Выделение силидианина (2). 3.3 г фракции 20-22 промыли последовательно 25 мл хлороформа, 10 мл метанола, 3 мл ацетона, отфильтровали,

высушили. Получили 0.98 г очищенного силидианина (2). Силидианин (2): **2,3,3а,6,7,7а-гексагидро-7а-гидрокси-6а-(4¹-гидрокси-3¹-метоксифенил)-4-[3²,5²,7²-тригидрокси-3²,4²-дигидро-4²-оксо-(2H)-1²-бензопиран-2²-ил]-3,6-метанобензофуран-7-он**. $[\alpha]_D^{20} = +230.4^0$ (пиридин), т.пл. 188-190⁰C; R_f 0.24. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 11.72 (1H, с, С-5²-ОН); 10.49 (1H, с, С-7²-ОН); 8.24 (1H, с, С-4¹-ОН); 6.93 (1H, с, С-3²-ОН); 6.69 (1H, д, J=1.8, С-2¹-H); 6.63 (1H, д, J=8.1, С-6¹-H); 5.56 (1H, дд, J= 8.1 и 1.8, С-5¹-H); 6.06 (1H, уш.д, J=6.8, С-5-H), 5.86 (1H, уш.с, С-6²-H); 5.58 (1H, д, J=5.7, С-3²-ОН); 4.78 (1H, уш.д, J=11.1, С-2²-H); 4.78 (1H, уш.д, J=11.1, С-2²-H); 4.38 (1H, дд, J=11.1 и 5.7, С-3²-H); 3.81 (1H, дд, J= 10.1 и 4.1, С-2¹-H); 3.79(3H, с, OCH₃); 3.77 (1H, д, J= 10.1, С-3¹-H); 3.28 (1H, м, С-6а-H); 3.17 (1H, дд, J=6.8 и 2.9, С-6-H); 2.82 (1H, м, С-3а).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 81.56 (C-2²); 71.096 (C-3²); 196.01 (C-4²); 163.45 (C-5²); 96.25 (C-6²); 165.83 (C-7²); 94.88 (C-8²); 161.79 (C-9²); 100.02 (C-10²); 132.41 (C-7а); 48.49 (C-3а); 96.42 (C-4); 201.05 (C-7); 43.86 (C-6); 123.81 (C-5); 56.42 (C-6а); 46.45 (C-3); 72.73 (C-2); 139.5 (C-1¹); 111.97(C-2¹); 146.92 (C-3¹); 145.15 (C-4¹); 114.81 (C-5¹); 120.24 (C-6¹); 55.33 (OCH₃).

ԱՐՅԱՆԻ ԿԱԹ-ՆԱՓՈՒՇ ՊՈՒՏԱՎՈՐԻ ՖԼԱՎՈԼԻԳՆԱՆՆԵՐԸ

Ն. Ս. ԱՆԱՆԻԿՅԱՆ, Վ. Ն. ՄՆԱՏԱԿԱՆՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Ս. Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Արցախի Ննգի գյուղի ջրջակայքից հավաքված կարմրամանուշակագույն ծաղիկներով կաթնափուշ պուտավորի պտուղներից ստացվել է սիլիմարինը՝ ֆլավոլիգնանների խառնուրդը (եւքը 2.89%): Խառնուրդը ուսումնասիրվել է նրբաչերտ և աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով, ինչպես նաև ՄՄՊ՝ սպեկտրոսկոպիկ մեթոդով: Անջատվել և ուսումնասիրվել են սիլիմարինի՝ հիմնական 6 գործող նյութերից երկուսը՝ սիլիբին և սիլիբիանին՝ ֆլավոլիգնանները: Պարզվել է, որ Արցախում աճող այս տարատեսակը կարելի է որակավորել որպես կաթնափուշ պուտավորի սիլիբիանինային քեմոտասային պատկանող տարատեսակ:

FLAVOLIGNANES OF MILK THISTLE FROM ARTSAKH

H. S. ANANIKYAN,^{a,c} V. A. MNATSAKANYAN,^a
H. A. PANOSYAN,^b and S. A. SARGSYAN^c

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

^a A.L. Mndjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

^b Molecule Structure Research Centre

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Tel. +37410281754, E-mail: hrach63@mail.ru

^c State Engineering University of Armenia

105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

From fruits of milk thistle (*Silybum Marianum* L. Gaertn.) with violet coloured flowers, that was gathered from Artsakh, was separated Silymarin: a mixture of flavolignanes (yield 2.89%). Mixture was investigated using methods of thin layer

chromatography, column chromatography and NMR spectral analysis. Two of six general components of Silymarin-Silybin and Silydianin were isolated and investigated. As a result it was discovered that this variation of the plant could be ranged as a silydianin hemo race of milk thistle.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, 1206 с.
- [2] World Health Organization. "Who monographs on selected medical plants". Geneva, 2002, v. 2, p. 300.
- [3] *Куркин В.А.* // Хим.-фарм.ж., 2003, т. 37, №4, с. 27.
- [4] *Самородин А.В.* Автореф. дисс. "Продуктивность расторопши пятнистой в зависимости от норм высева, способов посева и доз внесения минеральных удобрений на черноземных почвах Саратовского правобережья" канд. с/х наук. Саратов, Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова, 2006, 164 с.
- [5] *Szilagi I., Tetenyi P., Antus S., Seligmann O., Chan V.M., Seitz M., Wagner H.* // *Planta med.*, 1981, v. 43, p. 1217
- [6] *Курченко В.П., Щекотихина А.С., Стасевич О.В., Спиридович Е.В.* // Труды Белорусского государственного университета, 2010, т. 5, ч. 2, с. 139.
- [7] *Середа А.В., Середа Л.А., Билык В.В.* / Материалы докладов Международного симпозиума "Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты", М., РАН, 2012, с. 154.
- [8] Флора Армении, т.9, Comranulaceae, Asteraceae / под ред. А.Л. Тахтаджяна. Koeltz Scientific Books, 1995, 515 с.
- [9] *Шакарян А.К., Ревазова Л.В., Мнацаканян В.А.* // Глобус науки, 2006, т. 6, с. 58.
- [10] *Чубарова А.С., Капустин М.А., Спиридович Е.В., Курченко В.П.* // Вестник фармации, 2012, №4, с. 28.
- [11] *Lee David Y.-W., Liu Yanze.* // *J.Nat.Prod.*, 2003, v. 66, №9, p. 1171.
- [12] *Сокольская Т.А.* // Хим.-фарм.ж., 2000, т. 34, №9, с.27.

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 546.18 + 546.328 + 535.24

О ХИМИЗМЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОСНОВНОГО КРАСИТЕЛЯ НИЛЬСКОГО ГОЛУБОГО С МОЛИБДОФОСФОРНОЙ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТОЙ

Э. Х. АЙРИЯН, Л. А. МИРЗОЯН, Н. А. ОГАНЯН и Л. С. БАГДАСАРЯН

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна
НАН Республики Армения
Армения, 0051, Ереван, ул. Аргутяна 2 пер., д. 10
Факс: (374 10)231275, E-mail: mirferd@rambler.ru

Поступило 9 VII 2014

Спектрофотометрическим методом установлено, что из молибдофосфорных гетерополикислот (МФК) различных по молибдену рядов, находящихся в химическом равновесии в водных растворах, основной краситель (ОК) нильский голубой (НГ) избирательно взаимодействует с МФК 12-ого ряда.

Экспериментальные данные показывают, что оптимальная кислотность проведения реакции НГ с МФК зависит от используемой концентрации молибдат-ионов и при повышении последней смещается в более кислую область: от рН 0.85÷1.15 при $C_{\text{Mo(VI)}} = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ до рН 0.35÷0.75 при $C_{\text{Mo(VI)}} = 4.8 \cdot 10^{-3} \text{ M}$. Чувствительность реакции высокая – $\epsilon = 2.3 \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Обсужден возможный химизм образования 12-МФК.

Рис. 3, табл. 2, библиографических ссылок 18.

Синтезу, изучению строения, а также применению самих 12-молибдофосфорной кислоты и ее солей посвящено много работ [1-3]. Однако, несмотря на большой объем информации, до сих пор остаются дискуссионными вопросы их основности и внутрисферного состава. Реакции ОК с гетерополикислотами (ГПК) с твердофазными выделениями продуктов позволили нам установить образование комплексных ассоциатов (КА) МФК различного внешнесферного состава в зависимости от кислотности проведения реакции [4-6] и природы ОК [7-11]. Следовательно, применение новых ОК позволило бы также выявить новые, не заме-

ченные до настоящего времени возможные ее формы по внутрисферному составу, сделать ценные выводы о химизме образования МФК в водных растворах и природе образовавшихся на ее основе комплексных ассоциатов.

В данной работе впервые приводятся результаты изучения реакции МФК с ОК нильским голубым (НГ).

Экспериментальная часть и обсуждение результатов

Использовали 0.01 M исходный раствор $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, стандартизованный гравиметрически [9]; 0.24 M растворы $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ("ч.д.а."); 0.1% водный раствор НГ ("ч."); конц. HCl; конц. H_2SO_4 ("ос.ч"); конц. HNO_3 ("ос.ч") и ацетон ("ч.д.а"). Рабочие растворы готовили разбавлением исходных дистиллированной водой.

Все реагенты хранили в полиэтиленовой посуде. Оптическую плотность ацетоновых растворов соединений НГ с МФК и изополимолибдат-ионами измеряли на спектрофотометре "СФ-26" при $\lambda = 630 \text{ нм}$, а значения pH водных растворов — стеклянным электродом (потенциометр "рН 340"). Осадки соединений отделяли центрифугированием в течение 2 мин при 3000 об/мин.

Кислотность и концентрация молибдена (VI) при получении соединения МФК с НГ. Взаимодействие НГ с МФК и изополимолибдат-ионами изучали при различных концентрациях молибдена (VI) и соляной кислоты, при постоянной концентрации НГ. Результаты, представленные на рис. 1, показывают, что области кислотности максимального образования соединения МФК с НГ разные в зависимости от концентрации молибдат-иона. Чувствительность реакции ($\epsilon = 2.3 \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) не зависит от кислотности в широком интервале pH (0.35÷1.15), если $C_{\text{Mo(VI)}} = (1.2 \div 4.8) \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

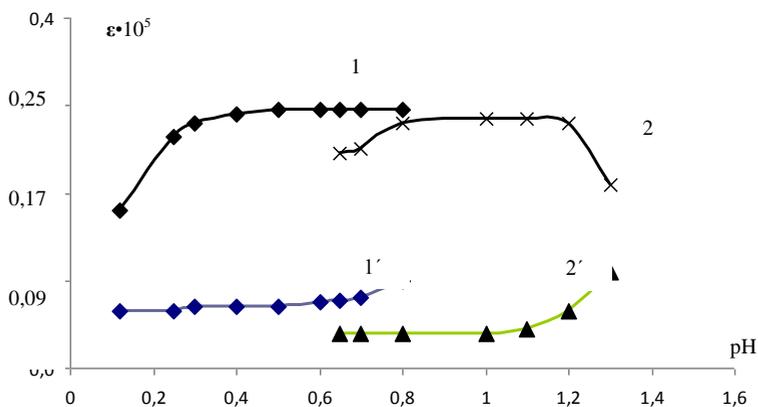


Рис. 1. Зависимости величин ϵ ацетоновых растворов соединений НГ с МФК (кр. 1, 2) и изополимолибдат-ионами (кр. 1', 2') от кислотности при различной концентрации молибдена (VI): $C_{\text{P(V)}} = 1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{НГ}} = 2.8 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{Mo(VI)}} \cdot 10^{-3}, \text{ M}$: 1, 1' — 4.8; 2, 2' — 1.2.

При $C_{\text{Mo(VI)}} > 4.8 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ наблюдается некоторое снижение чувствительности реакции, что может быть связано с подавлением диссоциации взаимодействующей с НГ формы МФК и снижением ее "эффективной" основности.

Снижение чувствительности реакции наблюдается и при $C_{\text{Mo(VI)}} < 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, по-видимому, вследствие незначительного образования МФК.

Постоянное значение ϵ соединения МФК с НГ (полученный в оптимальных условиях) при варьировании кислотности и концентрации молибдена (VI) свидетельствуют о том, что в изученных условиях образуется соединение постоянного состава по внешней координационной сфере.

Оптимальная концентрация НГ. Количественное образование соединения МФК с НГ зависит и от концентрации НГ. Эта зависимость была изучена при $C_{\text{Mo(VI)}} = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ и pH 1.0. Результаты в виде графика представлены на рис. 2. Максимальное значение $\epsilon = 2.3 \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ обеспечивается уже при $C_{\text{НГ}} = (2.6-5.6) \cdot 10^{-4} \text{ M}$. Дальнейшее повышение $C_{\text{НГ}}$ приводит к снижению контрастности реакции вследствие конкурентной реакции НГ с изополимолибдат-ионами, и чувствительность реакции НГ с МФК несколько снижается.

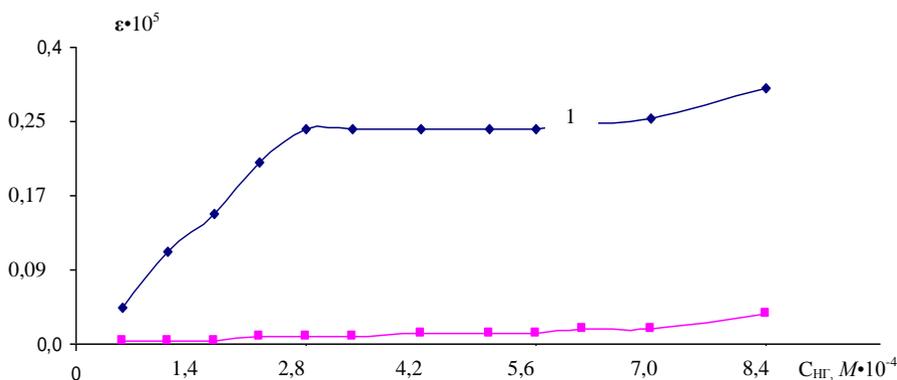


Рис. 2. Зависимости величин ϵ ацетоновых растворов соединений НГ с МФК (кр. 1) и изополимолибдат-ионами (кр. 2) от $C_{\text{НГ}}$ в процессе их образования: $C_{\text{P(V)}} = 1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_{\text{Mo(VI)}} = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; pH 1.0.

Состав соединения МФК с НГ. Для определения внешнесферного состава соединения МФК с НГ был использован метод изомолярных серий. Опыты проводили при pH 0.5. Экспериментальные точки зависимости оптической плотности ацетоновых растворов от состава водного раствора, приведенные на рис. 3, указывают на соотношение НГ:МФК = 7:1. Практически на тот же самый состав указывает отношение $\epsilon_{\text{МФК-НГ}} / \epsilon_{\text{НГ}} = 2.3 \cdot 10^5 / 3.2 \cdot 10^4 = 7$.

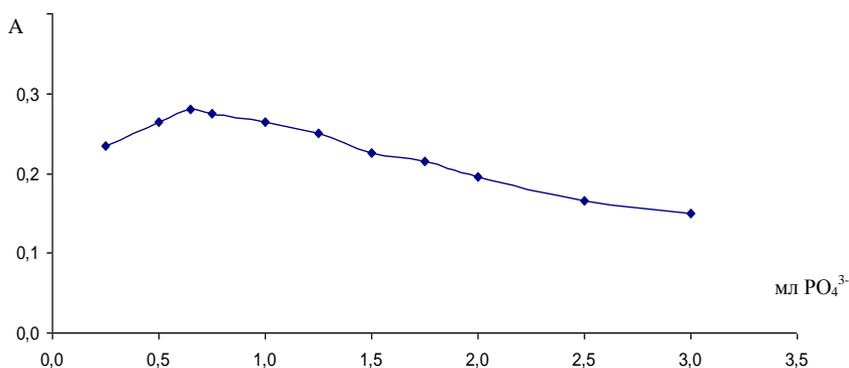


Рис. 3. Зависимости оптической плотности (A) ацетоновых растворов МФК-НГ от изомольярного состава водных растворов (изомольярные серии): $C_{Mo(VI)} = 1.2 \cdot 10^{-3} M$; pH 0.5; $\Sigma(C_{P(V)} + C_{NH})$, $M \cdot 10^{-5} = 1.2$; $l = 0.1 \text{ см}$.

Соотношение компонентов соединения МФК с НГ было установлено также анализом полученных препаратов, выделенных при оптимальных условиях из растворов содержащих $1 \cdot 10^{-5} M$ или $5 \cdot 10^{-6} M$ фосфора (V).

Для установления содержания НГ выделенные осадки растворяли в ацетоне и по оптической плотности полученных растворов определяли содержание НГ, по предварительно построенному градуировочному графику.

Для определения фосфора (V) осадки соединения МФК-НГ разрушали в 0.5 мл концентрированной HNO_3 , и в полученных растворах после их нейтрализации раствором KOH определяли фосфор (V) в виде молибдофосфата малахитового зеленого [7]. Для определения содержания Мо (VI) осадки разрушали в 2.5 мл концентрированной H_2SO_4 , и в полученных растворах определяли Мо (VI) роданидным методом [13]. Краситель в полученных сернокислых растворах разлагали пероксидом водорода путем длительного кипячения. Градуировочный график строили по данным, полученным в аналогичных условиях. Результаты анализов свидетельствуют об образовании и выделении соединения МФК-НГ, которое содержит семь ассоциированных катионов НГ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты анализа препаратов соединения МФК с НГ (n = 6, p = 0.95)

Условия получения препаратов			Найдено в осадках количество ν , $M \cdot 10^{-7}$		
$C_{P(V)}$, $M \cdot 10^{-5}$	$C_{Mo(VI)}$, $M \cdot 10^{-3}$	C_{NH} , $M \cdot 10^{-4}$	НГ	P (V)	Mo (VI)
1.0	4.8	2.8	7.00 ± 0.03	0.98 ± 0.03	12.11 ± 0.05
1.0	1.2	5.6	7.00 ± 0.01	1.02 ± 0.04	12.05 ± 0.05
0.5	4.8	2.8	3.5 ± 0.04	0.52 ± 0.02	6.04 ± 0.07
0.5	1.2	5.6	3.5 ± 0.02	0.49 ± 0.03	5.97 ± 0.08

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что в оптимальных концентрационных условиях реакционной формой МФК с НГ является насыщенная гетерополикислота предельного 12-ого ряда. По нашим представлениям, образование гетерополикислот происходит лишь на основе координационно-насыщенных исходных кислот $H_{12-n}E^nO_6$ независимо от их внутрисферного состава. Состав внутренней координационной сферы представляется на основе одного и того же "остова" – "ядра" с послойным расположением атомов молибдена (VI) [14].

Судя по составу внешней координационной сферы, проявленная основность МФК равна семи, а не трем, как это обычно представляется.

В наших ранних исследованиях, в основе которых также были соответствующие твердофазные реакции МФК с ОК, было установлено, что кристаллический фиолетовый (КФ) [16] и метиловый зеленый (МЗ) [17], а также нейтральный красный (НК) [15] образуют соединения состава ОК:МФК = 7:1, при достаточно низкой кислотности. Оптимальные условия получения этих соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оптимальные условия получения МФК·7ОК в зависимости от природы ОК (n = 6; p = 0.95)

МФК·7ОК	pH при получении МФК·7ОК	$C_{Mo} \cdot 10^3, M$	$C_{OK} \cdot 10^4, M$	$\varepsilon \cdot 10^{-5}$	Литература
МФК·7КФ	1.42÷1.62	0.52	1.1÷2.5	7.2	[13]
МФК·7МЗ	1.48÷1.7	0.52	2.2÷5.1	8.8	[14]
МФК·7НК	0.60÷1.80	1.2÷9.6	1.4÷6.6	3.1	[11]
МФК·7НГ	0.35÷1.15	1.2÷4.8	2.8÷5.6	2.3	–

Полученные результаты легко объясняются на основе новых представлений о химизме образования ГПК в разбавленных растворах, выдвинутых нами ранее [17]. Согласно этим представлениям, 12-МФК является производным "ядра" α -МФК, в которой связанные с "ядром" семь OH^- групп обуславливают основность "ядра" α -МФК, в том числе «сильной», равной пяти, и "слабой", равной двум [18].

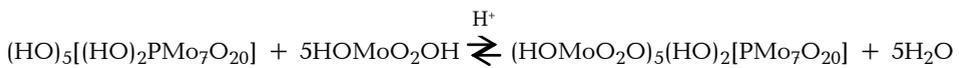
Семиосновная 12-МФК представляется нами как производная α -МФК, в первом внутреннем слое "ядра" которого находятся семь атомов молибдена (VI), связанных с атомом фосфора (V) через атомы кислорода (P-O-Mo) и между собой (Mo-O-Mo) связями. В результате образуется замкнутая жесткая структура, в центре которой находится атом фосфора (V) в октаэдрическом окружении атомов кислорода, и она включает семь шестиатомных циклов. Это обуславливает высокую устойчивость "ядра".

Рост α -МФК от α -7МФК до α -12МФК, вероятнее всего, обуславливается участием пяти OH^- групп с "сильной" основностью в стадийных

реакциях конденсации с одной из двух OH^- групп молибденовой кислоты. При этом образуется второй — внешний слой α -МФК, который может содержать от одного до пяти групп $\text{MoO}_2\text{-OH}$.

Между этими атомами Мо (VI), по-видимому, отсутствуют мостиковые связи Мо-О-Мо в виду их достаточной отдаленности друг от друга. Это и определяет подвижность атомов молибдена второго слоя и наличие химических равновесий между семиосновными α -МФК. Каждая из этих форм α -МФК может стабилизироваться в виде мало растворимого в воде комплексного ассоциата вследствие ее избирательного взаимодействия с ОК.

Как показывают результаты данного исследования, использование нильского голубого приводит к стабилизации α -12-МФК. Образование последней можно выразить следующим суммарным уравнением:



Как видно, у α -12-МФК сохраняется характерная для ее "ядра" семиосновность как сумма "сильной" и "слабой" основностей, равных 5 и 2, соответственно. В реакции с НГ реализуются все единицы основности α -12-МФК, чему способствует, по-видимому, образование в результате реакции весьма мало растворимого в воде комплексного ассоциата.

ՆԻՄՆԱՅԻՆ ՆԵՐԿԱՆՅՈՒԹ՝ ՆԵՂՈՍՅԱՆ ԿԱՊՈՒՅՑԻ ԵՎ ՄՈՒԻԲՐՈՓՈՍՖՈՐԱԿԱՆ ՆԵՏԵՐՈՂՈՒԹՎԻ ՓՈԽԱԶԳԻՅՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Բ. ՆԱՅՐԻՅԱՆ, Լ. Ա. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Ն. Ա. ՕՎԱՆՅԱՆ և Լ. Ս. ԲԱՂՎԱՍԱՐՅԱՆ

Հաստատվել է, որ նեղոյան կապույտ (R) հիմնային ներկանյութը ընտրողաբար փոխազդում է ջրային լուծույթներում հավասարակշռության մեջ գտնվող տարբեր, ըստ մոլիբդենի շարքերի, մոլիբդոֆոսֆորական հետերոպոլիթիթոններից (ՄՖՀԹ) 12-րդ շարքի ՄՖՀԹ-ի հետ, առաջացնելով ջրում քիչ լուծվող կոմպլեքսային ասոցիատ, որում R-ի ասոցված կատիոնների թիվը 7 է:

Կոմպլեքսային ասոցիատի առաջացման թիվության օպտիմալ միջակայքը կախված լուծույթի մեջ է գտնվում մոլիբդատի կոնցենտրացիայից. pH 0.35÷0.75 երբ $C_{\text{Mo(VI)}} = 4.8 \cdot 10^{-3} M$, և pH 0.85÷1.15 երբ $C_{\text{Mo(VI)}} = 1.2 \cdot 10^{-3} M$:

Իզոմոլյար սերիաների և պինդ ֆազերի քիմիական անալիզի մեթոդներով ցույց է տրվել, որ նշված պայմաններում առաջանում է $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}] \cdot 7R$ բաղադրությունը կոմպլեքսային ասոցիատ: Նույն բաղադրությունն է ստացվում նաև կոմպլեքսային միացություն և նեղոյան կապույտի մարման մոլյար գործակիցների հարաբերության արդյունքում՝ $\varepsilon_{\text{M}_2\text{O}_6/\varepsilon_R} = 2.3 \cdot 10^5 / 3.2 \cdot 10^4 = 7$:

Հետևաբար 12-ՄՖՀԹ հիմնայնությունը հավասար է յոթի: Ռեակցիայի զգայունությունը բարձր է ($\varepsilon = 2.3 \cdot 10^5$ լ մոլ⁻¹ սմ⁻¹):

ON THE MECHANISM OF THE REACTION OF MOLYBDOPHOSPHORIC HETEROPOLY ACID WITH BASIC DYE NILE BLUE

E. Kh. HAYRIYAN, L. A. MIRZOYAN, N. A. OHANYAN and L. S. BAGHDASARYAN

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10, d. 2, Argutyun Str., Yerevan, 0051, Armenia
Fax: (374 10) 231275, E-mail: mirferd@rambler.ru

It is established that from molybdophosphoric heteropoly acid (MPA) of different molybdenum rows being in chemical balance in water solution nile blue basic dye (NB) selectively reacts with 12-MPA forming a complex associate slightly soluble in water and soluble in acetone.

It has been shown that optimal acidity of the reaction depends on concentration of used Mo (VI) and with increase of concentration of Mo (VI) the range of optimal acidity decreases (pH $0.35 \div 0.75$ if $C_{\text{Mo(VI)}} = 4.8 \cdot 10^{-3} M$, pH $0.85 \div 1.15$ if $C_{\text{Mo(VI)}} = 1.2 \cdot 10^{-3} M$). In these conditions optimal concentration of nile blue is generally constant ($2.6 \cdot 10^{-4} M \div 5.6 \cdot 10^{-4} M$). Sensitivity of the reaction is high ($\epsilon = 2.3 \cdot 10^5 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Using method of isomolar series, composition of originated system was determined according to the relation $\epsilon_{\text{MPA:NB}}/\epsilon_{\text{NB}}$. The composition of complex associate was determined in the solid state consisting of the nile blue, P (V) and Mo (VI). Originated complex-associate was shown to have seven associated NB cations with MPA taken from the 12th range of molybdenum $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]7\text{NB}$ and more precisely, it has the formula $(\text{HO})_5(\text{HO})_2[\text{PMo}_{10}\text{O}_{35}]$. In the presence of seven OH-groups seven-sided α -MPA connected with nucleus was formed, where 5 sides were connected strongly and 2 sides were connected weakly. We suggest that this form presents a transferred form of α -MPA having a nucleus. Formation of the second layer in the α -MPA molecule can be stipulated by condensation reaction of five OH⁻ groups (having strong basicity with one of two OH⁻ groups of molybdenic acid). The structure of seven-sided 12-MPA consists of α -MPA and contains two layers: the first internal layer consists of seven atoms of Mo (VI).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Bajuk-Bogdanovic D., Holclajmer-Antunovic I., Todorovic M., B. Миос U., Zakrzewska J.* // J. Serb. Chem. Soc., 2008, v. 73 (2), p. 197.
- [2] *Wang S.M., Yuan Y., Wang Q.S.* // Journal of Molecular Structure, 2011, v.994 (1-3), p. 82.
- [3] *Dermeche L., Thouvenot R., Hocine S., Rabia C.* // Inorganica Chimica Acta, 2009, v.362 (11), p. 3896.
- [4] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Каранетян З.А.* // Арм. хим. ж., 1977, т.30, №1, с.25.
- [5] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Каранетян З.А.* // Арм. хим. ж., 1978, т.31, №2-3, с. 152.
- [6] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Каранетян З.А.* // Арм. хим. ж., 1980, т.33, №5, с.362.
- [7] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Мушегян Л.Г., Каранетян З.А., Саркисян Л.Г.* // Арм. хим. ж., 1980, т.33, №4, с. 295.
- [8] *Мирзоян Ф.В., Саркисян Н.П., Тараян В.М.* // ЖАХ, 1986, т.41, №9, с. 1601.
- [9] *Мирзоян Ф.В., Саркисян Н.П.* // Арм. хим. ж., 1989, т.42, №2, с. 92.
- [10] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А.* // Укр. хим. ж., 1980, т.46, №9, с. 995.
- [11] *Бабко А.К., Шкаравский Ю.Ф., Кумик В.И.* // ЖАХ, 1966, т. 21, №2, с. 196.

- [12] Гиллебранд В.Ф., Лендел Т.Э., Брайт Т.А., Гофман Д.Н. Практическое руководство по неорганическому анализу. М., Госхимиздат, 1960, ч. III, с. 861.
- [13] Зайчикова Л.Б. // Зав. лаб., 1949, т. 15, №9, с. 1025.
- [14] Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Карапетян А.А., Вардапетян С.М. / Сб. докладов Международного семинара "Конверсионный потенциал Армении и программы МНТЦ", Ереван, 2000, ч. I, с. 317.
- [15] Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Мирзоян Л.А., Карапетян А.А., Оганян Н.А., Оганесян Л.М. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №3, с. 44.
- [16] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А. // Арм. хим. ж., 1978, т.31, №8, с. 597.
- [17] Mirzoyan F.V. / Collection materials of International polyoxometalate symposium, Jacobs University, Bremen, Germany, 28 July – 1 August 2009
- [18] Мирзоян Ф.В., Карапетян А.А., Оганян Н.А., Багдасарян Л.С. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4 с. 484.

**СОРБЦИЯ ИОНОВ СВИНЦА И КАДМИЯ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ
КОМПОЗИЦИОННЫМИ СОРБЕНТАМИ**

**М. А. СИРАКАНЯН, Г. Ը. ВАРДЕРЕСЯՆ, С. Ю. КОТИКЯՆ,
А. Т. ТОРОСЯՆ и Н. К. ГАСПАРЯՆ**

Государственный инженерный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул. Теряна, 105
E-mail: analitik40@mail.ru

Поступило 12 XII 2013

Получены композиционные сорбенты путем модифицирования вспученного перлита бентонитом Иджеванского (МСИ) и глауконитом Гарнийского (МСГ) месторождений РА. Обсуждены закономерности сорбции ионов свинца и кадмия данными сорбентами в статических условиях. Подробно исследовано влияние pH среды на адсорбционное равновесие в системе металл–раствор. Показано, что, меняя кислотность среды, можно добиться селективного извлечения ионов кадмия и свинца из водных растворов. Вычислены коэффициенты распределения этих ионов между твердой и жидкой фазами. Установлено, что синтезированные композиционные материалы являются перспективными сорбентами для извлечения из минерализованных водных растворов металлов кадмия и свинца.

Рис.2, библиографических ссылок 10.

Несовершенство технологий обработки промышленных сточных вод привело к тому, что вместе с ними в водоемы попадает огромное количество неорганических экотоксикантов различных солей тяжелых металлов. Особое место среди тяжелых металлов занимают ионы меди (II), свинца (II), кадмия (II) и цинка (II).

Во многих отраслях промышленности для удаления соединений тяжелых металлов из сточных вод наиболее распространены реагентные методы очистки, сущность которых заключается в переводе растворимых в воде веществ в нерастворимые при добавлении различных реагентов с последующим отделением их от воды в виде осадка [1-3]. Несмотря на эффективность реагентных методов в настоящее время одним из наиболее распространенных способов извлечения ионов тяжелых металлов является их сорбция на неорганических материалах при-

родного происхождения. В литературе представлены результаты изучения ионообменных свойств различных минералов. Высокие сорбционные свойства ряда природных минералов (глины, известняки, цеолиты, бентониты и др.), дешевизна и широкая распространенность в природе делают их экономически целесообразным материалом для использования в системе очистки различного типа вод [4-8].

Однако недостатками сорбционного метода очистки сточных вод глинами от ионорастворимых веществ являются дополнительные технологические операции, связанные с отделением, обезвоживанием и переработкой осадков. Поэтому для применения глинистых материалов в процессе очистки их предварительно подвергают термической обработке или гранулированию с высокомолекулярными соединениями [9-10]. Одним из путей решения проблемы повышения эффективности процесса очистки является также изготовление и применение композиционных материалов на основе природных минералов.

Целью данной работы являются сравнительные исследования сорбции ионов кадмия и свинца композиционными сорбентами, полученными модификацией вспученного перлита (ВП) бентонитами Иджеванского и глауконитом Гарнийского месторождений РА.

Экспериментальная часть

Модифицирование осуществлялось нанесением глин из водной суспензии на поверхность ВП (плотность 110-140 кг/м³). После выпаривания воды полученные модифицированные образцы подвергались дальнейшей термообработке в муфельной печи. Выявленная оптимальная температура термообработки – 500°C, экспозиция – 5 ч.

Первоначально исследовалась зависимость количества зафиксированных глин как от их фракционного состава (40-80; 80-125; 125-160 мкм) и концентрации водных суспензий глин, так и фракционного состава ВП (5-7; 7-15 мм). Экспериментальные данные показали, что с увеличением концентрации модификатора увеличивается зафиксированное количество глины. Показано также, что с увеличением размера зерен ВП оно уменьшается, а при концентрации модификатора больше 0.5% модифицированные образцы становятся механически неустойчивыми. Дальнейшие исследования проводились на сорбентах, модифицированных 0.3% суспензией с фракционным составом ВП 5-7 мм.

Процесс сорбции ионов кадмия и свинца изучали в статических условиях водных растворов солей кадмия и свинца при перемешивании до установления сорбционного равновесия. Кинетику сорбции исследовали путем отбора и анализа ограниченного объема растворов в установленном интервале времени. В каждую колбу, содержащую 1.0 г сорбента, заливали по 100 мл водных растворов кадмия (II) и свинца (II),

выдерживали от 30 мин до 10 ч. Через определенные промежутки времени растворы отделяли от сорбента фильтрованием и определяли в них концентрацию ионов кадмия и свинца в заданный момент времени методом инверсионной полярографии полярографом "ЭКОТЕСТ – ВА"

По полученным результатам анализов рассчитывали значения коэффициентов распределения (K_d , $мл/г$) ионов Cd (II), Pb (II) и статические емкости (A , $мг/г$) сорбентов по формулам:

$$K_d = \left(\frac{c_0 - c_p}{c_p} \right) \cdot \frac{V}{m}; \quad A = (c_0 - c_p) \cdot \frac{V}{m},$$

где c_0 и c_p – исходные и равновесные концентрации ионов металлов, $ммоль/дм^3$; V – объем водной фазы $дм^3$; m – навеска сорбента, $г$.

Результаты и их обсуждение

Одним из основных факторов, влияющих на сорбцию ионов металлов из раствора, является кислотность среды, т.к. в зависимости от значений pH образуются различные соединения или комплексы металлов в растворе, которые по-разному взаимодействуют с поверхностью сорбента.

Изучено влияние pH раствора на адсорбционное равновесие в системе раствор – сорбент. Значение pH растворов варьировали от 3 до 11, концентрацию ионов металлов кадмия и свинца – от 5.0 до 15.0 $мг/л$ (рис. 1).

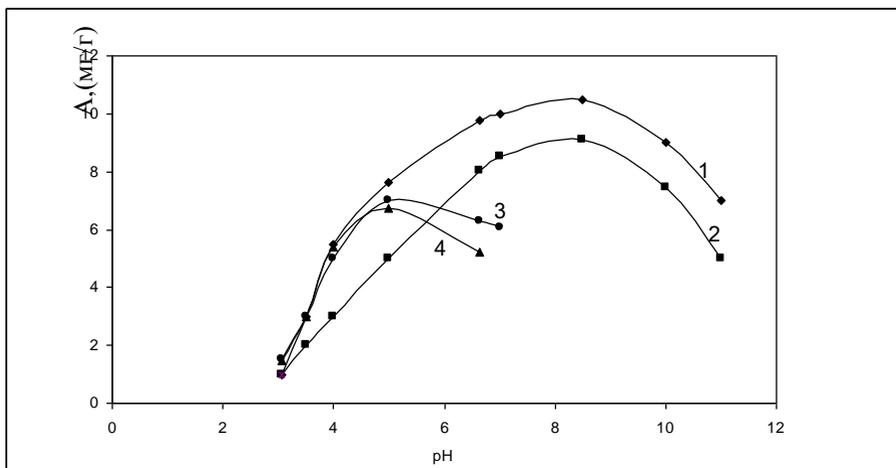


Рис.1. Зависимость сорбционной емкости по отношению к ионам металлов от pH при 20°C: 1–Pb (II) на МСГ; 2–Pb (II) на МСИ; 3– Cd (II) на МСГ; 4–Cd (II) на МСИ.

На основании полученных данных показано, что сорбенты МСИ и МСГ имеют максимальную сорбционную емкость при $pH = 4.0...5.0$ для ионов кадмия и $pH = 8.0...9.0$ для ионов свинца.

Полученные оптимальные условия сорбции можно объяснить кислотно-основными свойствами ионов с электрохимической точки зрения. Ионы Cd^{2+} образуют только катионные соединения, т.е. обладают основными свойствами. Амфотерные катионы Pb^{2+} образуют как катионные, так и анионные соединения. Максимальную емкость сорбента для ионов свинца в щелочной среде можно объяснить образованием гидроксокомплекса $[\text{Pb}(\text{OH})_6]^{4-}$ и полимерных ионов с 3, 4 и 6 атомами свинца.

Изучена кинетика процесса сорбции ионов кадмия и свинца модифицированными сорбентами. Время установления сорбционного равновесия для ионов кадмия составляет 10 ч на сорбенте МСИ и 8 ч на сорбенте МСГ. Для ионов свинца время установления сорбционного равновесия составляло 8 ч на сорбенте МСИ и 6 ч на сорбенте МСГ.

Для определения параметров, характеризующих сорбционные емкости сорбентов при установленных оптимальных значениях рН методом разных концентраций, получены изотермы сорбций ионов $\text{Pb}(\text{II})$ и $\text{Cd}(\text{II})$ из водных растворов солей. Концентрация ионов металлов менялась от 2.0 до 40 мг/л (рис. 2).

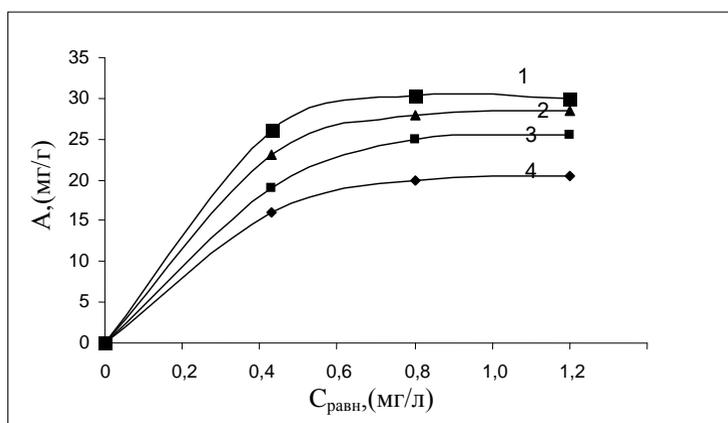


Рис. 2. Изотермы сорбции ионов металлов на разных сорбентах при 20°C : 1– $\text{Pb}(\text{II})$ на МСГ; 2– $\text{Pb}(\text{II})$ на МСИ; 3– $\text{Cd}(\text{II})$ на МСГ; 4– $\text{Cd}(\text{II})$ на МСИ.

Кривые на рис. 2 свидетельствуют о двух стадиях сорбции: первая – стадия адсорбции, вторая – стадия диффузии. На всех изотермах отмечаются резкий подъем в области малых концентраций ионов металлов и предел насыщения, который позволяет оценить статическую емкость сорбентов в выбранных условиях. Статическая емкость (A , мг/г) на сорбенте МСГ для $\text{Cd}(\text{II})$ составляла 25, а для $\text{Pb}(\text{II})$ – 30 мг/г. На сорбенте МСИ для $\text{Cd}(\text{II})$ – 18.0, для $\text{Pb}(\text{II})$ – 27.0 мг/г.

Вычислены коэффициенты распределения $\text{Cd}(\text{II})$ и $\text{Pb}(\text{II})$ между твердой и жидкой фазами. Для сорбента МСГ коэффициенты распределения ионов $\text{Cd}(\text{II})$ составляют $2.6 \cdot 10^3$; для ионов $\text{Pb}(\text{II})$ – $3.6 \cdot 10^3$ мг/г; для

сорбента МСИ для ионов Cd(II) — $2.3 \cdot 10^3$, а для ионов Pb(II) — $2.8 \cdot 10^3$ мл/г.

Как видно из полученных результатов, высокие значения коэффициентов распределения свидетельствуют об эффективности сорбционного извлечения Cd(II) и Pb(II) из растворов.

Для изучения селективности сорбции ионов металлов и их взаимного влияния был исследован процесс сорбции в статических условиях при совместном присутствии. Исследования проводили на модельных растворах, состоящих из смеси Cd(II) и Pb(II) с концентрацией 10 мг/л, в кислой и слабощелочной среде при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$. В качестве меры избирательности сорбции определяли коэффициенты распределения при конкретном соотношении компонентов. Как показали исследования, совместное присутствие ионов металлов оказывает существенное влияние на процесс сорбции. Экспериментальные данные показали, что в кислой среде наблюдается селективная сорбция ионов кадмия, а в щелочной среде — ионов свинца.

Изучены сорбционные свойства ионов кадмия и свинца по отношению к синтезированным сорбентам в водных растворах в присутствии катионов Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и хлорид-иона в массовом соотношении $\text{Na}^+:\text{Ca}^{2+}:\text{Mg}^{2+}:\text{Cl}^- = 1:5:5:15$. В результате проведенных опытов было установлено, что в пределах изменения содержания до 0.4 г/л степень извлечения Cd(II) и Pb(II) этими сорбентами практически не изменялась. Однако при изменении концентрации солевого фона до 1.5 г/л степень извлечения этих катионов уменьшалась в среднем от 10 до 15%.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что при использовании композиционных сорбентов МСГ и МСИ, меняя кислотность раствора, можно добиться селективного извлечения ионов кадмия и свинца из их смеси. Таким образом, синтезированные композиционные материалы можно рассматривать как достаточно перспективные для решения проблемы извлечения из минерализованных вод ионов Cd(II) и Pb(II).

ԿԱԴՄԻՈՒՄԻ ԵՎ ԿԱԴԱՐԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ՍՈՐԲՈՒՄԸ ԶՐԱՅԻՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՆԵՐԻՑ ԿՈՄՊՈԶԻՏՍԱՅԻՆ ՍՈՐԲԵՆՏՆԵՐՈՎ

Մ. Ա. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ, Գ. Յ. ՎԱՐԴԵՐԵՍՅԱՆ,

Ս. Յու.ԿՈՏԻԿՅԱՆ, Ա. Թ. ԹՈՐՈՍՅԱՆ և Ն. Կ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են Cd(II) և Pb(II) իոնների սորբման գործընթացի ֆիզիկաքիմիական օրինաչափությունները՝ մոդիֆիկացնելով փրեյրած պեոլիտը ՀՀ Իջևանի բենտոնիտով և Գառնիի գլաուկոնիտով: Ցույց է տրվել, որ, փոփոխելով միջավայրի թթվայնությունը, կարելի է հասնել կադմիումի և կապարի իոնների ընտրողական կորզմանը ջրային լուծույթներից: Հաստատվել է, որ սինթեզված կոմպոզիտային նյութերը հեռանկարային սորբենտներ են հանքայնացված ջրային լուծույթներից կադմիումի և կապարի իոնների կորզման համար:

THE SORPTION OF CADMIUM AND PLUMBUM IONS FROM AQUEOUS SOLUTIONS BY COMPOSITE SORBENTS

M. A. SIRAKANYAN, G. Ts. VARDERESYAN, S. Yu. KOTIKYAN,
A. T. TOROSYAN and N. K. GASPARYAN

State Engineering University of Armenia (Polytechnic)
105, Teryan Str; Yerevan, 0009, Armenia
E-mail: analitik40@mail.ru

The composite sorbents by modifying of sintered pearlite with bentonite from Idjevan minefield and glauconite from Garni minefield of RA are obtained. The regularities of the sorption of lead and cadmium ions by these sorbents under static conditions are discussed. The effect of environment pH on the adsorption equilibrium in the metal-solution systems is studied in detail. It was shown that variation of environment pH can bring to selective extraction of Cd and Pb ions from aqueous solution. The coefficients of the distribution of these ions between the solid and liquid phases are calculated. It was established that these composite materials are prospective sorbents for extraction of Cd and Pb ions from mineral aqueous solutions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Тарасевич Ю.И.* // Химия и технология воды, 1981, т. 20, с. 60.
- [2] *Свиридов А.В., Ганебных Е.В., Елизаров В.А.* Экология и промышленность России. М., 2009, с. 28.
- [3] *Алексеев Е.В.* Физико-химическая очистка сточных вод. М., Изд. Ассоциации строительных вузов, 2007, с. 247.
- [4] *Смирнов А.Д.* Сорбционная очистка воды. М., Химия, 1982, с. 168.
- [5] *Тарасевич Ю.И., Овчаренко Ф.Д.* Адсорбция на глинистых материалах. Киев, Наукова думка, 1975, с. 325.
- [6] *Вигродович В.И., Цыганкова Л.Е., Николенко Д.В., Протасов А.С.* // Сорбционные и хроматографические процессы, 2013, т. 13, вып. 4, с. 442.
- [7] *Гимаева А.Р., Валинурова Э.Р., Игдавлетова Д.К., Кудаилова Ф.Х.* // Сорбционные и хроматографические процессы, 2011, т. 11, №3, с. 350.
- [8] *Вигродович В.И., Богданов В.П., Цыганкова Л.Е., Николенко Д.В.* // Сорбционные и хроматографические процессы, 2011, т.11, №6, с. 913.
- [9] *Алиева А.Ф., Бариева Э.Р.* Повышение эффективности очистки поверхностных сточных вод. / Сборник научных трудов SWorld по материалам международной научно-практической конференции, 2013, т. 43, №1, с. 56.
- [10] *Тайгунова Г.Р., Бариева Э.Р., Серазева Е.В.* Усовершенствование системы очистки сточных вод. / Сборник научных трудов SWorld по материалам международной научно-практической конференции, 2013, т. 37, №1, с. 28.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

THE CONSTRUCTION AND STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 2-AMINOPROPIONIC ACIDS

S. A. DADAYAN^{a*}, N. Yu. GRIGORYAN^b, A. S. DADAYAN^a, A. S. POGHOSYAN^a,
A. S. SAGHYAN^a and A. A. HAMBARDZUMYAN^a

^aThe Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

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

^bThe Scientific Research Center of Artsakh

10, Tigran Metz Str., Stepanakert, 02, Artsakh

Fax: (047)94-90-93 E-mail: artshakh@rambler.ru

The nature of the interaction of (S)-2-aminopropionic acid and its 2-methyl substituted derivatives containing benzoyl or 4-benzoylphenyl substituent in position 3 and (S)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid with the voltage gated bacterial sodium channel 3rw0 (*Arcobacter butzleri*) was studied by DOCKING analysis. Binding energies (ΔG_0) with sodium channel were determined for all acids and it was shown that the derivatives of (S)-2-methyl-2-amino- and (S)-2-aminopropionic acids bound most effectively to 4-benzoylphenyl substituent in position 3.

Then, a method for the asymmetric synthesis of three new derivatives of aminopropionic acid - (S)-2-amino-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid ($ee=95.09\%$, $t = 25 \text{ min}$), (S)-2-amino-3-(benzoyl)propionic acid ($ee = 94.16\%$, $t = 27 \text{ min}$) and (S)-2-methyl-2-amino-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid ($ee = 96.24\%$, $t = 70 \text{ min}$) was developed under base catalysis through C-alkylation of Ni^{II}-complexes of Schiff bases of glycine and alanine with chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)aminobenzophenone by benzoylbromomethane or 4-benzoylphenylbromomethane.

Fig. 3, tables 2, ref. 16.

Introduction. Studies of recent years have shown that the rapid development of production technology for chiral molecules opens vast prospects in pharmaceutical chemistry. The research is mainly directed to revealing reliable therapeutic effects of certain enantiomers and production of novel, less dangerous but effective drugs [1]. They can become an important resource for the advancement of chiroselective drugs in medical therapy [2,3]. It was established that the derivatives of propionic acid containing 3-benzoylphenyl substituents in position 2 showed strong analgesic action [2-5].

Table 1

**Interaction energy and dissociation constants of synthesized and planned ligands
with the voltage gated sodium channel 3rw0 of *Arcobacter butzleri***

Ligand		pdb_3rw0	
		ΔG_o , kcal/mol	K_D , mM
AA1	(S)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid	-9.2	0.00018
AA2	(R)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid	-9.4	0.00013
AA3	(S)-3-(4-benzoylphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.6	0.00050
AA4	(R)- 3-(4-benzoylphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA5	(S)- 3-(4-benzoylphenyl)-2-aminopropanoic acid	-8.3	0.00082
AA6	(S)- 3-(4-benzoyl)-2-aminopropanoic acid	-6.1	0.03378
AA7	(S)- 3-(4-benzoyl-2-hydroxyphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.7	0.00227
AA8	(S)-3-(4-benzoyl-3-hydroxyphenyl)- 2-amino -2-methylpropanoic acid	-7.9	0.00162
AA9	(S)- 3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)phenyl]- 2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.5	0.00059
AA10	(S)- 3-[4-(3'-hydroxybenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.7	0.00042
AA11	(S)- 3-[4-(4'-hydroxybenzoyl)phenyl]- 2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.1	0.00116
AA12	(S)-3-[4-(2',4'-dihydroxybenzoyl)phenyl]-2-amino -2-methylpropanoic acid	-7.8	0.00192
AA13	(S)-3-[4-(3',4'-dihydroxybenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.9	0.00162
AA14	(S)-3-[4-(4'-hydroxybenzoyl)-2,5-dihydroxyphenyl]-2-amino 2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318
AA15	(S)-3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)-2-hydroxyphenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA16	(S)-3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)-3-hydroxy phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA17	(S)-3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)-2,5-dihydroxy phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.1	0.00116
AA18	(S)-3-[4-(2',4'-dihydroxybenzoyl)-2,5-dihydroxyphenyl]-2-amino-2-methylpropanoic ac.	-7.5	0.00318

Continuation of Table 1

AA19	(S)- 3-(4-benzoyl-2-nitrophenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.7	0.00042
AA20	(S)-3-(4-benzoyl-3-nitrophenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318
AA21	(S)- 3-[4-(2'-nitrobenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.9	0.00162
AA22	(S)- 3-[4-(3'-nitrobenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.6	0.00050
AA23	(S)- 3-[4-(4'-nitrobenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.9	0.00030
AA24	(S)-3-[4-(4'-nitrobenzoyl)- 2-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA25	(S)-3-[4-(4'-nitrobenzoyl)-4-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA26	(S)-3-[4-(4'-nitrobenzoyl)-2,5-dinitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-9.6	0.00009
AA27	(S)-3-[4-(2'-nitrobenzoyl)-2-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.8	0.00192
AA28	(S)-3-[4-(2'-nitrobenzoyl)-3-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318
AA29	(S)-3-[4-(2'-nitrobenzoyl)-2,5-dinitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.1	0.00625
AA30	(S)-3-[4-(2',4'-dinitrobenzoyl)-2,5-dinitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318

In particular, anesthetic drug "Deksalgine" widely used in treatment contains (*S*)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid as an active aglycon. The drug intensively reduces pain, enables to avoid side effects and undesirable metabolic processes, less toxic than the similar drug used in medical practice "Ketonal" containing racemic (*S,R*)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid.

In search for novel, more efficient nonsteroid aglycons of analgesics we have conducted computer modeling using voltage gated sodium channel 3rw0 of *Arcobacter butzleri* bacteria as a target. As of today it is the most successful model for the screening of analgesics [6-8]. This allowed to estimate the energy and topology of possible interaction between the prospective ligand and the receptor under study.

Results and discussion

DOCKING analysis and design. DOCKING investigations were carried out in more than 30 hypothetic derivatives of 2-aminopropionic acid and its 2-methyl substituted analogs containing benzoyl and 4-benzoylphenyl substituents in position 3 and (*S*)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid, which is a main active ingredient of the known "Deksalgine" drug. ΔG_0 and dissociation constants of interaction of studied ligands with voltage gated sodium channel 3rw0 of *Arcobacter butzleri* were determined for all cases.

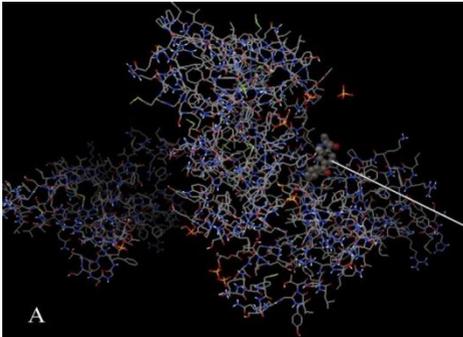
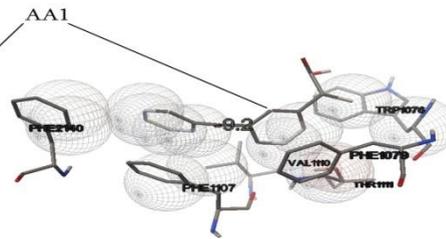
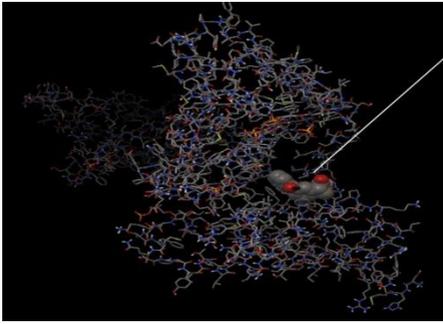
Amino acids AA26, AA23, AA19, AA1(known analog), AA2 [analog with (*R*)-absolute configuration], AA3 and AA5 (Table 1) were revealed to relatively efficiently bind to receptor 3rw0 *Arcobacter butzleri*. It turned out that in transition from 3-(4-benzoylphenyl)substituted derivatives of 2-aminopropionic acid (Table 1, AA3 and AA5) to 3-benzoyl substituted derivatives (AA6), pronounced reduction in ΔG_0 value was observed (Table 1). This indirectly confirms that the enhanced analgesic properties of these compounds are stipulated exactly by the presence of benzoylphenyl substituent in position 2 or 3.

Then the interaction of the model (AA1), synthesized (AA3) and hypothetic (AA26) amino acids with the sodium channel 3rw0 *Arcobacter butzleri* was studied (Fig. 1-3, Table 2).

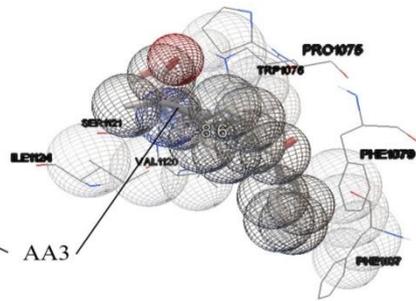
Fig. 1. The interaction of AA1 with the sodium channel 3rw0 *Arcobacter butzleri*: A – interaction of ligand with sodium channel; B – the way of interaction

Fig. 2. Interaction of AA3 with sodium channel 3rw0 *Arcobacter butzleri*: A – interaction of ligand with sodium channel; B – the way of interaction.

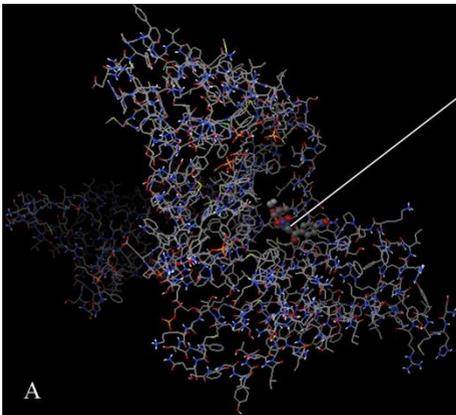
Fig. 3. Interaction of AA26 with sodium channel 3rw0 *Arcobacter butzleri*: A – interaction of ligand with sodium channel; B – the way of interaction.



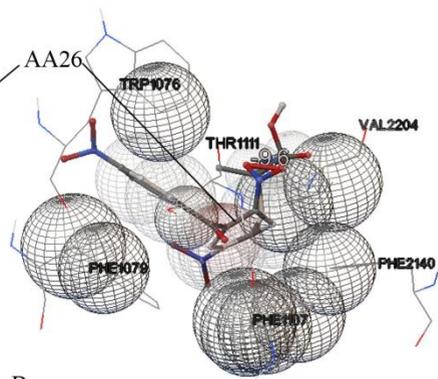
A



B



A



B

Table 2

Interaction of ligands with sodium channel 3rw0 *Arcobacter butzleri*

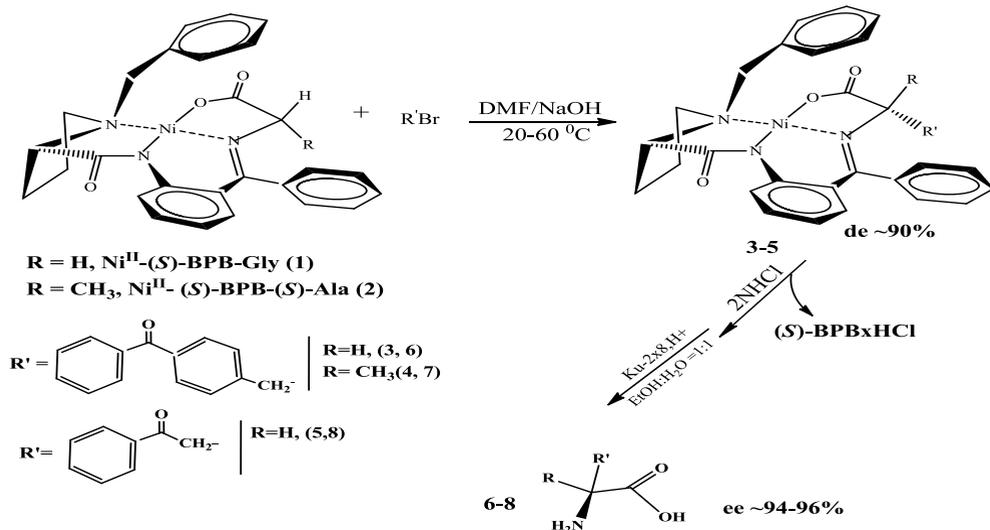
AA1	AA2	AA3	AA4	AA26
	Pro1075	Pro1075	Pro1075	
Trp1076	Trp1076	Trp1076	Trp1076	Trp1076
Phe1079	Phe1079	Phe1079	Phe1079	Phe1079
Phe1107	Phe1107	Phe1107	Phe1107	Phe1107
Val1110	Val1110			
Val1120	Thr1111			Thr1111
Thr1111	Val1120	Val1120	Val1120	
		Ser1121		
		Ile1124	Ile1124	
				Val2004
	Leu2136			
	Phe2140			Phe2140
Phe2140				
				Val2204

Based on the obtained data (Fig.1-3 and Tables 1 and 2) it can be stated that the interaction of both synthesized amino acids (AA3, AA4) and the known propionic acids [(AA1 and AA2 (analog with *R*)-configuration)] with sodium channel 3rw0 *Arcobacter butzleri* occurs practically with identical plots of the ligand. Hence, it can be assumed that the synthesized amino acids AA3 and AA4 can also exhibit analgesic properties.

Synthesis of amino acids. This work reports on the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched derivatives of α -aminopropionic acid (ee>94%), containing benzoyl or 4-benzoylphenyl substituent in position 3. As the initial chiral amino acid synthon for C-alkylation, Ni^{II}-complexes of Schiff base of glycine and alanine with chiral auxiliary (*S*)-BPB were selected that were synthesized by the earlier developed method [9].

Alkylation of glycine (1) and alanine (2) complexes was carried out in DMF in the presence of finely ground NaOH in an argon atmosphere at room temperature. As alkylating agents benzoyl- and 4-benzoylphenylbromomethane synthesized by the known procedure [10] were used. The reaction progress was monitored by TLC [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] following the disappearance of traces of initial complexes **1** or **2** (after 25, 27 and 70 *min*, respectively) and establishment of the thermodynamic equilibrium between the (*S,S*)- and (*S,R*)-diastereomers of alkylation products **3-5** with overwhelming predominance of the (*S,S*)-diastereomers (with less R_f value). As a result it became possible to synthesize enantiomerically enriched derivatives of α -aminopropionic acid (**6-7**), containing benzoyl or 4-benzoylphenyl substituent (**8**) in position 3 (Scheme).

Scheme



The major (*S,S*)-diastereomers of alkylation products **3-5** were isolated by the method of preparative TLC [SiO_2 , 20×30 cm, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] and characterized by physico-chemical methods of analysis. Absolute configuration of α -carbon atom of the amino acid moiety of major diastereomeric complexes **3-5** were determined by the sign of optical rotation at 589 nm wavelength as it was previously done for the similarly constructed complexes of other amino acids [11-14]. The positive value of the optical rotation of major diastereoisomeric complexes **3-5** indicates their (*S,S*)-absolute configuration.

The diastereomeric excess (*de*) of the major diastereomeric complexes of the alkylation products was determined by ^1H NMR method by the ratio of signal integrals of methylene protons of *N*-benzyl group of BPB moiety (*de* ~ 90%).

The target optically active amino acids **6-8** were isolated from a diastereomeric mixture of alkylation products **3-5** by the standard procedure [9] and crystallized from a mixture of $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). The structures and absolute configuration of the synthesized amino acids **6-8** were established by spectral methods of analysis. The enantiomeric purity of synthesized amino acids – (*S*)-2-amino-3-(4-benzoylphenyl) propionic acid (*ee* = 95.09%) (**6**), (*S*)-2-methyl-2-amino-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid (*ee* = 96.24%) (**7**) and (*S*)-2-amino-3-(4-benzoyl)propionic acid (*ee* = 94.16%) (**8**) was determined by HPLC.

Conclusion. Undoubtedly, the synthesized new 3-(4-benzoylphenyl)- and 3-benzoyl substituted derivatives of 2-aminopropionic acid (**6-8**) may be recommended as potentially active nonsteroid aglycons for the use in the composition of analgesics.

Experimental part. DOCKING analysis was carried out by AutoDock vina program [15]. ^1H NMR spectra were recorded on “Varian Mercury 300 VX”. The optical

rotation was measured on "Perkin Elmer-341" polarimeter. The amino acids and other reagents used in this work were purchased from "Aldrich" and "Reachim" Firms. The enantiomeric purity of amino acids was determined by HPLC method using chiral phase of the Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6,0 *mkm*, 4,0×250 *mm* type [16]. Elemental analysis was carried out on elemental CNS-O analyzer "Euro EA3000".

The initial complexes Ni^{II}-(*S*)-BPB-Gly (**1**) and Ni^{II}-(*S*)-BPB-(*S*)-Ala (**2**) were synthesized according to [9].

General method for alkylation of complexes 1 and 2. To 14.94 g (0.03 mol) of complex **1** or 15.36 g (0.03 mol) of complex **2** in 30 ml DMF at room temperature and with stirring were added 1.8 g (0.045 mol) of NaOH and 12.20 g (0.045 mol) of 4-benzoylphenylbromomethane or 8.96 g (0.045 mol) of 4-benzoylbromomethane or 3.6 g (0.09 mol) of NaOH and 24.4 g (0.09 mol) of 4-benzoylphenylbromomethane. The reaction progress was monitored by TLC [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] following the disappearance of traces of initial complexes **1** or **2** and establishment of the thermodynamic equilibrium between the diastereoisomers of complexes **3-5**. After completion of the reactions, the mixture was neutralized by an aqueous solution of AcOH, water was added (60 ml) and the alkylation products **3-5** were extracted with chloroform (3×50 ml). Chloroform extracts were concentrated under vacuum. A small part of major (*S,S*)-diastereomers of complexes **3-5** was chromatographed [SiO₂, 3×30 *cm*, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] and their structures and absolute configuration were investigated by spectral methods of analysis.

(*S*)-([2-[1-(Benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide]phenyl]phenylmethylene)-(*S*)-3-(4-Benzoyl-phenyl)alaninato-N,N',N'', O}-nickel (**II**) **3**. Yield: 72.0%. Calcd. for C₄₁H₃₅N₃O₄Ni (M= 692.44): C 71.11; H 5.09; N 6.07. Found: C 71.44; H 4.92; N 6.23. Mp 122-124 °C. [α]_D²⁰ = +1102.24° (c 0.04, MeOH). ¹H NMR δ : 1.73 (1H, m, γ -H_a Pro); 1.96 (1H, m, δ -H_a Pro); 2.27-2.50 (3H, m, 2 β -H and γ -H_b Pro); 2.95 (1H, dd, ²J=13.5, ³J= 6.0, CH₂CH) and 3.13 (1H, dd, ²J=16.5, ³J= 4.3, CH₂CH); 3.14 (1H, m, δ -H_b Pro); 3.29 (1H, t, ³J=8.3, α -H Pro); 3.45 (1H, d, J₂= 12.6, CH₂Ph) and 4.28 (1H, d, J₂= 12.6, CH₂Ph); 4.29 (1H, dd, ³J=6.0, ³J= 4.3, CHCH₂); 6.62-6.68 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 6.93 (1H, br.d, J = 7.5, H-2 C₆H₅); 7.10-7.17 (2H, m, Ar); 7.24-7.34 (5H, m, Ar); 7.43-7.49 (3H, m, Ar); 7.53-7.61 (3H, m, Ar); 7.76-7.86 (4H, m, Ar); 7.98-8.02 (2H, m, Ar); 8.23 (1H, d, J = 8.6, Ar).

(*S*)-([2-[1-(Benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide]phenyl]phenylmethylene)-2-methyl-(*S*)-3-(4-Benzoylphenyl)alaninato-N, N',N'', O}-nickel (**II**) **4**. Yield: 68.3%. Calcd. for C₄₂H₃₇N₃O₄Ni (M= 706.42): C 71.43; H 5.27; N 5.94. Found: C 71.56; H 5.73; N 6.17. Mp 162-164°C. [α]_D²⁰ = +1629.41° (c 0.05, MeOH). ¹H NMR δ : 1.23 (3H, s, CH₃); 1.57-1.68 (1H, m, γ -H_a Pro); 1.93 (1H, ddd, J=10,9, J=9.1, J = 6.5, δ -H_a-Pro); 2.03-2.32 (3H, m, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 3.10-3.18 (1H, m, δ -H_b-Pro); 3.19 (1H, d, J =13.5, CH₂CCH₃); 3.24 (1H, d, J = 13.5, CH₂CCH₃); 3.26 (1H,dd, J= 9.4, J=7.00, α -H Pro); 3.56 (1H, d, J =12.6, CH₂Ph); 4.31 (1H, d, J =12.6, CH₂Ph); 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 7.06 (1H, br.d, J = 7.7, H-2 C₆H₅); 7.13 (1H, ddd, J = 8.7, J = 6.2, J = 2.3, H-5 C₆H₄); 7.19-7.25 (1H, m, Ar); 7.31-7.38 (3H, m, Ar); 7.41-7.61 (8H, m, Ar); 7.79-7.84

(2H, m, H-Ar); 7.90-7.94 (2H, m, H-Ar); 7.98-8.02 (2H, m, Ar); 8.16 (1H, dd, $J = 8.7$, $J = 1.2$, H-6 C₆H₄).

(S)-{([2-[1-(Benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide]phenyl]phenylmethylene)-(S)-3-Benzoyl)alaninato-N, N',N'', O}-nickel (II) 5. Yield: 60.4%. Calcd. for C₃₅H₃₁N₃O₄Ni (M = 616.34): C 68.21; H 5.07; N 6.81. Found: C 68.42; H 4.94; N 6.68. Mp 171-173 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1411.35^\circ$ (c 0.05, MeOH). ¹H NMR δ : 1.97-2.16 (2H, m, γ -H_a and δ -Ha Pro), 2.54 (1H, m, β -H_a Pro), 3.04 (1H, dd, ²J=17.1, ³J = 6.6, CH₂CH), 3.11 (1H, m, β -H_b Pro), 3.41 (1H, dd, ²J=17.1, ³J = 3.3, CH₂CH), 3.44 (1H, dd, ³J = 10.6, ³J = 7.2, α -H, Pro), 3.62-3.70 (2H, m, γ -H_b and δ -Hb Pro), 3.66 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 4.34 (1H, dd, ³J = 6.6, ³J = 3.3, CHCH₂), 4.44 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄), 6.85 (1H, br.d, $J=7.8$, H-2 C₆H₅), 7.13 (1H, ddd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 2.3$, H-5 C₆H₄), 7.19-7.25 (1H, m, Ar), 7.30-7.45 (5H, m, Ar), 7.50-7.60 (3H, m, Ar), 7.76-7.81 (2H, m, Ar), 8.05-8.10 (2H, m, Ar), 8.23 (1H, br. d, $J = 8.7$, H-6 C₆H₄).

Decomposition of diastereomeric mixtures of complexes **3-5** and isolation of target amino acids **6-8** were carried out by the standard procedure (9). Enantiomeric purity of obtained amino acids **6-8** according to the HPLC data exceeds 94%.

(S)-2-Amino-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid (6). Yield: 60.0%. Calcd. for C₁₆H₁₅NO₃ (M= 269.28): C 71.36; H 5.61; N 5.20. Found: C 71.47; H 5.50; N 5.32. Mp 227-229 °C. $[\alpha]_D^{20} = -4.16^\circ$ (c 0.12, 6N HCl). ¹H NMR δ : 2.95 (1H, dd, ²J=14.1, ³J = 8.1, CH₂); 3.24 (1H, dd, ²J=14.1, ³J = 4.6, CH₂); 3.46 (1H, dd, ³J=8.1, ³J = 4.6, CH); 7.42-7.47 (2H, m, Ar); 7.53-7.60 (2H, m, Ar); 7.63-7.69 (3H, m, Ar); 7.70-7.75 (2H, m, Ar).

(S)-2-Amino-2-methyl-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid (7). Yield: 62.4%. Calcd. for C₁₇H₁₇NO₃ (M = 283.33): C 72.06; H 6.04; N 4.94. Found: C 72.27; H 5.91; N 5.10. Mp 243-244°C. $[\alpha]_D^{20} = -7.07^\circ$ (c 0.15, 6N HCl). ¹H NMR δ : 1.55 (3H, s, CH₃), 3.13 and 3.26 (1H and 1H, both d, $J = 13.7$, CH₂); 7.34-7.39 (2H, m, C₆H₄); 7.43-7.50 (2H, m, H_{meta} Ph); 7.54-7.60 (1H, m, H_{para} Ph); 7.65-7.69 (2H, m, C₆H₄); 7.69-7.73 (2H, m, H_{ortho} Ph).

(S)-2-Amino-3-benzoylpropionic acid (8). Yield: 51.6%. Calcd. for C₁₀H₁₁NO₃ (M = 193.20): C 62.17; H 5.74 N 7.25. Found: C 62.31; H 5.59; N 7.38. Mp 225-227°C. $[\alpha]_D^{20} = -2.09^\circ$ (c 0.14, 6N HCl). ¹H NMR δ : 3.83 (1H, dd, $J_1=19.0$, $J_2 = 6.6$, CH₂); 3.89 (1H, dd, $J_1=19.0$, $J_2 = 4.5$, CH₂); 4.28 (1H, dd, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 4.5$, CH); 7.63-7.70 (2H, m, 2-H, C₆H₅); 7.77-7.84 (1H, m, 1-H, C₆H₅); 8.07-8.13 (2H, m, 3-H, C₆H₅).

Acknowledgments. This work has been implemented within the framework of the project "Promotion of research of scientists of Artsakh-2013" (Grant 13 AA-008).

КОНСТРУИРОВАНИЕ И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

С. А. ДАДАЯН, Н. Ю. ГРИГОРЯН, А. С. ДАДАЯН, А. С. ПОГОСЯН,
А. С. САГИЯН и А. А. АМБАРЦУМЯН

НПЦ "Армбиотехнология" НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com
Арцахский научный центр НКР
Степанакерт, 02, ул. Тиграна Меца, 10

«DOCKING» анализом изучен характер взаимодействия (S)-2-аминопропионовой кислоты и её 2-метилзамещенных производных, содержащих бензоильный или 4-бензоилфенильный заместитель в положении 3, и (S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты с открывающимся напряжением бактериальным натриевым каналом $3rw0$ (*Arcobacter butzleri*). Для всех кислот определены энергии связывания (ΔG_0) с натриевым каналом. Показано, что наиболее эффективно связываются производные (S)-2-метил-2-амино- и (S)-2-аминопропионовых кислот с 4-бензоилфенильным заместителем в положении 3.

Путём C-алкилирования Ni^{II} -комплексов оснований Шиффа глицина и аланина с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)аминобензофеноном бензоилбромметаном или 4-бензоилфенилбромметаном в условиях основного катализа разработан метод асимметрического синтеза трех новых производных 2-аминопропионовой кислоты – (S)-2-амино-3-(4-бензоилфенил)- ($ee = 95.09\%$, $\tau = 25$ мин), (S)-2-амино-3-(бензоил)- ($ee = 94.16\%$, $\tau = 27$ мин) и (S)-2-метил-2-амино-3-(4-бензоилфенил)пропионовых кислот ($ee = 96.24\%$, $\tau = 70$ мин).

2-ԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻՈՆՆԱԹԹՎԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՆԱԽԱԳԾՈՒՄՆ ՈՒ ՍՏԵՐԵՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ն. ՅՈՒ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ա. Ս. ՊՈԴՂՍՅԱՆ,
Ա. Ս. ՍԱԳԻԱՆ և Ա. Ա. ՆԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ

«DOCKING» անալիզով հետազոտվել են 3-դիրքում բենզոլիլ- կամ 4-բենզոլիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող (S)-2-ամինոպրոպիոնաթթվի և դրա 2-մեթիլտեղակալված ածանցյալների ու (S)-2-(3-բենզոլիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվի փոխազդեցությունների բնութագրերը լարմամբ բացվող նատրիումական $3rw0$ (*Arcobacter butzleri*) բակտերիալ անցուղու հետ: Բոլոր ամինաթթուների համար որոշվել են նատրիումական անցուղու հետ կապի էներգիաները (ΔG_0): Ցույց է արվել, որ առավել էֆեկտիվ անցուղու հետ կապվում են 3-դիրքում 4-բենզոլիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող (S)-2-մեթիլ-2-ամինո- և (S)-2-ամինոպրոպիոնաթթուների ածանցյալները:

Այնուհետև (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի ու ալանին ամինաթթուների հետ Շիֆի հիմքով Ni^{II} -իոնի առաջացրած կոմպլեքսների 4-բենզոլիլֆենիլբրոմմետանով հիմնային կատալիզի պայմաններում իրականացված C-ալկիլման ռեակցիաներով մշակվել է 2-ամինոպրոպիոնաթթվի 3-նոր ածանցյալների-(S)-2-ամինո-3-(4-բենզոլիլֆենիլ)- ($ee = 95.09\%$, $\tau = 25$ րոպե), (S)-2-ամինո-3-(բենզոլիլ)- ($ee = 94.16\%$, $\tau = 27$ րոպե) և (S)-2-մեթիլ-2-ամինո-3-(4-բենզոլիլֆենիլ)պրոպիոնաթթուների ($ee = 96.24\%$, $\tau = 70$ րոպե) ախմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

REFERENCES

- [1] *Saghyan A.S.* Enantiomerically pure non-protein amino acids. Methods of obtaining. M., Nauka, 2010, p. 202.
- [2] *Hutt A.J, Valentova J.* // Acta Facult Pharm Univ Comenianae, 2003, v. 50, p. 7.
- [3] SESA study group, India. // JAMA-India, 2003, v. 2, (8), p. 87.
- [4] MICRO-SESA-I. // Indian Med. Gazette, 2005, v. 6, p. 243.
- [5] *Pathiak L.* // JAMA-India, 2004, v.3 (1), p. 71.
- [6] *Butterworth J.F, Strichartz G.R.* // Anesthesiology, 1990, v. 72, p.711.
- [7] *Catterall W.A., Mackie K* (1996) Local anesthetics, in Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman J.G., Limberg L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G. eds) p. 331, McGraw-Hill Companies, New York.
- [8] *Zhao Y., Scheuer T., Catterall W. A.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 2004, v. 101, p. 17873.
- [9] *Belokon' Yu.N, Sagyan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [10] *Bourcet M.P.* // Bull. Soc. Chem. Fr., 1896, v.15, p. 945.
- [11] *Belokon' Yu.N.* // Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1971.
- [12] *Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V.* // *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, p. 9645.
- [13] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djangaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 455.
- [14] *Saghiyan A.S., Dadayan A.S., Dadayan S.A., Mkrtychyan A.F., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, v. 21, issue 24, p. 2956.
- [15] *Trott O., Olson A.* J Software // J. Comput Chem., 2010, v. 31, p. 455.
- [16] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J.* // High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.

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

Նայասարանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 68, №1, 2015 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.854

СИНТЕЗ НОВЫХ 2,4,5,6-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

А. А. АРУТЮНЯН

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

Поступило 30 IX 2014

Взаимодействием замещенных ацетоуксусного и малонового эфиров с ацет-, бенз-, фенилацетамидинами, а также с тиомочевинной синтезированы замещенные пиримидинил-5-алканкарбоновые кислоты. Конденсацией 2-(4-гидрокси-2,6-диметилпиримидин-5-ил)пропановой кислоты с 4-бромбензальдегидом получено соответствующее 6-(4-бромфенил)винилпроизводное. Синтезированы также замещенные 5-(2-(пропилсульфанил)этилпиримидин, 1,3-биспиримидинбензол и пиримидины со спироциклическим заместителем в положении 2 пиримидинового кольца.

Библ. ссылок 15.

С тех пор как были выявлены фармакологические свойства производных пиримидинов (противоопухолевые, противовирусные, антибактериальные, антипаразитарные, седативные и др.), данный класс гетероциклов рассматривается как один из важнейших в поиске препаратов широкого биомедицинского применения [1,2].

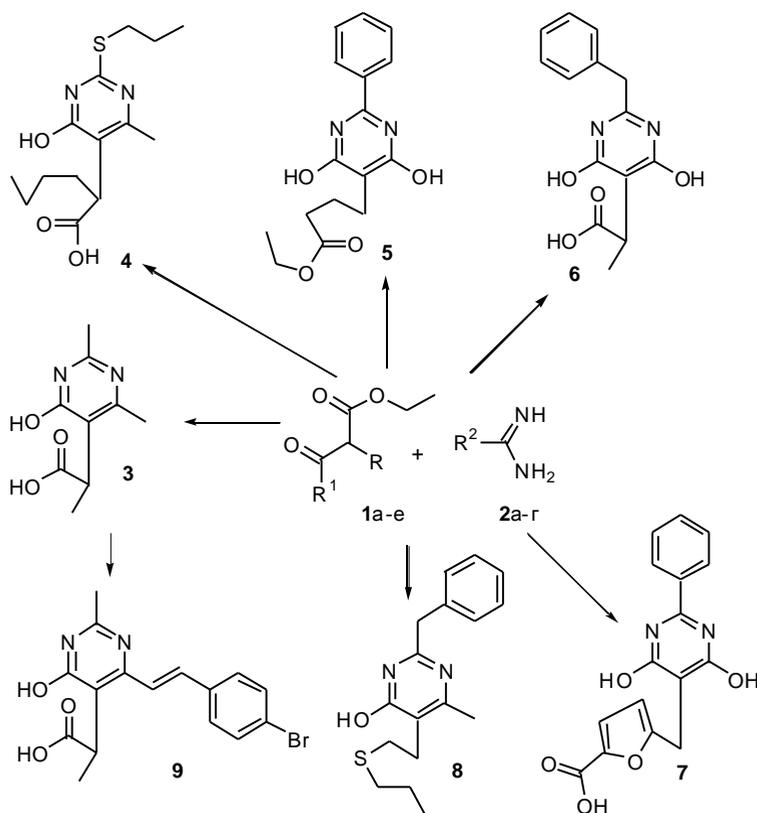
Синтезированы и изучены многочисленные замещенные пиримидины, часто объединяемые в ряды (скаффолды) на основе сходства в конструкции соединений и биологической активности, например, 2-меркаптопиримидины (антиуреидные свойства), 2,4-диаминопиримидины (химиотерапевтические свойства), 5-галогенурацилы и пиримидин-нуклеозиды (противоопухолевые и противовирусные свойства) и др. [3].

Учитывая высокую биологическую активность пиримидинов и потребности медицинской химии в новых активных и селективных препаратах на их основе, в продолжение исследований по синтезу полизамене-

щенных пиримидинов [4-6] нами синтезированы новые 2,4,5,6-тетразамещенные пиримидины. Синтезированные представители новых пиримидиновых скаффолдов включают замещенный 1,3-биспиримидинбензол, пиримидины со спироциклическим заместителем в положении 2 пиримидинового кольца, пиримидин с тиоэфирной группой в положении 5 кольца, замещенную (пиримидин-5-ил)фуран-2-карбоновую кислоту, а также замещенные пиримидин-5-алканкарбоновые кислоты и их некоторые производные. Отметим, что ряд синтезированных соединений можно рассматривать как простейшие ациклические аналоги С-нуклеозидов, в которых заместители в положении 5 пиримидинового кольца частично имитируют остаток углевода, по аналогии с ранее описанными 5-(2-сульфанилэтил) пиримидинами [7].

Синтезы 5-замещенных пиримидинов осуществлены по схемам 1-3.

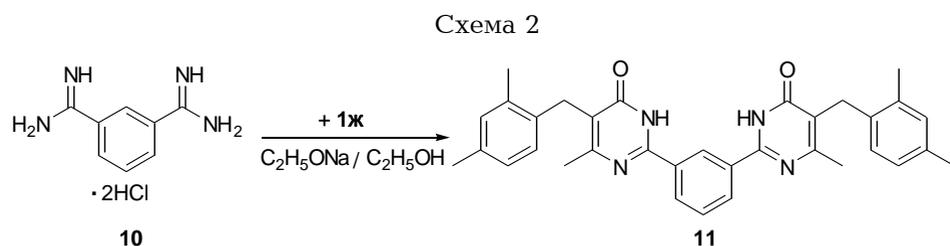
Схема 1



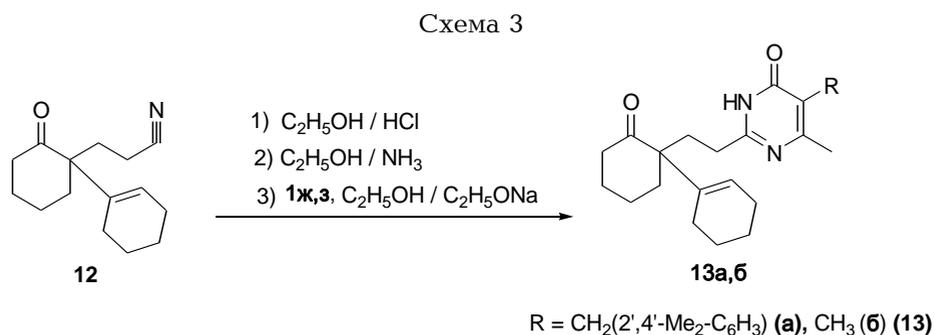
R = CH(CH₃)COOC₂H₅, R¹ = CH₃ (а), R = CH((CH₂)₃CH₃)COOC₂H₅, R¹ = CH₃ (б),
R = (CH₂)₃COOC₂H₅, R¹ = OC₂H₅ (в), R = CH(CH₃)COOC₂H₅, R¹ = OC₂H₅ (г),
R = CH₂(C₄H₂O)COOCH₃, R¹ = OC₂H₅ (д), R = CH₂CH₂S(CH₂)₂CH₃, R¹ = CH₃ (е),
R = CH₂(2,4-(CH₃)₂-C₆H₃), R¹ = CH₃ (ж), R = R¹ = CH₃ (з) (1)
R² = CH₃ (а), SH (б), Ph (в), CH₂Ph (г) (2).

Циклизацией малоновых и ацетоуксусных эфиров **1a-e** с амидинами и тиомочевинной **2a-г** в абсолютном этаноле в присутствии этилата натрия получены соответствующие пиримидины **3-8**. При получении соединений **7, 8** ацетоуксусный и малоновый эфиры после алкилирования 1-(2-хлорэтилсульфанил)пропаном и этиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты без выделения введены во взаимодействие с амидинами. Пропилсульфанилпиримидин **4** получается в результате алкилирования промежуточно образующегося 2-тиопиримидина 1-бромпропаном в водном этаноле в присутствии NaOH.

Стирилпроизводное **9** получено конденсацией кислоты **3** с 4-бромбензальдегидом в присутствии $ZnCl_2$. Взаимодействием дигидрохлорида 1,3-бисамидинобензола **10** с (2,4-диметилбензил)ацетоуксусным эфиром **1ж** в присутствии этилата натрия в абсолютном этаноле синтезирован биспиримидинбензол **11** по схеме 2.



Последовательными превращениями спироциклического нитрила **12** в аминокэфир и амидин без выделения и последующей конденсацией с замещенными ацетоуксусными эфирами **1ж** и **1з** нами с низкими выходами получены пиримидины **13a,б** с объемистым спироциклическим заместителем в положении 2 кольца по схеме 3.



Соединения с асимметрическим атомом углерода получены в виде рацемических смесей изомеров. Чистота синтезированных соединений определена с помощью ТСХ, строение — данными элементного анализа и ЯМР 1H спектроскопией.

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 в растворе $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4:1/3$, внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинах марки "Silufol UV-254" в системе этанол — хлороформ (1:10), проявитель — пары йода.

Общая методика получения пиримидинов (3-6). К раствору 0.02 моля (в случае ацетоуксусного эфира) или 0.03 моля (в случае малонового эфира) натрия соответственно в 30 мл или 45 мл абсолютного этанола прибавляют 0.01 моля амидина или тиомочевины, затем 0.01 моля замещенного ацетоуксусного или малонового эфиров, кипятят с обратным холодильником 8 ч и упаривают досуха. При получении соединений **3**, **6** к остатку прибавляют 50 мл воды, 0.4 г (0.01 моля) NaOH, кипятят 2 ч, раствор фильтруют и подкисляют HCl до pH 5. В случае S-пропилпроизводного **4** после завершения кипячения к реакционной смеси добавляют 0.4 г (0.01 моля) NaOH и 1.23 г (0.01 моля) 1-бромпропана, кипятят 6 ч, отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды и нейтрализуют 5 % холодным раствором AcOH. При получении этилового эфира **5** после упаривания этанола остаток сразу нейтрализуют холодным 5% раствором AcOH. Полученные продукты фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

2-(2,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидро-5-пиримидинил)пропановая кислота (3) получена из 2.30 г (0.01 моля) диэтилового эфира 2-ацетил-3-метилантарной кислоты **1a** [8] и 0.95 г (0.01 моля) гидрохлорида ацетамида **2a** в присутствии 0.46 г (0.02 моля) натрия. Выход 1.35 г (68.9%), т.пл. 260-262°C, R_f 0.38. Найдено, %: N 14.50. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: N 14.28. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (CO), 1646 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. Д., Гц: 1.25 (д, 3H, $J = 7.0$, CHCH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.23 (с, 3H, CH_3), 3.63 (к, 1H, $J = 7.0$, CHCH_3), 11.60 (ш, 2H, OH, COOH).

2-(4-Метил-6-оксо-2-пропилсульфанил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)гексановая кислота (4) получена из 2.72 г (0.01 моля) диэтилового эфира 2-ацетил-3-бутилантарной кислоты (**1b**) [9] и 0.76 г (0.01 моля) тиомочевины (**2b**) в присутствии 0.02 моля натрия. Выход 1.9 г (63.8%), т.пл. 170-172°C, R_f 0.65. Найдено, %: N 9.56. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 9.39. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (CO), 1620 (C=C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. Д., Гц: 0.89 (т, 3H, $J = 7.0$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$), 1.04 (т, 3H, $J = 7.4$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{S}$), 1.10-1.39 (м, 4H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.56-1.70 (м, 1H, CH_2CH), 1.66-1.79 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.95-2.07 (м, 1H, CH_2CH), 3.07 (т, 2H, $J = 7.1$, CH_2S), 3.51 (1H, дд, $J = 8.7, 5.6$, CH), 12.05 (шс, 2H, OH, COOH).

Этиловый эфир 4-(4,6-дигидрокси-2-фенил-5-пиримидинил)бутановой кислоты (5) получен из 2.74 г (0.01 моля) триэтилового эфира 1,1,4-бу-

тантрикарбоновой кислоты (**1в**) [10] и 1.56 г (0.01 моля) гидрохлорида бензамидина (**2в**) в присутствии 0.69 г (0.03 моля) натрия. Выход 2.2 г (72.8 %), т.пл. 265-267 °С, R_f 0.66. Найдено, %: N 9.12. $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: N 9.27. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (CO), 1612 (C=C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.23 (т, 3H, $J = 7.1$, CH_3), 1.73-1.84 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.28 (т, 2H, $J = 7.7$, $CH_2CH_2C(O)$), 2.41 (т, 2H, $J = 7.3$, $CH_2CH_2CH_2(CO)$), 4.04 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2), 7.38-7.51 (м, 3H) и 8.09-8.15 (м, 2H, C_6H_5), 11.45 (шс, 2H, 4,6- OH).

2-(2-Бензил-4,6-дигидрокси-5-пиримидинил)пропановая кислота (6) получена из 2.60 г (0.01 моля) триэтилового эфира 1,1,2-пропантрикарбоновой кислоты **1г** [11] и 1.70 г (0.01 моля) гидрохлорида фенилацетамида (**2г**) в присутствии 0.69 г (0.03 моля) натрия. Выход 2.3 г (83.9%), т.пл. 238-240 °С, R_f 0.44. Найдено, %: N 10.48. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: N 10.21. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3344 (ОН), 1728 (CO), 1644 (C=C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.23 (д, 3H, $J = 7.1$, CH_3), 3.65 (к, 1H, $J = 7.1$, CH), 3.80 (с, 2H, CH_2), 7.18-7.38 (м, 5H, C_6H_5), 11.68 (шс, 3H, OH).

5-(4,6-Дигидрокси-2-фенил-5-пиримидинилметил)-2-фуранкарбоновая кислота (7). К раствору 0.23 г (0.01 моля) натрия в 20 мл абсолютного этанола при перемешивании последовательно добавляют 1.60 г (0.01 моля) диэтилового эфира малоновой кислоты и через 5 мин 1.74 г (0.01 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты [12]. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч и отфильтровывают. Фильтрат прикапывают к смеси 0.69 г (0.03 моля) натрия и 1.56 г (0.01 моля) гидрохлорида бензамидина в 40 мл абсолютного спирта. После 8 ч кипячения с обратным холодильником реакционную смесь упаривают досуха, к остатку прибавляют 50 мл воды и 0.44 г (0.011 моля) NaOH и кипятят 2 ч с обратным холодильником. Полученный раствор фильтруют, подкисляют $AsOH$ до pH 5, выпавший продукт отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из диоксана. Выход 1.9 г (60.9 %), т.пл. 310-312 °С, R_f 0.48. Найдено, %: N 8.63. $C_{16}H_{12}N_2O_5$. Вычислено, %: N 8.97. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3491 (ОН), 1696 (CO), 1620 (C=C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 3.77 (с, 2H, CH_2), 6.14 (д, 1H, $J = 3.3$, $C(COOH)CHCH$), 6.97 (д, 1H, $J = 3.3$, $C(COOH)CHCH$), 7.42-7.53 (м, 3H) и 8.11-8.16 (м, 2H, C_6H_5), 8.60-14.30 (шс, 3H, NH, OH, COOH).

2-Бензил-6-метил-5-(2-пропилсульфанилэтил)-4-пиримидинол (8). К раствору 0.23 г (0.01 моля) натрия в 20 мл абсолютного этанола при перемешивании последовательно добавляют 1.30 г (0.01 моля) ацетоуксусного эфира и через 5 мин 1.38 г (0.01 моля) 2-хлорэтилпропилсульфида [13]. Реакционную смесь кипятят 8 ч и отфильтровывают. Фильтрат прикапывают в смесь 0.46 г (0.02 моля) натрия и 1.70 г (0.01 моля) гидрохлорида фенилацетамида в 40 мл абсолютного спирта. После 8 ч кипячения с обратным холодильником реакционную смесь упаривают досуха, к остатку прибавляют 50 мл воды, фильтруют и подкисляют $AsOH$ до pH 5.

Выпавший продукт фильтруют, сушат и перекристаллизовывают. Выход 1.7 г (56.3%), т.пл. 121-123°C, R_f 0.78. Найдено, %: N 9.45. $C_{17}H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: N 9.26. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1652 (CO), 1628 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.98 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.53-1.66 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.23 (с, 3H, 6- CH_3), 2.47-2.64 (м, 6H, $CH_2CH_2SCH_2$), 3.75 (с, 2H, $CH_2C_6H_5$), 7.14-7.28 (м, 3H, C_6H_5), 7.31-7.36 (м, 2H, C_6H_5).

2-{4-[(E)-2-(4-Бромфенил)-1-этинил]-6-гидрокси-2-метил-5-пиримидинил}пропановая кислота (9). Смесь 1.96 г (0.01 моля) кислоты **3**, 1.86 г (0.01 моля) 4-бромбензальдегида и 1.36 г (0.01 моля) свежеплавленного $ZnCl_2$ нагревают 2 ч на бане Вуда при 160°C, охлаждают до комнатной температуры, затем растирают спиртом, фильтруют, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (77.1%), т.пл. 272-274°C, R_f 0.61. Найдено, %: N 7.55. $C_{16}H_{15}BrN_2O_3$. Вычислено, %: N 7.71. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (CO), 1668 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.32 (д, 3H, $J = 7.1$, $CHCH_3$), 2.43 (с, 3H, 2- CH_3), 3.74 (к, 1H, $J = 7.1$, $CHCH_3$), 5.47 (ш, 2H, OH, COOH)*, 7.19 (уш.д, $J = 16.2$, =CH), 7.49-7.62 (м, 4H, C_6H_4), 8.13 (уш.д, 1H, $J = 16.2$, =CH).

1,3-(4-Гидрокси-5-(2,4-диметилбензил)-6-метилпиримидин-2-ил)бензол (11). К раствору 0.96 г (0.04 моля) натрия в 50 мл абсолютного этанола добавляют 2.35 г (0.01 моля) дигидрохлорида 1,3-бисамидинобензола **10** [14] и через 10 мин 4.96 г (0.02 моля) 2,4-диметилбензилацетоуксусного эфира **1ж**. Смесь кипятят с обратным холодильником 8 ч, затем упаривают до суха, остаток растворяют в 50 мл воды и подкисляют HCl до pH 4. После стояния на холоду выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из диоксана. Выход 2.0 г (37.7 %), т.пл. >350°C, R_f 0.69. Найдено, %: N 10.68. $C_{34}H_{34}N_4O_2$. Вычислено, %: N 10.56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3397, 3286 (OH), 1634 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.25 (с, 6H, CH_3), 2.26 (с, 6H, CH_3), 2.37 (с, 6H, CH_3), 3.75 (с, 4H, CH_2), 6.70 (д, 2H, H-6,6', $J = 7.8$, C_6H_3), 6.80 (дд, 2H, $J = 7.8$, 1.7, H-5,5', C_6H_3), 6.93 (д, 2H, $J = 1.7$, H-3,3', C_6H_3), 7.61 (т, 1H, $J = 7.9$, H-5, C_6H_4), 8.34 (дд, 2H, $J = 7.9$, 1.4, H-4,6, C_6H_4), 8.80 (т, 1H, H-2, $J = 1.4$, C_6H_4), 12.15 (шс, 2H, NH).

Общая методика получения пиримидинов (13 а,б). В раствор 2.31 г (0.01 моля) 2-[2-оксо-1-(1-циклогексенил)]этилцианида **12** [15] и 0.5 г (0.011 моля) абсолютного этанола при охлаждении ледяной водой пропускают сухой HCl до привеса 0.5 г и оставляют при комнатной температуре на 3 суток. Образовавшееся густое темно-красное масло охлаждают ледяной водой и к нему медленно добавляют 30 мл насыщенного спиртового раствора аммиака. Смесь оставляют на 2 суток при комнат-

* Хим. сдвиги протонов OH и COOH-групп в сильное поле обусловлены повышенным содержанием воды в $DMCO-d_6$.

ной температуре, после чего этанол упаривают в вакууме масляного насоса и 1.42 г полученного маслообразного продукта прибавляют к раствору 0.23 г (0.01 моля) натрия в 20 мл абсолютного этанола при охлаждении ледяной водой. Через 10 мин к суспензии приливают 0.005 моля соответствующего ацетоуксусного эфира **1ж** или **1з** и кипятят с обратным холодильником 8 ч. Упаривают досуха этанол, к остатку добавляют 30 мл воды и подкисляют АсОН до pH 5. После стояния на холоду выпавший продукт фильтруют, сушат и перекристаллизовывают.

2-{2-[5-(2,4-Диметилбензил)-4-гидрокси-6-метил-2-пиримидинил]этил}-2-(1-циклогексенил)-1-циклогексанон (13а). Выход 0.7 г (37.0%), т.пл. 158-159°C, R_f 0.90. Найдено, %: N 6.63. $C_{28}H_{36}N_2O_2$. Вычислено, %: N 6.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1712, (CO), 1636 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.35-1.80 (м, 10H, CH_2), 1.90-2.56 (м, 10H, CH_2), 2.07 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 2.32 (с, 3H, CH_3), 3.61 (с, 2H, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 5.49 (т, 1H, $J = 3.7$, C=CH), 6.61 (д, 1H, $J = 7.8$, 6-H, C_6H_5), 6.76 (дд, 1H, $J = 7.8$, 1.7, 5-H, C_6H_5), 6.89 (д, 1H, $J = 1.7$, 3-H, C_6H_5), 12.05 (ш.с, 1H, OH).

2-[2-(4-Гидрокси-5,6-диметил-2-пиримидинил)этил]-2-(1-циклогексенил)-1-циклогексанон (13б). Выход 0.6 г (36.6%), т.пл. 210-212°C, R_f 0.75. Найдено, %: N 8.39. $C_{20}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: N 8.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1704, 1656 (CO), 1608 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.32-1.79 (м, 10H, CH_2), 1.89(с, 3H, CH_3), 2.16 (с, 3H, CH_3), 1.94-2.53 (м, 10H, CH_2), 5.48 (уш.т, 1H, $J = 3.7$, C=CH), 11.96 (уш.с, 1H, NH).

ՆՈՐ 2,4,5,6-ԲԱՌՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Այստամրիկինի, բենզամրիկինի, ֆենիլացետամրիկինի ու թիոմրիզանյուլթի փոխազդեցությունյան արդյունքում տեղակալված ացետոքացախաթթվի ու մալոնաթթվի էսթերներին հետ սինթեզվել են համապատասխան տեղակալված պիրիմիդինիլ-5-արկանկարբոնաթթուներ: 2-(4-Հիրօքսի-2,6-դիմեթիլպիրիմիդին-5-իլ)պրոպիոնաթթվի և 4-բրոմբենզալդեհիդի կոնդենսմամբ սինթեզվել է 6-(4-բրոմֆենիլ)վինիլ ածանցյալը: Սինթեզվել են նաև տեղակալված 5-(2-պրոպիլսուլֆանիլ)էթիլպիրիմիդին, 1,3-բիսպիրիմիդինբենզոլ և պիրիմիդինային օղակի 2-րդ դիրքում սպիրոցիկլիկ տեղակալիչ պարունակող պիրիմիդիններ:

SYNTHESIS OF NEW 2,4,5,6-TETRASUBSTITUTED PYRIMIDINES

A. A. HARUTYUNYAN

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

By the condensation of the substituted acetoacetic and malonic esters with acetamidine, benzamidine, phenylacetamidine and thiourea 2-(2,4,6-trisubstituted pyrimidin-5-yl)propanoic and hexenoic acids, 4-(2,4,6-trisubstituted pyrimidin-5-yl)butanoic acid ethyl ester were synthesized, which are viewed as simple acyclic C-nucleoside analogs. 2-(2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin-5-yl)propanoic acid was transformed into its 6-(4-bromophenyl)vinyl derivative by melting with 4-bromobenzaldehyde and ZnCl₂ mixture. By ordinary methods were also prepared new pyrimidines: 2,6-dimethyl-4-hydroxy-5-(2-propylsulfanyl)ethylpyrimidine, 5-(4,6-dihydroxy-2-phenylpyrimidin-5-ylmethyl)-2-furoic acid, 1,3-[5-(2,4-dimethylbenzyl)-4-hydroxy-6-methylpyrimidin-2-yl]benzene, 2-(1-cyclohexenyl)-2-[2-(5,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin-2-yl)ethyl]-1-cyclohexanone and 2-(1-cyclohexenyl)-2-{2-[5-(2,4-dimethylbenzyl)-4-hydroxy-6-methylpyrimidin-2-yl]ethyl}-1-cyclohexanone. The structures of synthesized compounds have been established by IR and ¹H NMR methods.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Yerragunta V., Patil P., Anusha V., Kumara Swamy T., Suman D., Samhitha T. // PharmaTutor, 2013, v. 1, №2, p. 39.
- [2] Sreenivas B., Akhila M., Mohammed B. // Int. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2012, v. 4, №2, p. 306.
- [3] Dongre R.S., Bhat A.R., Meshram J.S. // Am. J. Pharmatech Res., 2014, v. 4, №1, p. 138.
- [4] Арутюнян А.А. // Хим.ж.Армении, 2012, т. 65, №3, с. 317.
- [5] Арутюнян А.А. // ЖОрХ, 2013, т. 49, №12, с. 1773. [Russ. J. Org.Chem., Engl. Transl., 2013, v. 49, №12, p. 1753].
- [6] Арутюнян А.А. // ЖОрХ, 2014, т. 50, №1, с. 66. [Russ. J. Org.Chem., Engl. Transl., 2014, v. 50, №1, p. 59].
- [7] Арутюнян А.А. / Тезисы докладов Международного симпозиума под эгидой ЮНЕСКО. "Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики". Ереван, 2007, с. 64.
- [8] Beilstein, v. 3, p. 811.
- [9] Japan Pat. 5634('64) // Chem. Abstrs., 1964, 61, P10594d.
- [10] Beilstein, v. 2, p. 819.
- [11] Beilstein, v. 2, p. 818.
- [12] Синтезы гетероциклических соединений / под. ред. А.Л.Мнджояна, вып. 1, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1956, с. 36.
- [13] Dowson T.P. // J. Am. Chem. Soc., 1933, v. 55, p. 2070.
- [14] Beilstein, v. 9, p. 836.
- [15] Bruson H.A., Riener T.W. // J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, p. 214.

СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ (S)- β -[4-АЛЛИЛ-3-(ПИРИДИН-3'- И 4'- ИЛ)-5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]- α -АЛАНИНЫ И ВЫЯВЛЕНИЕ ИХ ВОЗМОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

**Ю. М. ДАНГЯН^а, Т. О. САРГСЯН^а, В. Т. ДАНГЯН^а, С. М. ДЖАМГАРЯН^а,
Э. А. ГЮЛУМЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б, А. О. ЦАТУРЯН^а и А. С. САГИЯН^а**

^а Научно-производственный центр «Армбиотехнология»

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

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

^б Центр исследования молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 4 XII 2014

Синтезированы ди- и трипептиды с использованием *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-(S)-аланина и энантиомерно чистых небелковых аминокислот – (S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)- и (S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланинов.

С помощью программы “Пасс-онлайн” осуществлялось выявление возможных биологических свойств синтезированных пептидов. Показано, что они могут проявлять различную биологическую активность в зависимости от конкретной структуры молекулы. Например, все синтезированные пептиды имеют вероятность быть агонистами фактора роста фибробластов, ингибиторами глюконат 2-дегидрогеназы и протеасом АТФазы. Наибольшая активность ожидается для дипептидов — (S)-аланил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)- и (S)-аланил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланинов.

Деблокирование *N*-*t*-BOC-пептидов приводит к повышению вышеуказанных свойств, а также появляются новые свойства, такие, как лечение воспаления слизистой оболочки и ингибирование псевдолизина. В этом случае более высокая активность ожидается для (S)-аланилглицил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)- и (S)-аланилглицил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин трипептидов.

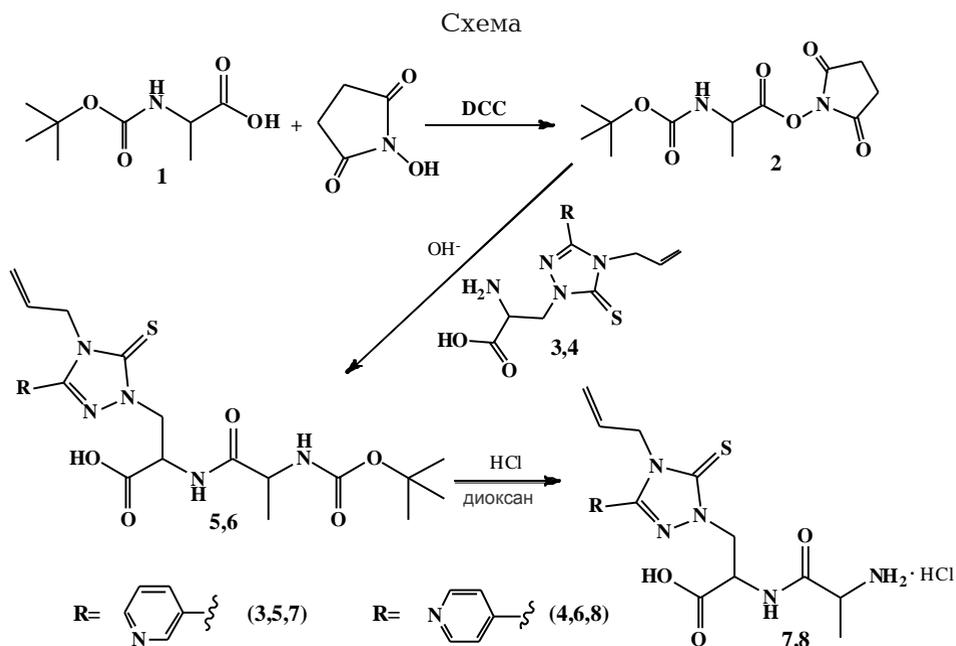
Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 11.

Широкий спектр биологического действия природных пептидов и их синтетических производных послужил основой для создания новых соединений этого ряда. В настоящее время большой интерес представ-

ляют пептиды, в состав которых входят также небелковые аминокислоты [1-4]. Поэтому мы сочли актуальным изучить возможность синтеза ряда пептидов, содержащих *N*-трет-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланильный фрагмент (**1**), глицин, а также небелковые аминокислоты (*S*)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (**3**) и (*S*)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (**4**).

Синтез пептидов осуществлен методом активированных эфиров в растворе, отличающимся простотой, а это при стабильности продуктов реакции позволяет получать желаемые продукты с хорошими выходами и высокой чистотой [5,6].

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодиимида из *N*-трет-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланина (**1**) был получен его сукцинимидный эфир (**2**), переведенный конденсацией с небелковыми аминокислотами в щелочной водно-органической среде в соответствующие дипептиды **5,6**, которые далее были деблокированы с получением дипептидов **7,8** (схема).



Трипептиды **9-12** также были получены по вышеуказанной схеме без выделения промежуточного *N*-оксисукцинимидного эфира (рис.).

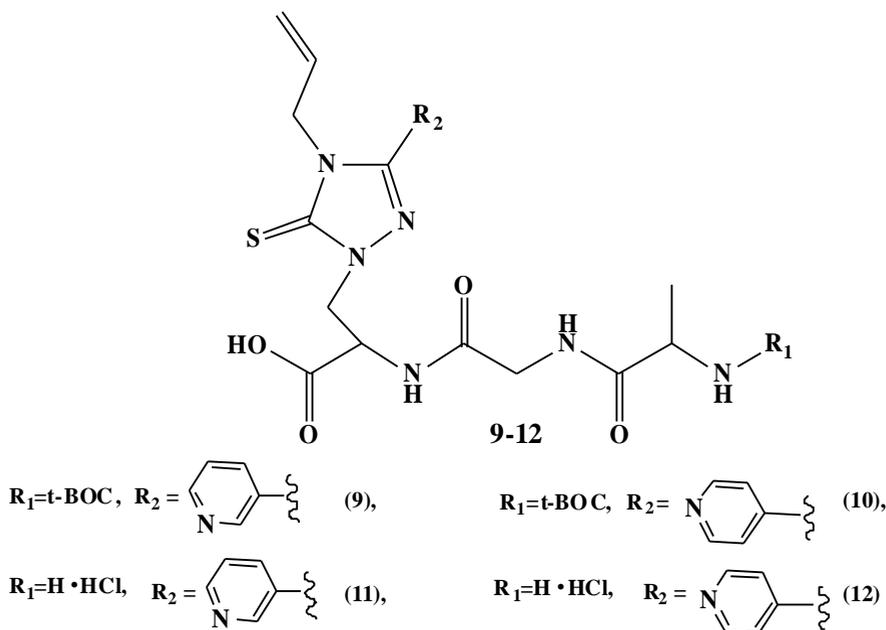


Рис. BOC и деблокированные пептиды.

Большой интерес вызывает рассмотрение уже синтезированных пептидов как потенциальных соединений фармакологического действия. В настоящее время широко используются различные компьютерные программы, с помощью которых возможны моделирование биологически активных молекул и прогнозирование свойств многочисленных органических молекул известной структуры. Одной из таких программ является программа "Пасс-онлайн", использованная нами для выявления спектра вероятной биологической активности синтезированных пептидов. Она является вспомогательным инструментом для оценки общего биологического потенциала органических лекарствовподобных молекул [7].

Программа "Пасс-онлайн" дает возможность прогнозировать более чем 3500 видов активностей, включая фармакологические эффекты, механизмы воздействия, токсические и побочные эффекты, взаимодействие с метаболическими ферментами и транспортерами, воздействие на экспрессию генов и т.д. Для получения спектра биологической активности данного вещества достаточно иметь только структурную формулу. Таким образом, предсказание возможно и для соединений, которые еще не синтезированы [8].

Результаты прогноза выдаются в виде списка названий вероятных видов активностей с расчетными оценками вероятностей наличия (P_a) и отсутствия (P_i) со значением от 0 до 1.

P_a (probability "to be active") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу активных соединений на ос-

нове схожести структуры с теми молекулами, которые являются наиболее типичными в данном субнаборе «активные».

Pi (probability "to be inactive") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу неактивных соединений.

Таблица

Некоторые вероятные биологические активности синтезированных пептидов

Соединение	Агонист фактора роста фибробластов	Ингибитор протеасом АТФазы	Ингибитор глюконаг 2-дегидрогеназы	Лечение воспаления слизистой оболочки	Ингибитор псевдолизина
	Pa	Pa	Pa	Pa	Pa
N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (6)	0.402	0.496	0.528	—	0.33
(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (8)	0.586	0.560	0.608	0.512	0.511
N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (5)	0.385	0.478	0.511	—	0.362
(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (7)	0.567	0.538	0.591	0.446	0.550
N-ВОС-(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (10)	0.385	0.490	0.486	—	0.370
(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (12)	0.562	0.549	0.567	0.609	0.558
N-ВОС-(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (9)	0.369	0.472	0.474	—	0.404
(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (11)	0.544	0.529	0.552	0.556	0.597

не проявляет активность.

Как видно из приведенной таблицы, для некоторых биологических активностей пептидов имеются близкие значения вероятностей активности. Так, теоретически все пептиды, приведенные в таблице, имеют

вероятность быть агонистами фактора роста фибробластов, ингибиторами глюконат 2-дегидрогеназы и протеасом АТФазы. При этом наибольшая активность ожидается для дипептидов — N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (6), N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (5), (S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (8), (S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (7).

Деблокирование N-ВОС-пептидов приводит к повышению вышеуказанных свойств, а также проявляются новые свойства, такие, как лечение воспаления слизистой оболочки и ингибирование псевдолизина (таблица).

Результаты скрининга показывают направление биологических исследований полученных пептидов и в случае удовлетворительных результатов могут послужить основой для моделирования новых пептидов и их дальнейшего целевого синтеза.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе "Varian Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- d_6 /CCl $_4$ 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" в смеси хлороформ-этилацетат-метанол (4:4:1), проявитель — хлор — толуидин. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Синтез N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланина и соответствующих сукцинимидных эфиров осуществляли согласно методикам [9,10]. Оптически чистые небелковые аминокислоты были предоставлены исследователями кафедры фармацевтической химии Ереванского государственного университета [11].

Получение ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (5). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.17 г (0.55 ммоль) (S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина, 1.0 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.03 г (0.33 ммоль) пищевой соды. При комнатной температуре добавляли 0.16 г (0.6 ммоль) сукцинимидного эфира ВОС-(S)-аланина в 3 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч и оставляли на ночь в холодильнике при температуре 5°C. На следующий день в содержимое колбы добавляли 4 мл этилацетата, 2 мл 10% лимонной кислоты и 0.2 г хлористого натрия. После интенсивного перемешивания в течение 15 мин органический слой отделяли и упаривали растворитель в вакууме при 50°C. Дипептид выделяли растиранием в гексане. Выход 65%, т.пл. 87-88°C. Найдено, %: С 52.51; Н 5.57; N 17.21. C $_{21}$ H $_{28}$ N $_6$ O $_5$ S.

Вычислено, % С 52.93; Н 5.92; N 17.63. Спектр ЯМР ^1H (DMSO, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$): 1.19 д (3H, $^3J=7.0$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.38 с (9H, t-Bu); 3.98 м (1H, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$); 4.46 дд (1H, $^2J=13.6$, $^3J=8.2$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.69 дд (1H, $^2J=13.6$, $^3J=5.1$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.75 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$); 4.87 ддд (1H, $^3J=8.2$, $^3J=8.1$, $^3J=5.1$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 5.01 дк (1H, $^3J=17.2$, $^2J\text{---}^4J=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5.19 дк (1H, $^3J=10.4$, $^2J\text{---}^4J=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5.88 ддт (1H, $^3J=17.2$, $^3J=10.4$, $^3J=4.9$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6.24 д (1H, $^3J=7.6$, $\underline{\text{NHCHCH}_3}$); 7.49 ддд (1H, $^3J=8.0$, $^3J=4.9$, $^5J=0.6$, H-5 Pyr.); 7.96 д (1H, $^3J=8.1$, $\underline{\text{NHCHCH}_2}$); 8.07 ддд (1H, $^3J=8.0$, $^4J=2.2$, $^4J=1.5$, H-6 Pyr.) 8.70 дд (1H, $^3J=4.9$, $^4J=1.5$, H-4 Pyr.); 8.83 дд (1H, $^4J=2.2$, $^5J=0.6$, H-2 Pyr.); 11.30 ш (1H, COOH).

Получение ВОС-(S)-аланил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина (6). Синтез проводили аналогично предыдущему. Дипептид выделяли растиранием в гексане. Выход 68%, т.пл. 98-100 °С. Найдено, %: С 52.61; Н 5.47; N 17.41. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, % С 52.93; Н 5.92; N 17.63. Спектр ЯМР ^1H (DMSO, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$): 1.18 д (3H, $^3J=7.0$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.38 с (9H, t-Bu); 3.98 м (1H, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$); 4.44 дд (1H, $^2J=13.7$, $^3J=8.3$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.70 дд (1H, $^2J=13.7$, $^3J=5.1$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.80 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$); 4.87 ддд (1H, $^3J=8.3$, $^3J=7.9$, $^3J=5.1$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 5.03 дк (1H, $^3J=17.3$, $^2J\text{---}^4J=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5.20 дк (1H, $^3J=10.6$, $^2J\text{---}^4J=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5.89 ддт (1H, $^3J=17.3$, $^3J=10.6$, $^3J=4.8$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6.22 д (1H, $^3J=7.6$, $\underline{\text{NHCHCH}_3}$); 7.65 м (2H, H -2, 6 Pyr.); 7.98 д (1H, 3J 7.9, $\underline{\text{NHCHCH}_2}$); 8.70 (2H, м H-3, 5 Pyr.); 12.55 ш (1H, COOH).

Получение ВОС-(S)-аланилглицил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина (9). Синтез проводили аналогично предыдущему. На следующий день в содержимое колбы добавляли 2 мл 10% лимонной кислоты и после интенсивного перемешивания в течение 15 мин упаривали реакционную смесь досуха в вакууме при 50°С. Трипептид растворяли смесью этилацетат-метанол (2:1) и декантировали. После повторения этой операции объединенные декантанты упаривали досуха и перекристаллизовывали конечный продукт из смеси этилацетат-метанол. Выход 60%, т.пл. 111-112°С. Найдено, %: С 51.37; Н 5.62; N 18.15. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, % С 51.77; Н 5.86; N 18.37. Спектр ЯМР ^1H (DMSO, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$): 1.21 д (3H, $^3J=7.1$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 1.41 с (9H, t-Bu); 3.69 дд (1H, $^2J=16.9$, $^3J=5.7$, $\text{NH}\underline{\text{CH}_2}$); 3.75 дд (1H, $^2J=16.9$, $^3J=5.7$, $\text{NH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.01 м (1H, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$); 4.46 дд (1H, $^2J=13.7$, $^3J=8.2$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.68 дд (1H, $^2J=13.7$, $^3J=5.3$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 4.75 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$); 4.90 ддд (1H, $^3J=8.2$, $^3J=8.2$, $^3J=5.3$, $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$); 5.02 дк (1H, $^3J=17.3$, $^2J\text{---}^4J=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5.19 дк (1H, $^3J=10.5$, $^2J\text{---}^4J=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5.87 ддт (1H, $^3J=17.3$, $^3J=10.5$, $^3J=4.8$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6.42 д (1H, $^3J=7.5$, $\underline{\text{NHCHCH}_3}$); 7.51 ддд (1H, $^3J=7.9$, $^3J=4.8$, $^5J=0.8$, H-5 Pyr.); 7.79 ш (1H, $\underline{\text{NHCH}_2}$); 8.07 ш (1H, $\underline{\text{NHCHCH}_2}$); 8.08 ддд (1H, $^3J=7.9$, $^4J=2.0$, $^4J=1.5$,

H-6 Руг.); 8.70 дд (1H, $^3J=4.8$, $^4J=1.5$, H-4 Руг.); 8.84 д (1H, $^4J=2.0$, H-2 Руг.); 12.30 ш (1H, COOH).

Получение ВОС-(S)-аланилглицил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина (10). Синтез проводили аналогично (9). Выход 66%, т.пл. 181-182°C. Найдено, %: С 51.64; Н 5.63; N 18.12. $C_{23}H_{31}N_7O_6S$. Вычислено, % С 51.77; Н 5.86; N 18.37. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 1.21 д (3H, $^3J=7.1$, $\underline{CH_3CH}$); 1.41 с (9H, t-Bu); 3.69 дд (1H, $^2J=16.9$, $^3J=5.7$, $\underline{NHCH_2}$); 3.75 дд (1H, $^2J=16.9$, $^3J=5.7$, $\underline{NHCH_2}$); 4.01 м (1H, $\underline{CH_3CH}$); 4.45 дд (1H, $^2J=13.7$, $^3J=8.3$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.70 дд (1H, $^2J=13.7$, $^3J=5.1$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.80 дт (2H, $^3J=4.8$, $^4J=1.5$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 4.90 ддд (1H, $^3J=8.3$, $^3J=8.3$, $^3J=5.1$, $\underline{NHCHCH_2}$); 5.02 дк (1H, $^3J=17.3$, $^2J^4J=1.5$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 5.20 дк (1H, $^3J=10.5$, $^2J^4J=1.5$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 5.89 ддт (1H, $^3J=17.3$, $^3J=10.5$, $^3J=4.8$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 6.41 д (1H, $^3J=7.6$, $\underline{NHCHCH_3}$); 7.66 м (2H, H-2,6 Руг.); 7.79 т (1H, $^3J=5.7$, $\underline{NHCH_2}$); 8.07 д (1H, $^3J=8.3$, $\underline{NHCHCH_2}$); 8.71м (2H, H-3,5 Руг.); 12.25 ш (1H, COOH).

Деблокирование ди- и трипептидаов, получение гидрохлоридов ди- и трипептидов. 0.5 ммолья пептида помещали в плоскодонную колбу, добавляли 1 мл 4 н HCl в диоксане и перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем растворитель отгоняли в вакууме при температуре 50°C. Остаток кристаллизовали из этилацетата.

Гидрохлорид (S)-аланил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина (7). Выход 75%, т.пл. 140-141°C. Найдено, %: С 46.20; Н 4.96; N 20.24. $C_{16}H_{21}N_6O_3SCl$. Вычислено, % С 46.55; Н 5.13; N 20.35. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 1.41 д (3H, $^3J=7.0$, $\underline{CH_3CH}$); 3.85 квн. (1H, $^3J=7.0$, $\underline{CH_3CH}$); 4.58 дд (1H, $^2J=13.8$, $^3J=7.9$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.69 дд (1H, $^2J=13.8$, $^3J=5.4$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.79 уш.д. (2H, $^3J=4.8$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 4.85 ддд (1H, $^3J=8.1$, $^3J=7.9$, $^3J=5.4$, $\underline{NHCHCH_2}$); 5.02 д (1H, $^3J=17.2$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 5.19 дк (1H, $^3J=10.5$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 5.88 ддт (1H, $^3J=17.2$, $^3J=10.5$, $^3J=4.8$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 7.65 дд (1H, $^3J=7.8$, $^3J=4.8$, H-5 Руг); 8.27 уш.д (1H, $^3J=7.8$, H-6 Руг.); 8.40 ш ($\underline{NH_2 \cdot HCl}$); 8.78 уш.д (1H, $^3J=4.8$, H-4 Руг.); 8.93 уш.с (1H, H-2 Руг.); 8.95 д (1H, $^3J=8.1$, $\underline{NHCHCH_2}$).

Гидрохлорид (S)-аланил-(S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина (8). Выход 72%, т.пл. 135-137°C. Найдено, %: С 46.06; Н 5.50; N 22.01. $C_{16}H_{21}N_6O_3SCl$. Вычислено, % С 46.55; Н 5.13; N 20.35. Спектр ЯМР 1H (DMSO, δ , м.д., Гц): 1.38 д (3H, $^3J=7.0$, $\underline{CH_3CH}$); 3.86 кв (1H, $^3J=7.0$, $\underline{CH_3CH}$); 4.60 дд (1H, $^2J=13.6$, $^3J=8.3$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.68 дд (1H, $^2J=13.6$, $^3J=5.1$, $\underline{NHCHCH_2}$); 4.79 м (2H, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 4.87 ддд (1H, $^3J=8.2$, $^3J=8.1$, $^3J=5.1$, $\underline{NHCHCH_2}$); 5.00 дк (1H, $^3J=17.2$, $^2J^4J \sim 1.5$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 5.19 дк (1H, $^3J=10.4$, $^2J^4J \sim 1.5$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 5.88 ддт (1H, $^3J=17.2$, $^3J=10.4$, $^3J=4.9$, $\underline{CH_2CH=CH_2}$); 7.80 м (2H, H-2,6 Руг); 8.26 д (1H, $^3J=7.9$, $\underline{NHCHCH_2}$); 8.60 ш ($\underline{NH_2 \cdot HCl}$); 8.98 м (2H, H-3,5 Руг.);

Гидрохлорид (S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (11). Выход 72%, т.пл. 150-152°C. Найдено, %: С 46.40; Н 5.79; N 21.25. C₁₈H₂₄N₇O₄SCl. Вычислено, % С 45.92; Н 5.31; N 20.83. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.41 д (3H, ³J=6.9, CH₃CH); 3.67 дд (1H, ²J=16.8, ³J=5.3, CH₂NH); 3.89 дд (1H, ²J=16.8, ³J=6.3, CH₂NH); 3.89 м (1H, ³J=7.0, CH₃CH); 4.50 дд (1H, ²J=13.6, ³J=8.1, NHCHCH₂); 4.72 дд (1H, ²J=13.6, ³J=5.2, NHCHCH₂); 4.78 м (2H, CH₂CH=CH₂); 4.86 ддд (1H, ³J=8.1, ³J=8.1, ³J=5.2, NHCHCH₂); 5.02 дк (1H, ³J=17.2, ²J~⁴J~1.5, CH₂CH=CH₂); 5.19 дк (1H, ³J=10.4, ²J~⁴J~1.5, CH₂CH=CH₂); 5.89 ддт (1H, ³J=17.2, ³J=10.4, ³J=4.8, CH₂CH=CH₂); 7.59 дд (1H, ³J=8.0, ³J=4.9, H-5 Рут.); 8.19 ддд (1H, ³J=8.0, ⁴J=2.2, ⁴J=1.5, H-6 Рут.); 8.36 д (1H, ³J=8.1, NHCHCH₂); 8.41 ш (3H, NH₂·HCl); 8.75 дд (1H, ³J=4.9, ⁴J=1.5, H-4 Рут.); 8.76 дд (1H, ³J=6.3, ³J=5.3, NHCH₂); 8.90 д (1H, ⁴J=2.2, H-2 Рут.); 8.95 д (1H, ³J=8.1, NHCHCH₂); 3.4 ш (COOH – широкий сигнал вместе с сигналом воды от ДМСО).

Гидрохлорид (S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (12). Выход 68%, т.пл. 208-210 °С. Найдено, %: С 46.32; Н 5.65; N 21.36. C₁₈H₂₄N₇O₄SCl. Вычислено, % С 45.92; Н 5.31; N 20.83. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.40 д (3H, ³J=6.9, CH₃CH); 3.67 дд (1H, ²J=16.8, ³J=5.3, CH₂NH); 3.87 дд (1H, ²J=16.8, ³J=6.1, CH₂NH); 3.93 м (1H, CH₃CH); 4.50 дд (1H, ²J=13.5, ³J=8.3, NHCHCH₂); 4.77 дд (1H, ²J=13.5, ³J=5.1, NHCHCH₂); 4.85 ддд (1H, ³J=8.3, ³J=8.1, ³J=5.1, NHCHCH₂); 4.89 м (2H, CH₂CH=CH₂); 5.07 дк (1H, ³J=17.3, ²J~⁴J~1.5, CH₂CH=CH₂); 5.20 дк (1H, ³J=10.5, ²J~⁴J~1.5, CH₂CH=CH₂); 5.91 ддт (1H, ³J=17.2, ³J=10.4, ³J=4.8, CH₂CH=CH₂); 8.02 м (2H, H-2,6 Рут.); 8.39 д (1H, ³J=8.1, NHCHCH₂); 8.41 ш (3H, NH₂·HCl); 8.79 дд (1H, ³J=6.1, ³J=5.3, NHCH₂); 8.90 м (2H, H-3,5 Рут.); 4.2 ш (COOH – широкий сигнал вместе с сигналом воды от ДМСО).

Работа выполнена при поддержке Госкомитета по науке РА (тема 13-21117).

(S)-β-[4-ԱԼԼԻԼ-3-(ՊԻՐԻԴԻՆ-3'-ԵՎ 4'-ԻԼ)-5-ԹԻՕՔՍՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-1-ԻԼ]-α-ԱԼԱՆԻՆՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՅՆԱՐԱՎՈՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲԱՅԱՆՅՏՈՒՄԸ

Յու. Մ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Տ.Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Վ. Տ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Ս. Մ. ԺԱՄԳԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԳՅՈՒՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ

N-տրեո-Բուտիլօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանին պաշտպանված ամինաթթուների հիման վրա սինթեզվել են ԵՕՑ-դի- և տրիպեպտիդներ, որոնք պարունակում են՝ (S)-β-[4-ալլիլ-3-(պիրիդին-4'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին և (S)-β-[4-ալլիլ-3-(պիրիդին-3'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները: Այնուհետև կատարվել է սինթեզված պեպտիդներից N-տրեո-բուտիլօքսիկարբոնիլային խմբի հեռացում՝ ազատ պեպտիդների ստացմամբ:

Մինթեզված պեպտիդների Հնարավոր կենսաբանական Հատկությունների բացահայտումը իրականացվել է «Պասս-օնլայն» Համակարգչային ծրագրի օգնությամբ: Պարզվել է, որ սինթեզված պեպտիդները կարող են ցուցաբերել տարբեր կենսաբանական ակտիվություն: Օրինակ՝ սինթեզված բոլոր դիպեպտիդները տեսականորեն կարող են Հանդես գալ որպես ֆիբրոբլաստների աճի գործոնի ազոնիստներ, ինչպես նաև ալենոգլինարի-ֆոսֆատազ և գլյուկոնատ 2-դեհիդրոգենազ ֆերմենտների ինհիբիտորներ: Սակայն առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել ազատ պեպտիդները, որոնք բացի վերը նշված ակտիվությունից կարող են Հանդես գալ որպես պսևդոլիզինի ինհիբիտորներ, ինչպես նաև ցուցաբերել ակտիվություն լորձաթաղանթի բուժման ժամանակ: Միևնույն ժամանակ առավել բարձր ակտիվություն է սպասվում (S)-ալանիլգլիցիլ-(S)-β-[4-պիրիդին-3'-իլ]- և (S)-ալանիլգլիցիլ-(S)-β-[4-պիրիդին-3'-իլ]-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին պեպտիդներից:

SYNTHESIS OF PEPTIDES CONTAINING (S)-β-[4-ALLYL-3-(PYRIDIN-3'-AND 4'-YL)-5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOL-1-YL]-α-ALANINES AND DETECTION OF THEIR POSSIBLE BIOLOGICAL PROPERTIES

Yu. M. DANGHYAN^a, T. H. SARGSYAN^a, V. T. DANGHYAN^a, S. M. DJAMGARYAN^a,
E. A. GYULUMYAN^a, H. A. PANOSYAN^b, A. H. TSATURYAN^a and A. S. SAGHYAN^a

^aThe Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (+374-10) 654183; E-mail: armbiotech@gmail.com

^bMolecule Structure Research Center NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Di- and tripeptides were synthesized using N-tert-butyloxycarbonyl-(S)-alanine and enantiomerically pure non-protein amino acids -(S)-β-[4-allyl-(3-pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine and (S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine.

Detection of possible biological properties of the synthesized peptides was carried out by “Online Pass” Program. It was shown that they could have different biological activity depending on the specific structure of the molecule. For example, all synthesized peptides are likely to be agonists of fibroblasts growth factor, inhibitors of 2-dehydrogenase gluconate and ATPase proteasomes. The highest activity is expected for dipeptides – (S)-alanyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine, (S)-alanyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine.

Deblocking of N-BOC-peptides leads to enhancement of the stated properties and appearance of new properties such as treatment of mucous membrane and inhibition of pseudolysine. In this case a high activity is expected for (S)-alanyl-glycyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine, (S)-alanyl-glycyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine tripeptides.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hovhannisyanyan N., Harutyunyan Sh., Hovhannisyanyan A., Hambardzumyan A., Chitchyan M., Melkumyan M., Oganessova G., Avetisyan N. // Amino Acids, 2009, v. 37, №3, p. 531.
- [2] Punith Mathur, Jagannathan N.R., Chauhan V.S. // Journal of peptide Science, 2007, v.13, №4, p. 253.

- [3] *Boldyrev A.A., Johnson P.* / In: P Johnson, A Boldyrev, eds., *Oxidative Stress at Molecular, Cellular and Organ Levels*, 2002, p. 101.
- [4] *Werner Hartwig, Edward A. Carter, Ramon E. Jimenez, Jens Werner, Alan J. Fischman, Carlos Fernandez-Del Castillo, Andrew L. Warshaw* // *J. Appl. Physiol.*, 1999, v. 87, №2, p. 743.
- [5] *Герикович А., Кибирев В.* Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев, Наукова думка, 1987, с. 263.
- [6] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.W.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, v. 86, №9, p. 1839.
- [7] *Veselovsky A.V., Ivanov A.S.* // *Design. Current Drug Targets – Infectious Disorders.*, 2003, v. 3, issue 1, p. 33.
- [8] *Bernard Pirard* // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening.*, 2004, v. 7, issue 4, p. 271.
- [9] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, №3, с. 385.
- [10] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, №1, с. 95.
- [11] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, v. 23, p. 891.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
РЯДА НОВЫХ АМИДОВ НА ОСНОВЕ 1-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-
ЦИКЛОАЛКАН-1-МЕТИЛАМИНОВ**

**Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯՆ¹, А. А. АГЕԿՅԱՆ¹, Р. Е. МУРАԿՅԱՆ¹,
Т. О. АСАԿՅԱՆ¹ и Н. С. МИНАՅԱՆ²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

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

²Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26

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

Поступило 5 X 2014

Реакцией 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламинов с 4-арил-6-бромхроман-2-онами и янтарным ангидридом синтезирован ряд амидов диарилпропионовых кислот и моноамидов янтарной кислоты, соответственно. Конденсацией моноамидов с вышеуказанными аминами получены симметричные и несимметричные диамиды янтарной кислоты (сукциндиамиды). Взаимодействием тех же аминов с хлорангидридами фуранкарбоновых, ароматических и циклоалканкарбоновых кислот синтезированы соответствующие амиды, а конденсацией с фенилизотиоцианатом — 1,3-дизамещённые производные тиомочевины.

Изучена антиаритмическая активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14.

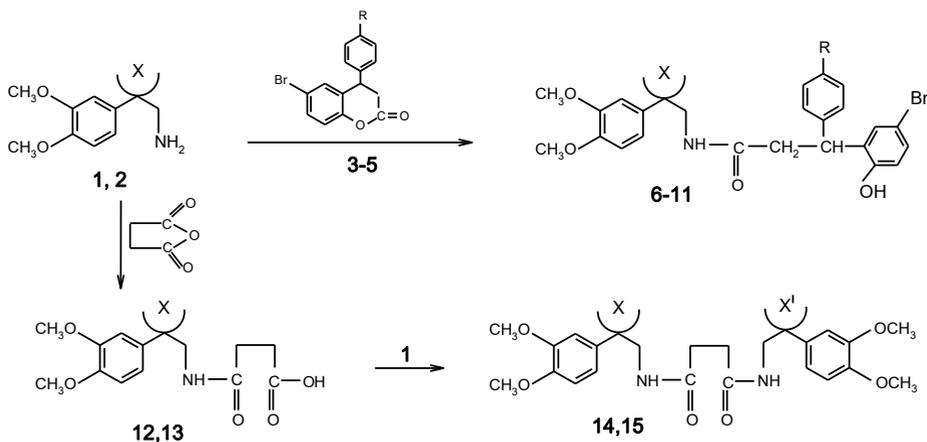
Соединения, содержащие фармакофорную амидную группу в сочетании с некоторыми гетероциклическими системами, являются предметом исследований многих химиков-синтетиков [1-6].

Настоящая работа, являющаяся продолжением ранее проведенных исследований [7-10], посвящена синтезу ряда амидов на основе 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламинов (**1,2**) с целью изучения их действия на сердечно-сосудистую систему.

Ранее сообщалось о синтезе и биологической активности ряда амидов диарилпропионовых кислот [11-12], содержащих в одном из ароматических ядер, наряду с атомом брома, гидроксигруппу. С целью изуче-

ния влияния различных заместителей на активность синтезированных соединений получены диарилпропанамиды **6-11**, содержащие, наряду с указанными группами, заместитель в пара-положении второго бензольного ядра. Синтез их осуществлен взаимодействием 4-арил-6-бромхроман-2-онов (**3-5**) с аминами **1,2** [7,8] в бензольном растворе. Выходы полученных амидов составляют 65-70%.

Реакцией тех же аминов с янтарным ангидридом получены моноамиды янтарной кислоты **12,13**, переведенные конденсацией с амином **1** в соответствующие диамида янтарной кислоты **14,15**.

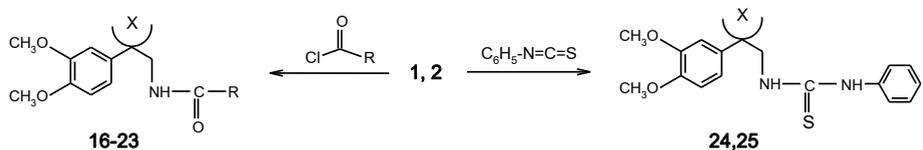


$\text{X} = (\text{CH}_2)_4$ (**1**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$ (**2**); $\text{R} = \text{Br}$ (**3**); $\text{R} = \text{F}$ (**4**); $\text{R} = \text{OCH}_3$ (**5**). $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} = \text{Br}$ (**6**);

$\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} = \text{F}$ (**7**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} = \text{OCH}_3$ (**8**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R} = \text{Br}$ (**9**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R} = \text{F}$ (**10**);

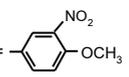
$\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R} = \text{OCH}_3$ (**11**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$ (**12**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$ (**13**). $\text{X} = \text{X}' = (\text{CH}_2)_4$ (**14**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{X}' = (\text{CH}_2)_4$ (**15**).

Нами осуществлена также конденсация аминов **1,2** с хлорангиридами фуранкарбоновых, ароматических и циклоалканкарбоновых кислот, приведшая к амидам **16-23**, а взаимодействием эквимольных количеств аминов **1,2** с фенилизотиоцианатом синтезированы соответствующие производные 3-фенилтиомочевины **24,25**.



$\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} =$  (**16**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} =$  (**17**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} =$  (**18**);

$\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} =$  (**19**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R} =$  (**20**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R} =$  (**21**);

$\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R} =$  (**22**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R} =$  (**23**). $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$ (**24**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$ (**25**).

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

Изучено действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г при внутривенном введении [14]. Эксперименты показали, что среди изученных веществ только соединения **6** и **7**, содержащие в аминной части циклопентановый радикал, а в кислотной части — 4-фторфенильный и 4-бромфенильный остатки, в дозе 5 мг/кг проявляют слабую антиаритмическую активность, снижая гибель подопытных животных от фибрилляции желудочков сердца с 90 (в контрольных опытах) до 66,7%.

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 , внутренний стандарт — ТМС, масс-спектры — на спектрометре "MX-1321 А" с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Бозциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол — ацетон, 3:1. Проявитель — пары йода.

1-(3,4-Диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламины (1,2) получены по методикам [7,8].

4-Арил-6-бром-хроман-2-оны (3-5) получены по методикам [11-13].

Общая методика получения замещенных диарилпропанамидов 6-11. Смесь 0.003 моля амина **1,2** и 0.003 моля хроманона **3-5** в 70 мл бензола кипятят 12 ч, затем бензольный раствор промывают 5% раствором HCl, остаток после отгона бензола кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (1:1).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]пропанамид (6). Выход 71.5 %, т.пл. 155-156 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.43. Найдено, %: С 56.27; Н 4.93; Br 25.71; N 2.13. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 56.40; Н 5.02; Br 25.93; N 2.27. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340 (NH); 1643 (C=O); 1585 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.53-1.71 (м, 8H, C_5H_8); 2.69 (дд, 1H, $J_1 = 14.7$, $J_2 = 7.4$) и 2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.7$, $J_2 = 8.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.14 (дд, 1H, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$) и 3.18 (дд, 1H, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.4$, NCH_2); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 4.71 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 7.4$, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}$); 6.59-6.76 (м, 4H, C_6H_4); 6.93 (дд, 1H, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 6.0$, NH); 7.04 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.5$, =CH); 7.12-7.17 (м, 3H, =CH); 7.30-7.35 (м, 2H, =CH); 9.43 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]пропанамид (7). Выход 68.3%, т.пл. 161-162 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.41. Найдено, %: С 62.38; Н 5.47; Br 14.11; N 2.29. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrFNO}_4$. Вычис-

лено, %: С 62.59; Н 5.62; Вг 14.36; N 2.52. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.53-1.74 (м, 8H, C₅H₈); 2.70 (дд, 1H, J₁ = 14.5, J₂ = 7.5) и 2.73 (дд, 1H, J₁ = 14.5, J₂ = 8.4, CH₂CH); 3.14 (дд, 1H, J₁ = 13.5, J₂ = 6.1) и 3.18 (дд, 1H, J₁ = 13.5, J₂ = 6.2, NCH₂); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.73 (дд, 1H, J₁ = 8.4, J₂ = 7.5, CH₂CH); 6.59-6.76 (м, 4H, C₆H₄); 6.87-6.95 (м, 3H, =CH и NH); 7.04 (дд, 1H, J₁ = 8.5, J₂ = 2.5, =CH); 7.13-7.15 (м, 1H, =CH); 7.18-7.24 (м, 2H, =CH); 9.36 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]пропанамид (8). Выход 74.2%, т.пл. 168-170°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 63.27; Н 5.92; Вг 13.81; N 2.29. C₃₀H₃₄BrNO₅. Вычислено, %: С 63.38; Н 6.03; Вг 14.08; N 2.46. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.52-1.73 (м, 8H, C₅H₈); 2.72 (д, 2H, J = 8.2, CH₂CH); 3.13 (дд, 1H, J₁ = 13.4, J₂ = 6.1) и 3.19 (дд, 1H, J₁ = 13.4, J₂ = 6.3, NCH₂); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.69 (т, 1H, J = 8.2, CH₂CH); 6.58-6.76 (м, 4H, C₆H₄); 6.82-6.89 (м, 2H, =CH); 6.92 (дд, 1H, J₁ = 6.3, J₂ = 6.1, NH); 7.03 (дд, 1H, J₁ = 8.5, J₂ = 2.5, =CH); 7.13-7.18 (м, 3H, =CH); 9.32 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]пропанамид (9). Выход 69.3%, т.пл. 188-190°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 56.83; Н 5.04; Вг 25.18; N 2.11. C₃₀H₃₃Br₂NO₄. Вычислено, %: С 57.05; Н 5.23; Вг 25.36; N 2.23. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.20-1.52 (м, 8H) и 1.71-1.84 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.73 (д, 2H, J = 8.0, CH₂CH); 3.06 (дд, 1H, J₁ = 13.4, J₂ = 6.1) и 3.10 (дд, 1H, J₁ = 13.4, J₂ = 6.4, NCH₂); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 4.65 (т, 1H, J = 8.0, CH₂CH); 6.62-6.75 (м, 4H, C₆H₄); 6.88 (дд, 1H, J₁ = 6.4, J₂ = 6.1, NH); 7.02 (дд, 1H, J₁ = 8.4, J₂ = 2.3, =CH); 7.12-7.18 (м, 3H, =CH); 7.32-7.38 (м, 2H, =CH); 9.28 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]пропанамид (10). Выход 70.5%, т.пл. 158-160°C, R_f 0.48. Найдено, %: С 63.01; Н 5.58; Вг 13.83; N 2.31. C₃₀H₃₃BrFNO₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 5.79; Вг 14.04; N 2.46. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.17-1.52 (м, 8H) и 1.72-1.84 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.72 (д, 2H, J = 8.3, CH₂CH); 3.05 (дд, 1H, J₁ = 13.3, J₂ = 6.2) и 3.12 (дд, 1H, J₁ = 13.3, J₂ = 6.5, NCH₂); 3.74 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.67 (т, 1H, J = 8.3, CH₂CH); 6.58-6.74 (м, 4H, C₆H₄); 6.86-6.93 (м, 3H, =CH и NH); 7.02 (дд, 1H, J₁ = 8.5, J₂ = 2.4, =CH); 7.12-7.14 (м, 1H, =CH); 7.19-7.25 (м, 2H, =CH); 9.30 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]пропанамид (11). Выход 75.6%, т.пл. 165-167°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 63.77; Н 6.03; Вг 13.58; N 2.28. C₃₁H₃₆BrNO₅. Вычислено, %: С 63.91; Н 6.16; Вг 13.76; N 2.40. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.18-1.50 (м, 8H) и 1.70-1.83 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.71 (д, 2H, J = 8.1, CH₂CH); 3.04 (дд, 1H, J₁ = 13.2, J₂ = 6.0) и 3.09 (дд, 1H, J₁ = 13.2, J₂ = 6.2, NCH₂); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 6H, 2OCH₃); 4.68 (т, 1H, J = 8.1, CH₂CH); 6.66-6.81

(м, 7H, =CH и NH); 7.02 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.4$, =CH); 7.10-7.16 (м, 3H, =CH); 9.30 (с, 1H, OH).

Общая методика получения N-замещенных амидоянтарных кислот 12,13. К раствору 0.03 моля амина **1,2** в 10 мл этилацетата прибавляют при встряхивании 3.0 г (0.03 моля) янтарного ангидрида. Реакционная смесь разогревается и масса становится гомогенной. После нагревания в течение 30 мин при 40-60°C к реакционной массе приливают 100 мл гексана, растирают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из эфира.

4-N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метиламидо]янтарная кислота (12). Выход 80.0%, т.пл. 142-143°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 64.23; Н 7.31; N 3.99. $C_{18}H_{25}NO_5$. Вычислено, %: С 64.48; Н 7.46; N 4.18. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3343 (NH); 2750-2800 (COOH); 1737 (C=O); 1643 (C=O); 1590 (C=C аром.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 333 [M^+] (4.54), 235 (4.5), 206 (26), 205 (100), 164 (10), 151 (32). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60-1.94 (м, 8H, C_5H_8); 2.22-2.29 (м, 2H, COCH₂); 2.33-2.40 (м, 2H, COCH₂); 3.22 (д, 2H, $J = 6.2$, NCH₂); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.72-6.80 (м, 3H, C_6H_3); 6.95 (уш.т, 1H, $J = 6.2$, NH); 11.76 (ш, 1H, COOH).

4-N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метиламидо]янтарная кислота (13). Выход 75.3%, т.пл. 149-150°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 65.07; Н 7.58; N 3.83. $C_{19}H_{27}NO_5$. Вычислено, %: С 65.33; Н 7.74; N 4.01. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3371 (NH); 2730-2740 (COOH); 1730 (C=O); 1626 (C=O); 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.22-1.61 (м, 8H) и 1.94-2.05 (м, 2H, C_6H_{10}); 2.21-2.28 (м, 2H, COCH₂); 2.33-2.40 (м, 2H, COCH₂); 3.13 (д, 2H, $J = 6.3$, NCH₂); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.79-6.85 (м, 3H, C_6H_3); 6.86 (уш.т, 1H, $J = 6.3$, NH); 11.70 (ш, 1H, COOH).

Общая методика получения N¹,N⁴-дизамещенных амидов янтарной кислоты 14,15. Смесь эквимольных количеств амидокислот **12,13** и аминов **1,2** нагревают при встряхивании 30 мин при 80-100°C до гомогенной массы. После охлаждения приливают 50 мл бензола и бензольный раствор промывают 10% раствором NaOH (30 мл), затем водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из этанола.

N¹,N⁴-Бис[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]сукцинамид (14). Выход 62.0%, т.пл. 141-142°C, R_f 0.40. Найдено, %: С 69.42; Н 7.73; N 4.93. $C_{32}H_{44}N_2O_6$. Вычислено, %: С 69.56; Н 7.97; N 5.07. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.58-1.93 (м, 16H, 8CH₂, 2C₅H₈); 2.20 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.21 (д, 2H, $J = 6.2$, NCH₂); 3.23 (д, 2H, $J = 6.2$, NCH₂); 3.77 (с, 6H, 2OCH₃); 3.81 (с, 6H, 2OCH₃); 6.71-6.76 (м, 4H) и 6.80-6.91 (м, 2H, 2C₆H₃); 6.98 (уш.т, 1H, $J = 6.2$, NH); 7.12 (уш.т, 1H, $J = 6.2$, NH).

N¹-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-N⁴-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]сукцинамид (15). Выход 45.6%, т.пл. 133-135°C, R_f 0.43. Найдено, %: С 69.83; Н 7.95; N 4.81. $C_{33}H_{46}N_2O_6$. Вычислено, %: С 69.97; Н 8.13; N 4.95. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.17-1.43 (м, 5H) и 1.47-

1.65 (м, 5H, C₆H₁₀); 1.68-2.04 (м, 8H, C₅H₈); 2.23 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.24 (д, 2H, *J* = 6.4, NCH₂); 3.31 (д, 2H, *J* = 6.7, NCH₂); 3.76 (с, 6H, 2OCH₃); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 6.72-6.78 (м, 4H) и 6.85-6.97 (м, 2H, 2C₆H₃); 7.02 (уш.т, 1H, *J* = 6.4, NH); 7.14 (уш.т, 1H, *J* = 6.7, NH).

Общая методика получения амидов 16-23. К раствору 0.004 моля амина **1,2** и 0.004 моля безводного пиридина в 80 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании раствор 0.004 моля хлорангидрида соответствующей кислоты в 60 мл абс. бензола и кипятят при перемешивании 6 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 5% раствор HCl до pH 2. Бензольный слой отделяют, промывают 50 мл воды, затем 5% раствором NaOH и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из эфира.

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]бензофуран-2-карбоксамид (16). Выход 68.3%, т.пл. 109-110°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 72.64; Н 6.45; N 3.59. C₂₃H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 72.82; Н 6.60; N 3.70. ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 3330 (NH); 1645 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Gy*: 1.60-1.82 (м, 8H, C₅H₈); 3.55 (д, 2H, *J* = 6.5, NCH₂); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.82-6.87 (м, 3H, C₆H₃C); 7.20-7.26 (м, 1H, =CH); 7.32-7.38 (м, 2H, =CH); 7.42 (ш.с, 1H, NH); 7.48-7.53 (м, 1H, =CH); 7.63-7.67 (м, 1H, =CH).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-4-метокси-3-нитробензамид (17). Выход 88.5%, т.пл. 133-134°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 63.45; Н 6.11; N 6.55. C₂₂H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 63.77; Н 6.28; N 6.76. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Gy*: 1.54-1.76 (м, 8H, C₅H₈); 3.62 (д, 2H, *J* = 6.2, NCH₂); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 4.02 (с, 3H, OCH₃); 6.84-6.88 (м, 3H, C₆H₃C); 7.28 (д, 1H, *J* = 8.7, H(3), C₆H₃); 7.93 (уш.т, 1H, *J* = 6.2, NH); 8.01 (дд, 1H, *J*₁ = 8.7, *J*₂ = 2.1, H(2), C₆H₃); 8.25 (д, 1H, *J* = 2.1, H(6), C₆H₃).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-5-бромфуран-2-карбоксамид (18). Выход 62.5%, т.пл. 104-105°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 55.63; Н 5.08; Br 19.38; N 3.21. C₁₉H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: С 55.88; Н 5.39; Br 19.61; N 3.43. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Gy*: 1.58-1.80 (м, 8H, C₅H₈); 3.64 (д, 2H, *J* = 6.4, NCH₂); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.55 (д, 1H, *J* = 3.5, H(4), Fur.); 6.81-6.86 (м, 3H, C₆H₃C); 7.20 (д, 1H, *J* = 3.5, H(3), Fur.); 7.85 (уш.т, 1H, *J* = 6.4, NH).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]циклогексанкарбоксамид (19). Выход 82.5%, т.пл. 101-102°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 73.08; Н 8.59; N 3.93. C₂₁H₃₀BrNO₃. Вычислено, %: С 73.26; Н 8.72; N 4.07. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Gy*: 1.01-1.16 (м, 3H), 1.21-1.37 (м, 2H) и 1.48-1.63 (м, 5H, C₆H₁₁); 1.68-1.85 (м, 8H, C₅H₈); 3.49 (д, 2H, *J* = 6.6, NCH₂); 3.57 (м, 1H, CH); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.85-6.89 (м, 3H, C₆H₃C); 7.92 (уш.т, 1H, *J* = 6.6, NH).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-2-нафтилкарбоксамид (20). Выход 65.3%, т.пл. 141-142°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 80.39; Н 7.33; N

3.38. $C_{26}H_{29}NO_2$. Вычислено, %: С 80.62; Н 7.49; N 3.62. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.55-1.82 (м, 8H, C_5H_8); 3.23 (д, 2H, $J = 6.1$, NCH_2); 3.71 (с, 3H, OCH_3); 3.75 (с, 3H, OCH_3); 3.82 (с, 2H, $COCH_2$); 6.31 (дд, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.2$, H(2), C_6H_3C); 6.53 (д, 1H, $J = 8.3$, H(3), C_6H_3C); 6.59 (уш.т, 1H, $J = 6.1$, NH); 6.63 (д, 1H, $J = 2.2$, H(6), C_6H_3C); 7.26-7.30 (м, 1H, =CH); 7.33-7.39 (м, 1H, =CH); 7.44-7.52 (м, 2H, =CH); 7.71-7.76 (м, 1H, =CH); 7.81-8.88 (м, 1H, =CH); 7.94-8.00 (м, 1H, =CH).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]бензофуран-2-карбоксамид (21). Выход 65.6%, т.пл. 136-137°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 73.05; Н 6.63; N 3.38. $C_{24}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: С 73.28; Н 6.87; N 3.56. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.20-1.53 (м, 5H) и 1.64-1.84 (м, 5H, C_6H_{10}); 3.48 (д, 2H, $J = 6.4$, NCH_2); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 3.80 (с, 3H, OCH_3); 6.80-6.85 (м, 3H, C_6H_3C); 7.23-7.28 (м, 1H, =CH); 7.34-7.39 (м, 2H, =CH); 7.45 (ш.с, 1H, NH); 7.50-7.55 (м, 1H, =CH); 7.64-7.68 (м, 1H, =CH).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-4-метокси-3-нитробензамид (22). Выход 83.6%, т.пл. 129-131°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 64.27; Н 6.37; N 6.41. $C_{23}H_{28}N_2O_6$. Вычислено, %: С 64.49; Н 6.54; N 6.54. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.18-1.50 (м, 5H) и 1.62-1.81 (м, 5H, C_6H_{10}); 3.51 (д, 2H, $J = 6.3$, NCH_2); 3.76 (с, 3H, OCH_3); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 4.03 (с, 3H, OCH_3); 6.82-6.87 (м, 3H, C_6H_3C); 7.26 (д, 1H, $J = 8.8$, H(3), C_6H_3); 7.90 (уш.т, 1H, $J = 6.3$, NH); 7.98 (дд, 1H, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.2$, H(2), C_6H_3); 8.23 (д, 1H, $J = 2.2$, H(6), C_6H_3).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (23). Выход 53.5%, т.пл. 92-96°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 76.79; Н 8.11; N 3.03. $C_{27}H_{35}NO_3$. Вычислено, %: С 76.96; Н 8.31; N 3.33. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.12-1.38 (м, 5H) и 1.42-1.61 (м, 5H, C_6H_{10}); 1.67-1.86 (м, 8H, C_5H_8); 3.44 (д, 2H, $J = 6.3$, NCH_2); 3.75 (с, 3H, OCH_3); 3.77 (с, 3H, OCH_3); 6.79-6.86 (м, 3H, C_6H_3C); 7.24-7.38 (м, 5H, C_6H_5); 7.45 (уш.т, 1H, $J = 6.3$, NH).

Общая методика получения 1-замещенных производных 3-фенилтиомочевины 24-25. Смесь 0.003 моля амина **1,2** и 0.003 моля фенилизотиоцианата в 80 мл абс. бензола кипятят 6 ч. После охлаждения к бензольному раствору приливают 10 мл 5% HCl, органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из этанола.

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-3-фенилтиомочевина (24). Выход 68.5%, т.пл. 141-142°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 67.95; Н 6.87; N 7.32; S 8.39. $C_{21}H_{26}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 68.12; Н 7.03; N 7.57; S 8.65. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.65-2.05 (м, 8H, C_5H_8); 3.75 (д, 2H, $J = 5.4$, $NHCH_2$); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 6.54 (уш.т, 1H, $J = 5.4$, $NHCH_2$); 6.74-6.80 (м, 3H, C_6H_3); 7.02 (тт, 1H, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.2$), 7.17-7.24 (м, 2H) и 7.30-7.35 (м, 2H, C_6H_5); 9.42 (уш.с, 1H, NH).

N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-3-фенилтиомочевина (25). Выход 66.0%, т.пл. 142-143°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 68.59; Н 7.14; N

7.22; S 8.09. C₂₂H₂₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 68.75; Н 7.29; N 7.29; S 8.33. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.20-1.62 (м, 8H) и 1.92-2.03 (м, 2H, C₆H₁₀); 3.72 (д, 2H, J = 5.3, NHCH₂); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.55 (уш.т, 1H, J = 5.3, NHCH₂); 6.70-6.78 (м, 3H, C₆H₃); 6.98 (тт, 1H, J₁ = 7.6, J₂ = 1.4), 7.12-7.21 (м, 2H) и 7.28-7.35 (м, 2H, C₆H₅); 9.45 (уш.с, 1H, NH).

1-(3,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՑԻԿԼՈԱԿԱՆ-1-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ՄԻ ՇԱՐՔ ԵՈՐ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԵՐԱՆՑ ՆԱԿԱԱՐԻԹՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ,
Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ**

1-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոալկան-1-մեթիլամինների ռեակցիայով 4-արիլ-6-բրոմ-բրոման-2-ոնների և սաթաթթվի անհիդրիդի հետ սինթեզված են մի շարք համապատասխան դիարիլպրոպիոնաթթվի ամիդներ և սաթաթթվի մոնոամիդներ: Վերջինների կոնդենսացումով վերոհիշյալ ամիդների հետ ստացված են սաթաթթվի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամիդներ (սուկցինդիամիդներ): Նույն ամիդների փոխազդեցությամբ մի շարք թթուների քլորանհիդրիդների և ֆենիլիզոթիոցիանատի հետ սինթեզված են համապատասխան ամիդներ և 1,3-երկտեղակալված թիոկարբամիդներ:

Հետազոտված է սինթեզված նյութերի հակաարիթմիկ ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW AMIDES OF 1-(3,4-DIMETOXYPHENYL)CYCLOALKAN-1-METYLAMINES

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

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

¹ A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

² Molecule Structure Research Centre NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: nanraifoc54@mail.ru

By interaction of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)cycloalkane-1-methylamines with 4-aryl-6-bromochroman-2-ones and succinic acid anhydride a series of corresponding new diarylpropionic amides and monoamides of succinic acid have been obtained. By condensation of monoamides with the above-mentioned amines the symmetric and asymmetric diamides of succinic acid have been obtained. By reaction of the latter amines with aromatic-, cycloalkane- and substituted furan carboxylic acid chlorides in benzene in the presence of anhydrous pyridine the corresponding amides are synthesized. Also, by interaction of phenylisothiocyanate with the same amines derivatives of 1,3-disubstituted thiourea have been obtained.

The antiarrhythmic activity of synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В. // Хим.-фарм. ж., 2003, т. 37, №5, с.10.
- [2] Гюренков И.Н., Озеров А.А., Солодунова Е.А., Арчакова Ю.В., Шматова Е.Н., Сампиева К.Т. // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №5, с. 7.
- [3] Грищук Б.Д., Симчак Р.В., Барановский В.С., Климяк С.И., Покрышко Е.В. // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №6, с.22.
- [4] Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с. 20.
- [5] Удодов В.В., Михалев А.И., Сыропятов Б.Я. // Фармация, 2007, №7, с. 38.
- [6] Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э. // ХГС, 2009, №5, с. 680.
- [7] Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Марашиян Э.С. // ХГС, 1971, №5, с. 637.
- [8] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. // Арм. хим. ж., 1974, т. 27, №9, с. 779.
- [9] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К. Ж. // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [10] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р.Э., Маркарян К.Ж. // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.
- [11] Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с.125.
- [12] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [13] Балаян Р.С., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [14] 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.

**СИНТЕЗ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ Co^{III}
И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ ХИРАЛЬНЫХ
КАТАЛИЗАТОРОВ В РЕАКЦИЯХ АСИММЕТРИЧЕСКОГО
ГЕНЕРИРОВАНИЯ С-С СВЯЗИ**

**А. Ф. МКРТЧЯН ^{а,б}, А. В. ГЕОЛЧАНЫАН ^{а,б}, А. М. СИМОНЯН ^{а,б}, С. Г. ПЕТРОСЯН ^{а,б},
А. С. САГИЯН ^{а,б}, В. И. МАЛЕЕВ ^в, Ю. Н. БЕЛОКОНЬ ^в и В. Н. ХРУСТАЛЕВ ^в**

^аЕреванский государственный университет

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

Факс: (374-60)710410; E-mail: geolchanyan@ysu.am

^бНаучно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654180; E-mail: mkrtchyan@armbiotech.am

^вИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28

Факс: (7-495)1356549; E-mail: yubel@ineos.acr.ru

Поступило 5 III 2015

Синтезированы положительно заряженные октаэдрические комплексы иона Co^{III} нового поколения, представляющие собой основание Шиффа замещенных салициловых альдегидов и 1,2-диаминоциклогексана катионной природы, на внешней сфере которых содержится анион, которые были исследованы в качестве катализаторов в реакциях генерирования С-С связи, а также изучен механизм катализа. Полученные кислоты Бренстеда нового типа на основе хиральных металлокомплексных катионов с анионом на внешней сфере эффективно и стереонаправленно катализируют реакцию триметилсилилцианирования альдегидов, реакцию Михаэля, обеспечивая при этом, практически всегда высокую конверсию продукта (в большинстве случаев до 100%) и 52% стереоселективность в реакции присоединения по Михаэлю этилового эфира малоновой кислоты к ахиральному субстрату дегидроаланина. Установлен порядок реакции при триметилсилилцианировании.

Рис. 6, табл. 2, библиографические ссылки 5.

Одной из важнейших задач современного асимметрического синтеза является разработка универсальных эффективных органических каталитических систем. Ведущее место среди методов синтеза энантио-

мерно чистых веществ занимает асимметрический металлокомплексный синтез [1]. Асимметрический металлокомплексный катализ с использованием синтетических катализаторов является универсальным методом благодаря своему широкому диапазону возможных реакционных условий, а также из-за отсутствия принципиальных ограничений по реагентам, субстратам и растворителям. Так, к настоящему времени известны синтетические асимметрические катализаторы, которые превосходят по своей каталитической способности природные ферменты [2]. Исследования в этой области ведутся очень активно, а потребность в новых хиральных лигандах для металлокомплексного катализа привела к развитию целого направления асимметрического синтеза по созданию и применению новых хиральных лигандов [3].

Ранее нами были получены металлокомплексные октаэдрические бис-(1R,2R) (2-аминосалицилиденаминоциклогексан кобальта) катионные карбонаты, представляющие собой стехиометрически инертные координационно-насыщенные комплексы кобальта (III) с двумя перпендикулярно расположенными хиральными тридентатными лигандами — основаниями Шиффа салицилового (или замещенного салицилового) альдегида и хирального циклогександиамина, и исследованы в реакции триметилсилилцианирования [4, 5].

В настоящей работе описываются синтез нового поколения положительно заряженных комплексов кобальта и исследование их в качестве катализаторов в реакциях генерирования C-C связи, а также изучение их механизма действия.

Нам удалось получить стехиометрически инертные координационно-насыщенные положительно заряженные комплексы кобальта (III) с двумя перпендикулярно расположенными хиральными тридентатными лигандами основаниями Шиффа салицилового, аллилсалицилового и 3-метоксисалицилового альдегидов и хирального циклогександиамина (рис. 1).

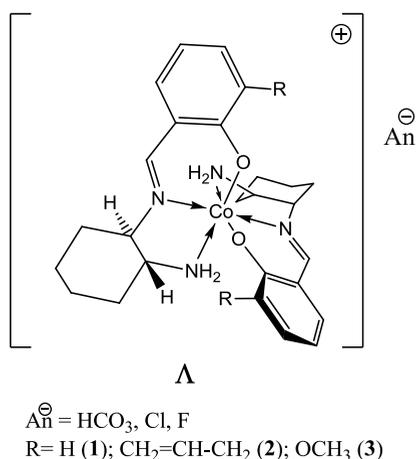


Рис. 1. Синтезированные стехиометрически инертные координационно-насыщенные положительно заряженные комплексы кобальта (III).

Нами получены кристаллы комплексов **1** и **2**, пригодные для рентгеноструктурного анализа (РСА), содержащие в качестве противоионов анионы фтора и хлора $[\Lambda\text{-1}]^+\text{F}^-$ и $[\Lambda\text{-2}]^+\text{Cl}^-$ (рис. 2). Из анализа данных РСА для комплекса $\text{Co}^{\text{III}} \Lambda\text{-}[(R,R)\text{-2}] + \text{Cl}^-$ видно (рис. 2б), что один анион хлора образует четыре водородных связи с протонами -NH_2 групп комплекса (по два протона от каждого), при этом длины связи $\text{NH}\dots\text{Cl}$ находятся в интервале 3.24–3.26 Å. Второй противоион координирован с протонами сольватной молекулы метанола.

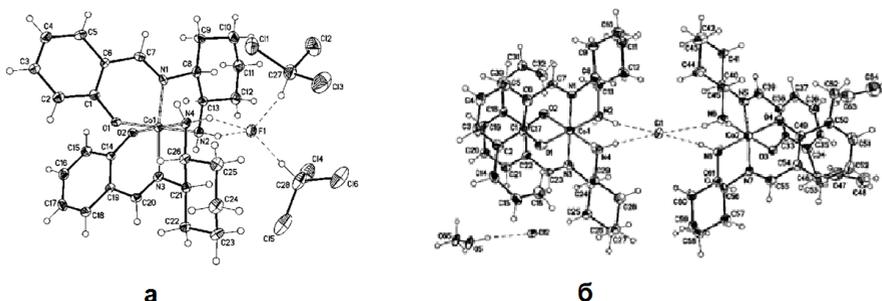


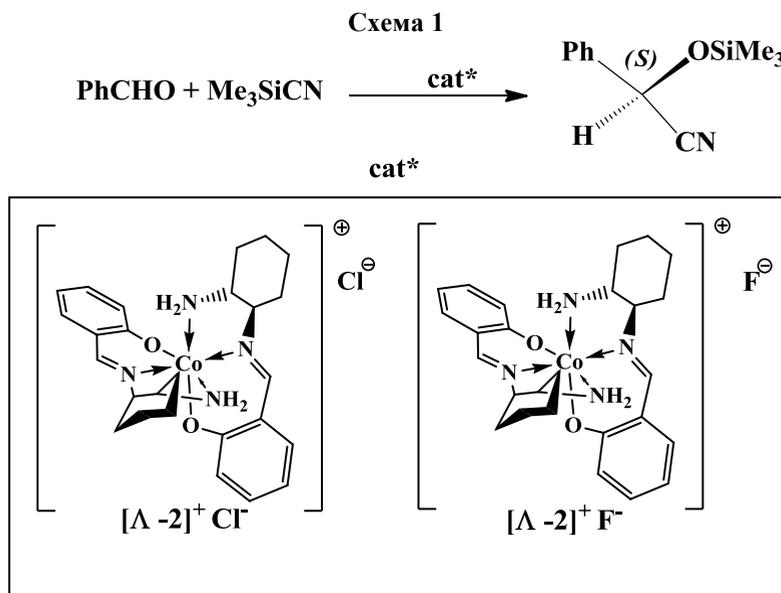
Рис. 2. Структура комплекса $\text{Co}^{\text{III}} [\Lambda\text{-1}]^+\text{F}^-$ (а) и $[\Lambda\text{-2}]^+\text{Cl}^-$ (б) согласно данным рентгеноструктурного исследования¹.

При этом в структуре $[\Lambda\text{-1}]^+\text{F}^-$ анион фтора связан с одним катионом (рис. 2а), координированным двумя протонами NH групп циклогександиаминовых фрагментов. Однако в координационную сферу аниона входят две молекулы хлороформа, образующие дополнительные водородные связи с ионом фтора, а длины связей $\text{NH}\dots\text{F}$ находятся в интервале 2.65–2.7 Å. За счет катион-анионных взаимодействий комплексы кобальта в кристалле объединяются в бесконечные сдвоенные цепи. Расстояния $\text{NH}\text{-Cl}$ и $\text{NH}\text{-F}$ в комплексах $\text{Co}^{\text{III}} [\Lambda\text{-1}]^+\text{F}^-$ и $[\Lambda\text{-2}]^+\text{Cl}^-$ достаточно короткие (2.65–3.2 Å), что свидетельствует о сильных водородных связях. Наличие таких связей противоанионов $[\Lambda\text{-1}]^+\text{F}^-$ и $[\Lambda\text{-2}]^+\text{Cl}^-$ с протонами координированных аминогрупп показывает, что последние обладают достаточной брэнстедовской кислотностью, и полученные катионные комплексы представляют собой активированные металлом органические кислоты Брэнстеда. Тем самым аминогруппы являются эффективными донорами водородных связей. Соответственно полученные октаэдрические комплексы Co^{III} можно рассматривать как новый тип хиральных органокатализаторов модульного строения, которые могут катализировать широкий круг асимметрических химических реакций. Для подтверждения этой достаточно обоснованной гипотезы

¹ Рентгенодифракционное исследование было проведено д.х.н. Хрусталевым В.Н. (Лаборатория рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН).

было решено исследовать данные комплексы в качестве катализаторов в реакциях асимметрического образования связи С-С.

Для исследования каталитической активности синтезированных комплексов в качестве хиральных катализаторов, а также изучения механизма действия были выбраны триметилсилилцианирование бензальдегида (схема 1) и реакция сопряженного присоединения по Михаэлю (схема 2).



Исходя из первоначальных результатов реакции триметилсилилцианирования бензальдегида очевидно, что наиболее эффективным комплекс-катализатором являлся $[\Lambda-2]$ комплекс [4]. Для исследования каталитической активности и механизма действия катализатора была исследована реакция триметилсилилцианирования с $[\Lambda-2]$ с фтор и хлор противоионами.

В случае комплекса $[\Lambda-2]^+ \text{F}^-$ каталитическая активность не теряется даже при соотношении субстрат/катализатор = 500/1 (рис. 3). Это говорит о чрезвычайно высокой каталитической активности металлокомплексных катионов, содержащих в качестве противоиона именно ион фтора. Предполагается следующая гипотеза. В то время как положительно заряженный комплекс, являющийся кислотой Бренстеда, активирует карбонильную группу субстрата, фторид-анион, имеющий специфическое сродство к иону кремния, активирует TMSCN .

При таком двойном активировании и субстрата, и реагента реакция протекает чрезвычайно быстро (рис. 4). В случае других анионов специфической активации TMSCN не происходит и поэтому скорости реакции существенно отличаются.

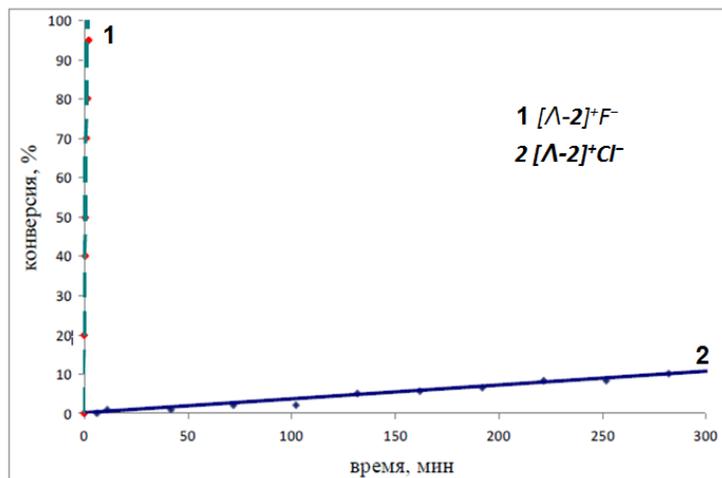


Рис. 3. Сравнительная скорость при катализе реакции TMSCN с PhCHO комплексами $[\Lambda\text{-}2]^+\text{F}^-$ (1) и $[\Lambda\text{-}2]^+\text{Cl}^-$ (2) (0.5 мол.%) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре.

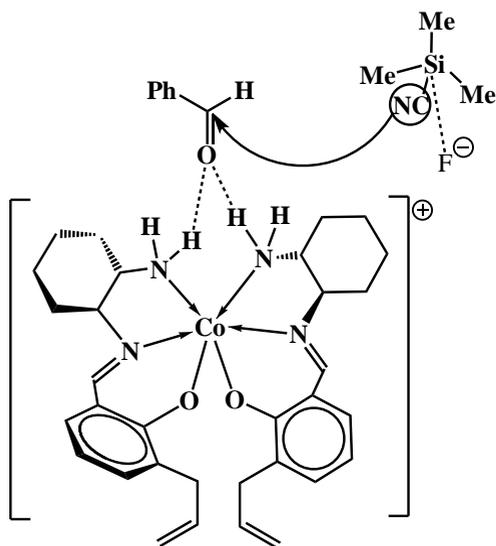


Рис. 4. Предполагаемый механизм реакции асимметрического триметилсилилирования бензальдегида, катализируемого $[\Lambda\text{-}2]^+\text{F}^-$.

Для определения порядка реакции был проведен ряд кинетических исследований по выявлению влияния концентрации катализатора на скорость реакции триметилсилилирования (рис. 5 и 6). На рис. 5 изображена графическая зависимость между конверсией продукта и продолжительностью реакции при разных концентрациях катализатора (0.5, 1 и 2 мол.%).

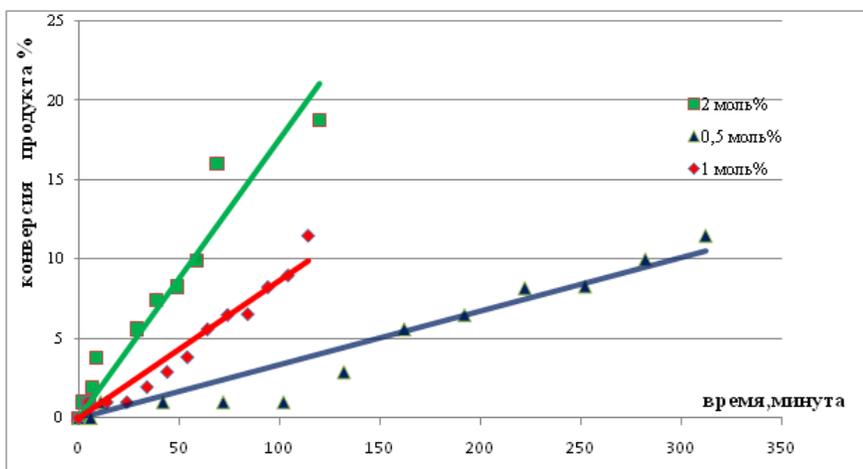


Рис. 5. Зависимость конверсии продукта от продолжительности реакции при разных концентрациях катализатора.

На рис. 6 изображена зависимость конверсии продукта от концентрации катализатора для разных промежутков реакции. Все 3 прямые описывают одинаковую систему: $Y = kx^n$, где n — порядок реакции. Из кривых очевидно, что порядок реакции по металлу составляет единицу.

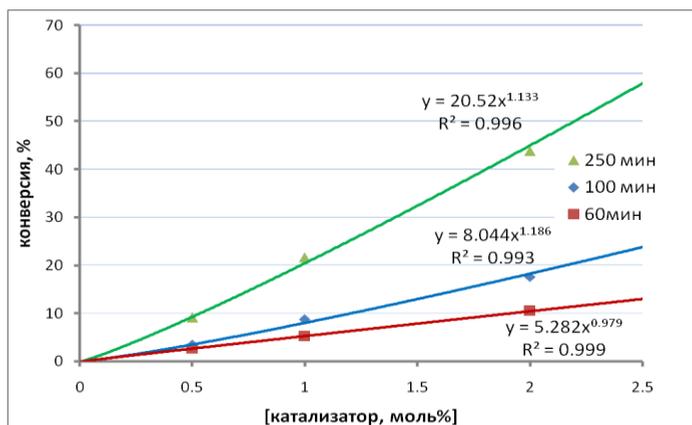
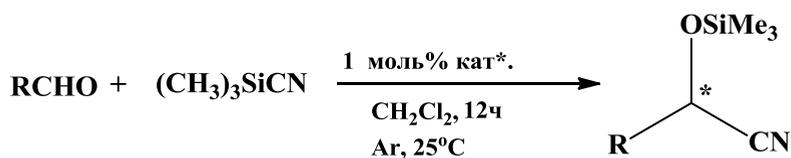


Рис. 6. Зависимость конверсии продукта от концентрации катализаторов для разных промежутков реакции.

С целью определения возможных аспектов применения синтезированных каталитических систем нами были изучены реакции присоединения TMSCN к другим ароматическим альдегидам (схема 2 и табл. 1), используя в качестве катализатора катионный комплекс $[\Lambda-2]^+F^-$, проявивший наибольшую каталитическую активность.

Схема 2



кат.*

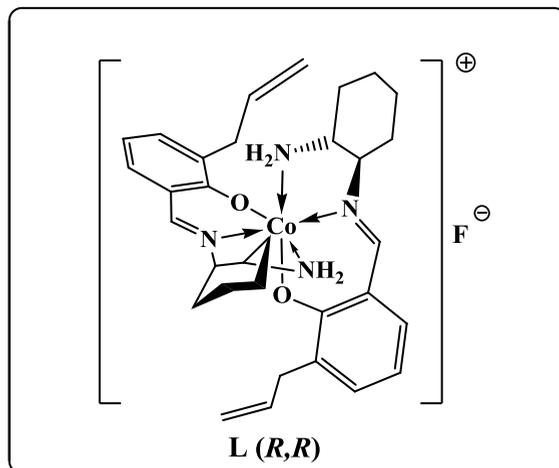


Таблица 1

Степень конверсии триметилсилилцианирования различных альдегидов ^a

R =							
Конверсия, % ^б	100	81	95	100	100	100	100

^a Условия: альдегид (0.246 ммоль), TMSCN (0.373 ммоль), катализатор (0.00246 ммоль), CH₂Cl₂ (1 мл), перемешивание, атмосфера Ar.

^б Конверсия определена методом ЯМР.

Таким образом, на примере реакции триметилсилилцианирования альдегидов было показано, что хиральные металлокомплексные катионы работают как эффективные кислоты Бренстеда. В качестве другой реакции было выбрано сопряженное присоединение по Михаэлю диэтилового эфира малоновой кислоты к ахиральному Ni^{II}-комплексу дегидроаланина (схема 3 и табл. 2).

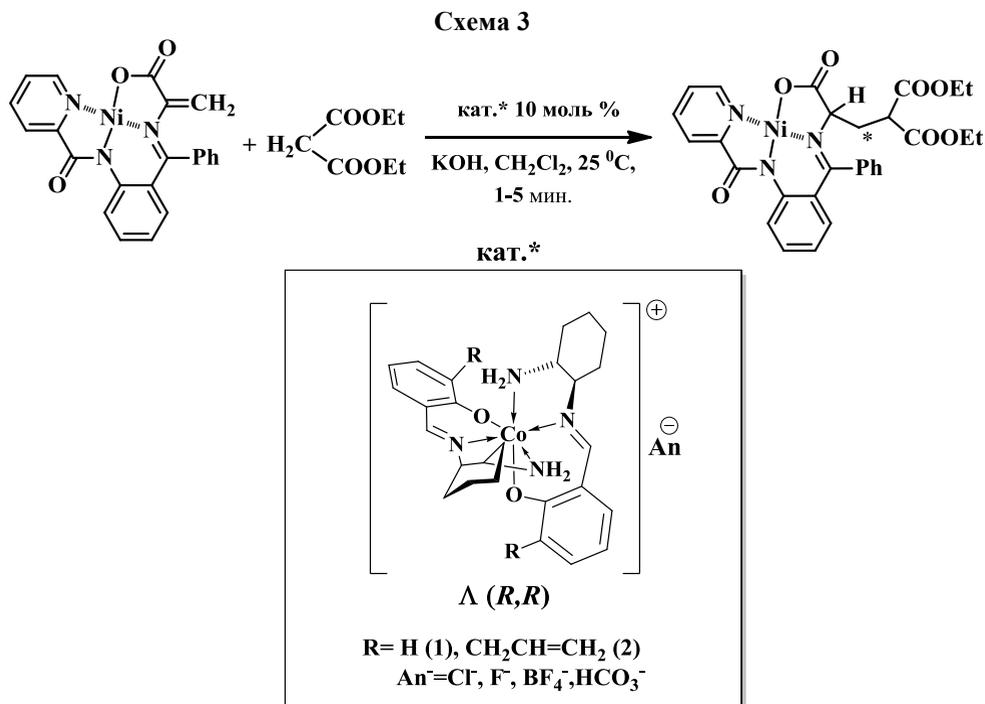


Таблица 2

**Результаты исследования асимметрической реакции присоединения по
Михаэлю ахирального Ni^{II}-комплекса дегидроаланина комплекса Ni^{II}
к этиловому эфиру малоновой кислоты ^a**

Катализатор	[Λ-1] ⁺ Cl ⁻	[Λ-2] ⁺ F ⁻	[Λ-2] ⁺ BF ₄ ⁻	[Λ-2] ⁺ HCO ₃ ⁻
Конверсия продукта, % ^б	95	90	95	80
ee S-продукта, % ^в	36	51.4	40	52

^a Условия реакции: концентрация 0.0585 ммоль, субстрата Ni^{II} комплекс основания Шиффа дегидроаланина, 0.117 ммоль CH₂(COOEt)₂, 0.0585 ммоль KOH, 1мл CH₂Cl₂, 10 мол. % катализатора в атмосфере Ar.

^б Конверсия определена методом ТСХ.

^в — энантиомерный избыток определен исходя из значения [α]_D²⁰ комплекса продукта присоединения.

Из результатов табл. 2, очевидно, что комплекс-катализаторы обеспечивают высокий химический выход на стадии присоединения, а максимальная асимметрическая индукция наблюдается в случае Λ-2 комплекса.

Таким образом, синтезированные хиральные металлокомплексные катализаторы катионной природы в различных асимметрических реакциях образования связи C-C обеспечивают высокую каталитическую

активность (в ряде случаев до 100%), а стереодифференцирующая способность при этом *ee* 51-52%.

Однако наличие высокой каталитической активности в ряду синтезированных металлокомплексных катализаторов катионной природы открывает возможность для проведения дальнейших исследований по модернизации структуры комплексов с целью увеличения стереодифференцирующей способности.

Исследования выполнены при финансировании ГКН РА в рамках армяно-российского совместного научного проекта №13RF-054, а также при поддержке гранта YSSP-13-33 Национального Фонда Науки и Ведущих Технологий и Фонда гражданских исследований и развития (NFSAT, CRDF).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах «Bruker Avance-300» (300 МГц), «Bruker Avance-400» (400 МГц) и «Bruker Avance-600» (600 МГц). Химические сдвиги измерены в шкале δ относительно сигнала остаточных протонов дейтерированного растворителя. Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341» в термостатируемой кювете ($l = 5$ см) при 20°C. Для всех соединений указаны растворитель и концентрация в граммах на 100 мл растворителя. Элементный анализ всех полученных соединений был выполнен в лаборатории элементного анализа ИНЭОС РАН. В работе использовали силикагель Kieselgel-60 («Merck»), Al_2O_3 («Chemapol») и Sephadex LH-20 («Supelco»). Энантиомерный анализ полученных триметилсилиловых эфиров циангидринов проводили на газовом хроматографе (модель «Perkin-Elmer sigma 2000»), снабженном пламенно-ионизационным детектором, на хиральной стационарной фазе Chiraldex B·DM (30 м×0.25 мм). В качестве стандарта для каждого соединения использовали его рацемическую форму. Растворители очищали по стандартным методикам. Для реакций использовались свежеперегнанные бензилбромид, метакрилат, диэтиловый эфир малоновой кислоты, альдегиды, TMSCN и другие реагенты.

А-бис-[6-(((1R,2R)-2-Аминоциклогексил)иминометил) фенолято]Со^{III} карбонат [А-1] НСО₃· Выход 40%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1155^\circ$ (0.04, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., Гц): 1.284-1.307 (м, 2H, CH_2 -); 1.446-1.468 (м, 2H, $-\text{CH}_2$ -); 1.713-1.732 (м, 2H, CH_2 -); 1.778 (д, 2H, CH_2 -, $J = 13.2$); 1.906 (д, 2H, CH_2 -, $J = 12.6$); 2.265-2.333 (м, 2H, 2H, CH_2 -); 2.621 (м, 2H, NH_2); 2.908 (д, 2H, $J = 12$); 3.323 (м, 2H); 3.880-3.915 (м, 2H, CH_2 -); 6.382-6.408 (т, 2H, CH_{Ar} , $J = 7.2$); 6.95 (д, 2H, CH_{Ar} , $J = 8.4$); 6.626 (м, 2H, NH_2 -); 6.943-6.966 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.372 (д, 2H, CH_{Ar} , $J = 7,8$); 8.213 (с, 2H, $-\text{CH}=\text{N}$).

А-бис-[6-(((1R,2R)-2-Аминоциклогексил)иминометил) фенолято]Со^{III} хлорид [А-1]⁺Cl⁻. Выход 50%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1607.1^\circ$ (0.056, MeOH). Найдено, %: С

51.75; Н 5.80; N 8.9; Cl 16.46; Co 9.4. $C_{26}H_{34}ClCoN_4O_2 \times CH_2Cl_2 \times H_2O$. Вычислено, %: С 59.04; Н 6.48; N, 10.59; Cl 6.70; Co 11.14. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д., Гц): 1.284-1.307 (м, 2H, CH_2 -); 1.446-1.468 (м, 2H, $-CH_2$ -); 1.713-1.732 (м, 2H, CH_2 -); 1.778 (д, 2H, CH_2 -, J=13.2); 1.906 (д, 2H, CH_2 -, J=12.6); 2.265-2.333 (м, 2H, 2H, CH_2 -); 2.621 (м, 2H, NH_2 -); 2.908 (д, 2H, J=12); 3.323 (м, 2H); 3.880-3.915 (м 2H, CH_2 -); 6.382-6.408 (т, 2H, CH_{Ar} , J=7.2); 6.95 (д, 2H, CH_{Ar} , J=8.4); 6.626 (м, 2H, NH_2 -); 6.943-6.966 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.372 (д, 2H, CH_{Ar} , J=7.8); 8.213 (с, 2H, $-CH=N$).

А-бис-[6-(((1R,2R)-2-Аминоциклогексил)иминометил)фенолято] Со^{III} фторид [А-1]F⁻. Выход 65%. $[\alpha]_D^{20} = -1852.6^\circ$ (0.076, MeOH). Найдено, %: С 52.38; Н 5.98; N 8.92; F 2.34; Co 9.4. $C_{26}H_{34}FCoN_4O_2 \times CH_2Cl_2 \times H_2O$. Вычислено, %: С 60.93; Н 6.69; N 10.93; F 3.71; Co 11.50. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д., Гц): 1.284-1.307 (м, 2H, CH_2 -); 1.446-1.468 (м, 2H, $-CH_2$ -); 1.713-1.732 (м, 2H, CH_2 -); 1.778 (д, 2H, CH_2 -, J=13.2); 1.906 (д, 2H, CH_2 -, J=12.6); 2.265-2.333 (м, 2H, 2H, CH_2 -); 2.621 (м, 2H, NH_2 -); 2.908 (д, 2H, J=12); 3.323 (м, 2H); 3.880-3.915 (м, 2H, CH_2 -); 6.382-6.408 (т, 2H, CH_{Ar} , J=7.2); 6.95 (д, 2H, CH_{Ar} , J=8.4); 6.626 (м, 2H, NH_2 -); 6.943-6.966 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.372 (д, 2H, CH_{Ar} , J=7.8); 8.213 (с, 2H, $-CH=N$).

А-бис-[2-Аллил-6-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)иминометил)фенолято]карбонат Со^{III} [А-2]⁺НСО₃⁻. Выход 40%. $[\alpha]_D^{20} = -2134.3^\circ$ (0.06, MeOH). Найдено, %: С 58.89; Н 6.76; N 8.16; Co 8.6. $C_{32}H_{42}ClCoN_4O_2 \times CH_2Cl_2$. Вычислено, %: С 62.76; Н 7.28; N 8.61; Co 9.06. Спектр ЯМР 1H аналогичен спектру ЯМР 1H комплекса [А-2]⁺Cl⁻.

А-бис-[2-Аллил-6-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)иминометил)фенолято]хлорид Со^{III} [А-2]⁺Cl⁻. Т.пл. 160-162°C. $[\alpha]_D^{20} = -2473.3^\circ$ (0.06, MeOH). Найдено, %: С 57.66; Н 6.56; N 7.89; Cl 11.44. $C_{32}H_{42}ClCoN_4O_2 \times CH_2Cl_2$. Вычислено, % С, 63.10; Н 6.95; N 9.20; Cl 5.82. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., Гц): 1.230 (м, 2H, CH_2 -); 1.534 (м, 2H, $-CH_2$); 1.703 (м, 2H, CH_2); 1.838 (д, 4H, CH_2); 1.915 (д, 2H, CH_2 , J=13.8); 2.012 (д, 2H, CH_2 , J=13.8); 2.339 (м, 2H, CH_2); 2.596 (т, 2H, NH_2); 2.782 (д, 2H, CH_2 , J=7.6); 2.794 (д, 2H, $=CH_2$ -Allyl, J=7.8); 2.833-2.872 (кв.д, 2H, CH); 3.910 (м, 2H, CH_2 -); 4.650 (д, 2H, CH_2 -Allyl, J=10.3); 4.704 (д, 2H, $=CH_2$ -Allyl, J=16), 5.321 (м, 2H, $=CH$ -Allyl); 6.455 (т, 2H, CH_{Ar}); 6.855 (т, 2H, NH_2); 6.909 (д, 2H, CH_{Ar} , J=6.8); 7.100 (д, 2H, CH_{Ar} , J=7.5); 7.260 (с, 2H, $-CH=N$).

А-бис-[2-Аллил-6-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)иминометил)фенолято]фторид Со^{III} [А-2]⁺F⁻. $[\alpha]_D^{20} = -2621.1^\circ$ (0.038, MeOH). Найдено, %: С 60.72; Н 7.03; N 8.59; F 2.34. $C_{32}H_{42}FCoN_4O_2 \times CH_2Cl_2$. Вычислено, %: С 65.12; Н 7.62; N 9.20; Co 9.68; F 3.12. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., Гц): 1.206 (м, 2H, CH_2 -); 1.551 (м, 2H, CH_2 -); 1.695 (м, 2H, $-CH_2$); 1.861 (м, 4H, $-CH_2$); 2.014 (м, 2H, CH_2); 2.522 (ушир, 2H, CH_2); 2.745 (м, 2H, NH_2); 2.815 (м, 2H, CH_2); 3.745 (м., 2H, CH-); 4.692 (д, 2H, J=10.3, CH_2 -Allyl); 4.779 (д, 2H, $=CH_2$ -Allyl, J=16); 5.365 (м, 2H, $=CH$ -Allyl); 6,455

(т, 2H, CH_{Ar}); 6.909 (д, 2H, CH_{Ar}, J=6.8); 7.000 (д, 2H, CH_{Ar}, J=7.5); 7.926 (с, 2H, -CH=N).

А-бис-[2-Метокси-6-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)иминометил)феноля-то]Со^{III} [Λ-3]⁺НСО₃⁻. Выход 40%. $[\alpha]_D^{20} = -1839^\circ$ (0.082, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, (CD₃)₂СО, δ, м.д., Гц): 1.276-1.284 (м, 2H, CH₂-); 1.439-1.448 (м, 2H, -CH₂-); 1.778 (м, 4H, CH₂-); 1,927 (д, 2H, CH₂-); 2.285 (м, 2H, CH₂-); 2.713 (м, 2H, NH₂-); 3.281 (с, 6H, ОСН₃); 3.4 (м, 2H); 3.901-3.936 (м 2H, NH₂-); 6.303 (т, 2H, CH_{Ar}); 6.618 (д, 2H, CH_{Ar}, J=8,4); 6,756 (м, 2H, NH₂-); 7.047 (д, 2H, CH_{Ar}); 8.229 (с, 2H, -CH=N).

Методика триметилсилилцианирования бензальдегида. В колбу Шленка в токе аргона добавляют 2.5 мол.% (0.00615 ммоль) катализатора, 1 мл CH₂Cl₂, 0.025 мл (0,246 ммоль) бензальдегида и 0.05 мл (0,373 ммоль) триметилсилилцианида. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере аргона при температуре 25°C. Затем смесь пропускают через слой SiO₂ (элюат CH₂Cl₂) для освобождения от катализатора. Энантиомерный состав полученного продукта определяют с помощью газовой хроматографии на хиральной колонке.

Асимметрическое присоединение по Михаэлю этилового эфира малоновой кислоты к ахиральному комплексу дегидроаланину. В колбу, предварительно обожженную, заполненную аргоном, помещают 10 мол.% катализатора, 1 мл CH₂Cl₂, далее 0.0585 ммоль KOH(основания), 0.025 г (0.0585 ммоль) комплекса, после 5 мин перемешивания добавляют малоновый эфир (0.117 ммоль). За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO₂, (CH₃)₂CO/CHCl₃, 1/5). Далее нейтрализуют CH₃COOH (ледяная). Экстрагируют. Продукт чистят пластиночной хроматографией на SiO₂ в системе (CH₃)₂CO/CHCl₃ = 1/5.

ԴՐԱԿԱՆ ԻՑՑՔԱՎՈՐՎԱԾ Co^{III} ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶՐ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ ՈՐՊԵՍ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿԱՏԱԼԻԶԱՏՈՐՆԵՐ C-C ԿԱՊԻ ԱՌԱՋԱՅՄԱՆ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՒՉԱՆՅԱՆ, Ն. Մ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ,
Ա. Ս. ՍԱԳՅԱՆ, Վ. Ի. ՄԱԼԵԵՎ, Յու. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ և Վ. Ն. ԽՐՈՒՄՏԱԼԵՎ

Ներկայացված աշխատանքում նկարագրված է նոր սերնդի դրական լիցքավորված կոբալտային կոմպլեքսների սինթեզը և դրանց հետազոտումը որպես կատալիզատորներ C-C կապի առաջացման ռեակցիաներում, ինչպես նաև դրանց ազդեցությունը մեխանիզմների հետազոտումը:

Մեզ հաջողվել է ստանալ երկու ուղղահայաց դասավորված քիրալային տրիդենտալ լիգանդներով ստերեոքիմիապես իներտ, կոորդինացիոն հագեցած, դրական լիցքավորված (III)կոբալտի կոմպլեքսներ: Քիրալային լիգանդները իրենցից ներկայացնում են սպիրիլ-, այլիսպիրիլ- և 3-մետոքսիսպիրիլալդեհիդների և քիրալային ցիկլոհեքսանդիամինի Շիֆի հիմքեր:

Մեր կողմից ստացվել են որպես հակաիոն ֆտորի և քլորի անիոններ պարունակող մետաղակոմպլեքսների բյուրեղներ, որոնք պիտանի են ռենտգենկառուցվածքային անալիզի համար:

Ռենտգենկառուցվածքային անալիզի արդյունքները ցույց են տվել, որ սինթեզված կատիոնային կոմպլեքսները իրենցից ներկայացնում են մետաղներով ակտիվացած Բրենստեդի օրգանական թթվուհներ: Հենց դրանով էլ ամինոխմբերը Հանդիսանում են ջրածնական կապերի արդյունավետ դոնորներ: Հետևաբար, ստացված Co^{III} -ի օկտաէդրիկ կոմպլեքսները կարող են կատալիզել մեծ թվով ասիմետրիկ ռեակցիաներ: Այս Հիպոթեզի Հաստատման Համար որոշվել է նշված կոմպլեքսները Հետազոտել C-C կապի առաջացման ասիմետրիկ ռեակցիաներում:

Կատալիզատորների կատալիտիկ ակտիվության և ազդեցության մեխանիզմի ուսումնասիրման Համար Հետազոտվել է տրիմեթիլսիլիլցիանացման ռեակցիան ֆտոր և քլոր Հակահիոններ պարունակող Co^{III} ($[\Lambda-2]$) իոնի Λ -բիս- $[2-ալիլ-6-((1R,2R)-2-ամինոցիկլոհեքսիլ)ամինոմեթիլ]$ ֆենոլյատով):

F Հակահիոնով $[\Lambda-2]$ կոմպլեքսի Համար կատալիտիկ ակտիվությունը մնում է սուբստրատ/կատալիզատոր = 500/1 Հարաբերության դեպքում: Դա խոսում է որպես Հակահիոն ֆտորի իոն պարունակող մետաղակոմպլեքսային կատիոնների բավականին բարձր կատալիտիկ ակտիվության մասին: Ենթադրվում է հետևյալ Հիմնվածը՝ այն ժամանակ, երբ Բրենստեդի թթու Համարվող դրական լիցքավորված կոմպլեքսը ակտիվացնում է սուբստրատի կարբոնիլային խումբը, սիլիցիոնի իոնին նման ֆտորիդ անիոնը ակտիվացնում է տրիմեթիլսիլիլցիանիդին: Սուբստրատի և ռեագենտի այդպիսի երկակի ակտիվացման դեպքում ռեակցիան ընթանում է բավականին արագ: Ուրիշ անիոնների դեպքում տրիմեթիլսիլիլցիանիդի սպեցիֆիկ ակտիվացում տեղի չի ունենում և այդ պատճառով էլ ռեակցիաների արագությունները զգալի տարբերվում են:

Ռեակցիայի կարգի որոշման Համար իրականացվել են տրիմեթիլսիլիլցիանացման ռեակցիայի արագության վրա կատալիզատորի կոնցենտրացիայի ազդեցության մի շարք կինետիկական Հետազոտություններ: Կառուցվել է երկու դեպքի՝ կատալիզատորի տարբեր կոնցենտրացիաների դեպքում ռեակցիայի տեղումնային և արգասիքի կոնվերսիայի միջև կախվածություն, և արգասիքի կոնվերսիայի ու կատալիզատորի կոնցենտրացիայի միջև կախվածություն: Բոլոր կորերը նկարագրում են նույն Համակարգը՝ $Y=kx^n$, որտեղ n -ը ռեակցիայի կարգն է: Կորերից երևում է, որ մետաղից կախված ռեակցիայի կարգը մեկ է:

Սինթեզված կատալիտիկ Համակարգերի կիրառման Հնարավոր ասպեկտների որոշման նպատակով մեր կողմից Հետազոտվել են տրիմեթիլսիլիլցիանիդի միացման ռեակցիաները ուրիշ ալդեհիդներին, որպես կատալիզատոր օգտագործելով C-C կապի առաջացման ռեակցիաներում առավել բարձր կատալիտիկ և ստերեոդիֆերենցող ունակություն ցուցաբերած կատիոնային կոմպլեքս $[\Lambda-2]^+ F^-$:

Այսպիսով՝ միջնագային կատալիզի պայմաններում ալդեհիդների տրիմեթիլսիլիլցիանացման ռեակցիաների օրինակի վրա ցույց է տրվել, որ քիրալային մետաղակոմպլեքսային կատիոնները աշխատում են ինչպես արդյունավետ Բրենստեդի թթուներ:

Սինթեզված կոմպլեքսների կատալիտիկ ակտիվության ուսումնասիրման Համար, որպես մեկ այլ ռեակցիա ընտրվել է նաև Ni^{II} դեհիդրոալանինային քիրալային կոմպլեքսին մալոնաթթվի դեհիդրոմեթիլի Միքայելի միացման ռեակցիան:

Կոմպլեքս-կատալիզատորները միացման փուլում ապահովում են բարձր քիմիական ելքեր, իսկ մաքսիմում ասիմետրիկ ինդուկցիա նկատվում է $\Lambda-2$ կոմպլեքսի դեպքում:

Այսպիսով, սինթեզված կատիոնային բնույթի քիրալային մետաղակոմպլեքսային կատալիզատորները C-C կապի առաջացման տարբեր ասիմետրիկ ռեակցիաներում ապահովում են բարձր կատալիտիկ ակտիվություն (կոնվերսիան 81-ից 100%), իսկ ստերեոդիֆերենցող Հատկությունը այդ դեպքում 50-52% է:

Հետազոտությունը իրականացվել է թիվ 13RF-054 Հայ-ռուսական Համատեղ գիտական նախագծի շրջանակներում, ինչպես նաև գիտության և առաջատար տեխնոլոգիաների ազգային Հիմնադրամի և քաղաքացիական Հետազոտությունների և մշակութային Հիմնադրամի (NFSAT, CRDF) YSSP-13-33 դրամաշնորհի աջակցությամբ:

**SYNTHESIS OF POSITIVELY CHARGED Co^{III} COMPLEXES
AND THEIR STUDY AS CHIRAL CATALYSTS IN THE REACTIONS
OF C-C BOND ASYMMETRIC GENERATION**

**A. F. MKRTCHYAN^{a,b}, A. V. GEOLCHANYAN^{a,b}, H.M.SIMONYAN^{a,b},
S. G. PETROSYAN^{a,b}, A. S. SAGHYAN^{a,b}, V. I. MALEEV^c,
Yu. N. BELOKON^c and V. N. KHRUSTALEV^c**

^a Yerevan State University

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

Fax: (374-60)710410; E-mail: geolchanyan@ysu.am

^b Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654180; E-mail: mkrtchyan@armbiotech.am

^c A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS

28, Vavilov Str., 119991, Moscow, Russian Federation

Fax: (7-495)1356549; E-mail: yubel@ineos.acr.ru

The present work reports on the synthesis of a new generation of positively charged cobalt complexes and their study as catalysts in the reactions of C-C bond generation as well as investigation of their action mechanism.

We have succeeded in producing stoichiometrically inert coordination-saturated positively charged cobalt (III) complexes with two perpendicularly located chiral tridentate ligands of Schiff base of salicylic, allylsalicylic and 3-methoxysalicylic aldehydes and chiral cyclohexanediamine.

We have obtained crystals of metal complexes containing fluorine and chlorine anions as counterions, suitable for X-ray structural analysis (RSA).

Study of RSA results showed that the synthesized complexes could have Bronsted acidity and the produced cationic complexes are metal-activated organic Bronsted acids. Thus, amino groups are efficient donors of hydrogen bonds. Accordingly, the obtained octahedral Co^{III} complexes can catalyze a wide range of asymmetric chemical reactions. To confirm this hypothesis, the mentioned complexes were investigated as catalysts in the reactions of C-C bond asymmetric formation.

To research catalytic activity and the mechanism of catalyst action, the reaction of trimethylsilyl-cyanation in the presence of complex Co^{III} Λ -bis-[2-allyl-6-(((1R,2R)-2-aminocyclohexyl) iminomethyl)phenolate] (Λ -2) with fluorine and chlorine counterions was explored.

In the case of Λ -2 complex with fluorine counterion the catalytic activity remains in the substrate/catalyst ratio = 500/1. This proves extremely high catalytic activity of metal complex cations containing fluorine ion as a counterion. The following hypothesis is suggested: while a positively charged complex, which is Bronsted acid, activates a carbonyl group of the substrate, fluorine anion having a specific affinity to silicon ion activates trimethylsilylcyanide (TMSCN). With such a double activation of both substrate and reagent, the reaction proceeds extremely fast. In case of other anions no specific activation of TMSCN occurs and therefore the reaction rates significantly differ.

To determine the order of the reaction, a number of kinetic investigations on the detection of the effect of catalyst concentration on the rate of trimethylsilylcyanation were carried out. Two diagrams were plotted: graphic dependence of the product

conversion on the reaction time at different catalyst concentrations and the dependence of the product conversion on the catalyst concentration. All straight lines describe the same system: $Y = kx^n$, where n is the reaction order. It is evident from the curves that the reaction order by metal equals one.

To determine possible aspects of synthesized catalytic systems application, we studied the addition reactions of TMS-CN to other aldehydes using as a catalyst a cationic $[\Lambda\text{-}2]^+\text{F}^-$ complex, which revealed the greatest catalytic and stereodifferentiating ability in other reactions for C-C bond generation.

Thus, on the example of the reaction of aldehydes trimethylsilylcyanation under phase-transfer catalysis it was shown that chiral metal complex cations work as efficient Bronsted acids.

As the other reaction aimed at studying the catalytic activity of synthesized complexes was chosen Michael conjugate addition of diethyl malonic ester to achiral Ni^{II} complex of dehydroalanine.

Complex-catalysts provide high chemical yield at the stage of addition, and maximum asymmetric induction is observed with $\Lambda\text{-}2$ complex.

Thus, synthesized chiral cationic charged metal complex catalysts in different asymmetric reactions of C-C bond generation provide high catalytic activity (conversion from 81 to 100%), stereodifferentiating ability being *ee* 50-52%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Iwao Ojima. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd Edition, Chapter 2, 3, 2012.
- [2] *Jacobsen E., Pfaltz A.* *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, 1999, Chapter 6.1.
- [3] *Katritzky A., Meth-Kohn O., Rees C., Pattenden G.* *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, Pergamon Press: Oxford, 1995, 3, Chapter 18.
- [4] *Мкртчян А.Ф.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, №3, т. 64, с. 373.
- [5] *Сагиян А.С., Мкртчян А.Ф., Скрупская Т.В., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Акопян К.В., Овсепян Г.Ц.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, №4, т. 63, с. 460.

**СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ
ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ N-БЕНЗОИЛ- α,β -
ДЕГИДРОВАЛИЛ- α,β -ДЕГИДРОФЕНИЛАЛАНИНОВ**

В. О. ТОПУЗЯН и З. Г. АЛЕБЯН

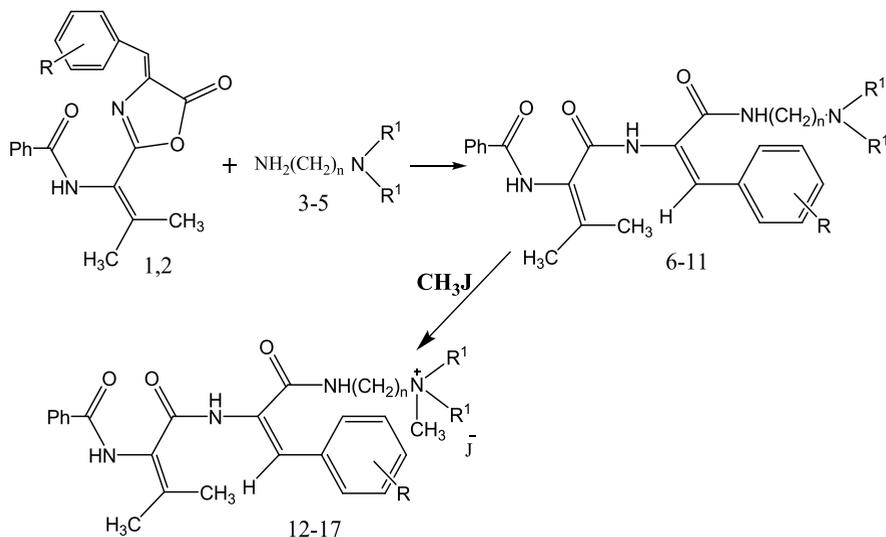
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: zarahalebyan@gmail.com

Поступило 2 II 2015

Синтезированы диалкиламиноалкиламиды N-бензоил- α,β -дегидровалил- α,β -дегидрофенилаланинов, а также их четвертичные аммониевые соли, определены их физико-химические характеристики. Приведены результаты исследования взаимодействия синтезированных веществ с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БуХЭ) человека. Определены значения IK_{50} (ингибирующая концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза 0.1 мМ ацетилтиохолина). Установлено, что все синтезированные соединения проявляют антихолинэстеразные свойства и специфичны по отношению к БуХЭ.

Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

Ранее нами было установлено, что холиновые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот [1,2] и α,β -дегидропептидов [3] являются обратимыми ингибиторами как ацетилхолинэстеразы (АХЭ КФ 3.1.1.7), так и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ КФ 3.1.1.8). Настоящее сообщение посвящено синтезу и изучению антихолинэстеразных свойств 2-(диалкиламино)алкиламидов N-бензоил- α,β -дегидровалилдегидрофенилаланинов и их четвертичных аммониевых солей. Синтез этих соединений осуществлен взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1,2** с диалкиламиноалкиламинами **3-5**.



R = 3-NO₂ (**1**); 4-Br (**2**); R¹ = CH₃ n = 2 (**3**), R¹ = CH₃ n = 3 (**4**); R¹ = C₂H₅, n = 2 (**5**); R = 3-NO₂, R¹ = CH₃, n = 2 (**6**, **12**); R = 3-NO₂, R¹ = CH₃, n = 3 (**7**, **13**); R = 3-NO₂, R¹ = C₂H₅, n = 2 (**8**, **14**); R = 4-Br, R¹ = CH₃, n = 2 (**9**, **15**); R = 4-Br, R¹ = CH₃, n = 3 (**10**, **16**); R = 4-Br, R¹ = C₂H₅, n = 2 (**11**, **17**).

Взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1** и **2** с диалкиламиноалкиламинами в среде ацетона при комнатной температуре получены аминоамиды **6-11** с выходами в пределах 48-89%. Последние были превращены в четвертичные аммониевые соли.

Для всех синтезированных амидов **6-17** определены значения ИК₅₀ для эритроцитарной АХЭ и плазменной БуХЭ человека (табл.).

Таблица

Антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил-α,β-дегидровалил-α,β-дегидрофенилаланинов и их четвертичных аммониевых солей

Соединение	ИК ₅₀ , mM		А/Б	Соединение	ИК ₅₀ , mM		А/Б
	АХЭ (А)	БуХЭ (Б)			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)	
6	0.19	0.007	27.14	12	0.375	0.0058	64.64
7	0.385	0.0052	74	13	0.435	0.0167	26.05
8	0.427	0.0056	76.8	14	0.368	0.0073	50.4
9	0.298	0.0048	62.58	15	0.343	0.0021	164.7
10	0.418	0.01	41.8	16	0.775	0.0067	116.24
11	0.327	0.01	32.7	17	0.213	0.0095	22.4

Из приведенных в таблице данных видно, что в случае АХЭ наиболее активным ингибитором является 2-(диметиламино)этиламид N-бензоил-α,β-дегидровалил-3-NO₂-α,β-дегидрофенилаланина (**6**), а наиболее высокую антибутирилхолинэстеразную активность проявляет йодмети-

лат 3-(диметиламино)пропиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-NO₂- α,β -дегидрофенилаланина (**15**). С другой стороны, очевидно, что кватернизация третичных аминогрупп исследованных амидов не всегда способствует увеличению ингибиторных свойств по отношению к БУХЭ, а в случае АХЭ мало влияет на ингибирующую активность соединений.

По данным таблицы, все исследованные вещества проявляют специфичность по отношению к БУХЭ (см. отношения А/Б, где А и Б являются значениями ИК₅₀ данного вещества для АХЭ и БУХЭ, соответственно). При этом самую высокую селективность по отношению к БУХЭ проявляет 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-NO₂- α,β -дегидрофенилаланина (**15**; ~164 раза).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H- на " Varian Mercury-300" в растворе ДМСО-d₆. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F₂₅₄"; элюент – пропанол – вода, 7:3; проявитель – пары йода и УФ-лучи. Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолонны **1** и **2** получены по методу [4].

Диалкиламиноалкиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил- 3-NO₂ и -4-Вг дегидрофенилаланина. К раствору 5 ммоль оксазолонна **1** или **2** в 20 мл абсолютного ацетона при перемешивании добавляют 5.5 ммоль диалкиламиноалкиламина и смесь оставляют при комнатной температуре. Через день образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие через сутки к реакционной смеси прибавляют 100 мл воды, потом фильтруют, сушат на воздухе.

Диметиламиноэтиламид N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (6**).** Выход 84.9%, т. пл. 217-221°C, R_f 0.51. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=C); 1660 (СО-амидн.); 3308 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.88 (3H, с, CH₃); 1.99 (3H, с, CH₃); 2.21 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.42-2.48 (2H, м, NCH₂), 3.31-3.38 (2H, м, NHCH₂); 7.40-7.59 (5H, м, H_{Ar} и =CH); 7.87-7.91 (1H, м, H_{Ar}); 7.97-8.11 (4H, м, H_{Ar} и NHCH₂); 8.34-8.37 (1H, м, H_{Ar}); 9.45 (1H, уш. с, NH); 9.88 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 62.82; Н 6.22; N 14.26. С₂₅H₂₉N₅O₅. Вычислено, %: С 62.62; Н 6.10; N 14.60.

Диметиламинопропиламид N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (7**).** Выход 48.0%, т. пл. 200-202°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1619 (C=C); 1650 (СО-амидн.); 3285 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.65-1.76 (2H, м, CH₂); 1.89 (3H, с, CH₃); 2.00 (3H, с, CH₃); 2.15 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.29 (2H, т, J=7.2, NCH₂); 3.23-3.31 (2H, м, NHCH₂); 7.41 (1H, с, =CH); 7.42-7.59 (4H, м, H_{Ar}); 7.86-7.91 (1H, м, H_{Ar}); 8.01-8.11 (4H, м, H_{Ar} и NHCH₂); 8.34-8.37 (1H, м, H_{Ar}); 9.42 (1H, уш. с, NH); 9.88 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.41; Н 6.65; N 14.35. С₂₆H₃₁N₅O₅. Вычислено, %: С 63.27; Н 6.33; N 14.19.

Диэтиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (8). Выход 92.6%, т. пл. 184-188°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C); 1675 (CO-амидн.); 3185, 3332 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.03 (6H, т, J=7.1, CH_2CH_3); 1.88 (3H, с, CH_3); 1.99 (3H, с, CH_3); 2.55 (4H, к, J=7.1; CH_2CH_3); 2.56-2.61 (2H, м, NCH_2); 3.26-3.34 (2H, м, $NHCH_2$); 7.40 (1H, с, =CH); 7.41-7.59 (4H, м, H_{Ar}); 7.87-7.91 (1H, м, H_{Ar}); 8.00 (1H, уш. т, J=5.6, $NHCH_2$); 8.04-8.11 (3H, м, H_{Ar}); 8.35-8.37 (1H, м, H_{Ar}); 9.44 (1H, уш. с, NH); 9.88 (1, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.74; Н 6.78; N 13.94. $C_{27}H_{33}N_5O_5$. Вычислено, %: С 63.89; Н 6.55; N 13.80.

Диметиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидровалил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (9). Выход 54.0%, т. пл. 219-223°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C) 1644 (CO-амидн.); 3229, 3276 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.88 (3H, с, CH_3); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.21 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 2.43 (2H, т, J= 6.9; NCH_2); 3.32 (2H, тд, J=6.9, J=5.7, $NHCH_2$); 7.24 (1H, с, =CH); 7.38-7.55 (7H, м, H_{ar}); 7.89 (1H, уш. т, J= 5.7, $NHCH_2$); 8.04-8.09 (2H, м, орто- C_6H_5), 9.28 (1H, с, $NHCO$); 9.78 (1H, с, $NHCO$). Найдено, %: С 58.79; Н 5.88; N 10.76; Br 15.42. $C_{25}H_{29}BrN_4O_3$. Вычислено, %: С 58.48; Н 5.69; N 10.91; Br 15.56.

Диметиламинопропиламинид N-бензоил- α,β -дегидровалил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (10). Выход 57.8%, т. пл. 216-220°C, R_f 0.18. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C) 1648 (CO-амидн.); 3237 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.64-1.74 (2H, м, CH_2); 1.88 (3H, с, CH_3); 2.04 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, $N(CH_3)_2$); 2.28 (2H, т, J=7.2, NCH_2); 3.25 (2H, тд, J=7.3, J=5.6, $NHCH_2$); 7.23 (1H, с, =CH); 7.38-7.54 (7H, м, H_{ar}); 7.96 (1H, уш. т, J=5.6, $NHCH_2$); 8.04-8.09 (2H, м, *o*-H C_6H_5); 9.26 (1H, с, $NHCO$); 9.78(1H, с, $NHCO$). Найдено, %: С 59.51; Н 5.75; N 10.84; Br 15.36. $C_{26}H_{31}BrN_4O_3$. Вычислено, %: С 59.20; Н 5.92; N 10.62; Br 15.15.

Диэтиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидровалил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (11). Выход 80.0 %, т. пл. 216-220°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C); 1675 (CO-амидн.); 3214 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.02 (6H, т, J=7.1; CH_2CH_3); 1.87 (3H, с, CH_3); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.50-2.59 (6H, м, NCH_2); 3.24-3.32 (2H, м, $NHCH_2$); 7.22 (1H, с, =CH); 7.38-7.54 (7H, м, H_{Ar}); 7.89 (1H, уш. т, J=5.7, $NHCH_2$); 8.03-8.08 (2H, м, H_{Ar}); 9.26 (1H, уш. с, NH); 9.77 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 60.12; Н 6.32; N 10.55; Br 14.44. $C_{27}H_{33}BrN_4O_3$. Вычислено, %: С 59.98; Н 6.14; N 10.35; Br 14.76.

Йодметилаты диалкиламиноалкиламинов N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-NO₂ и 4-Br- α,β -дегидрофенилаланинов. К раствору 1.5 ммольа амида в 15 мл абсолютного ацетона или в 20 мл абсолютного спирта при перемешивании добавляют 2.2 ммольа йодистого метила и смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Если образуется осадок, его отфильтровывают, а в его отсутствие к реакционной смеси прибавляют 50 мл диэтилового эфира.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (12). Выход 30.8%, т. пл. 202-206⁰С, R_f 0.15. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1642 (C=C); 1652 (СО-амидн.); 3221; 3352 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д., Гц: 1.92 (3Н, с, СH₃); 2.06 (3Н, с, СH₃); 3.27 (9Н, с, N⁺СH₃); 3.66-3.82 (4Н, м, NHСH₂СH₂); 7.43 (1Н, с, =СН); 7.45-7.64 (4Н, м, H_{Ar}); 7.93-7.98 (1Н, м, H_{Ar}); 8.06-8.15 (3Н, м, H_{Ar}); 8.35-8.38 (1Н, м, H_{Ar}, С₆H₅); 8.47 (1Н, уш. т, J=5.5, NHСH₂); 9.62 (1Н, уш. с, NH); 10.01 (1Н, уш. с, NH). Найдено, %: С 50.42; Н 5.52; J 20.08; N 9.33. С₂₆H₃₂N₅O₅. Вычислено, %: С 50.25; Н 5.20; J 20.42; N 9.02.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (13). Выход 32.6%, т. пл. 160-162⁰С, R_f 0.15. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1580 (C=C); 1642 (СО-амидн.); 3180 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 1.06-1.18 (2Н, м, СH₂); 1.92 (3Н, с, СH₃); 2.07 (3Н, с, СH₃); 3.14 (5Н, с, N⁺СH₃); 3.34-3.52 (4Н, м, NHСH₂ и N⁺СH₂); 7.34 (1Н, с, =СН); 7.44-7.62 (4Н, м, H_{Ar}); 7.90-7.95 (1Н, м, H_{Ar}); 8.05-8.13(4Н, м, H_{Ar}); 8.33-8.37 (1Н, м, H_{Ar}); 9.73 (1Н, уш. с, NH); 10.02 (1Н, уш. с, NH). Найдено, %: С 49.85; Н 5.54; J 19.73; N 11.38. С₂₇H₃₄N₅O₅. Вычислено, %: С 51.03; Н 5.39; J 19.97; N 11.02.

Йодметилат диэтиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (14). Выход 52.2%, т. пл. 128-132⁰С, R_f 0.18. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C); 1636 (СО-амидн.); 3250 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д., Гц: 1.33 (6Н, т, J=7.1, NСH₂СH₃); 1.51 (3Н, с, СH₃); 2.06 (3Н, с, СH₃); 3.11 (3Н, с, N⁺СH₃); 3.46-3.56 (6Н, м, NСH₂); 3.70-3.78 (2Н, м, NHСH₂); 7.42 (1Н, с, =СН); 7.46-7.63 (4Н, м, H_{Ar}); 7.92-7.97 (1Н, м, H_{Ar}); 8.06-8.14 (3Н, м, H_{Ar}); 8.35-8.38 (1Н, м, H_{Ar}); 8.44 (1Н, уш. т, J=5.7, NH); 9.64 (1Н, уш. с, NH); 10.01 (1Н, уш. с, NH). Найдено, %: С 51.44; Н 5.25; J 19.86; N 10.45. С₂₈H₃₆N₅O₅. Вычислено, %: С 51.78; Н 5.59; J 19.54; N 10.78.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (15). Выход 58.8%, т. пл. 166-170⁰С, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C); 1648 (СО-амидн.); 3252; 3410 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д., Гц: 1.90 (3Н, с, СH₃); 2.06 (3Н, с, СH₃); 3.26 (9Н, с, N⁺СH₃); 3.64-3.79 (4Н, м, NHСH₂СH₂); 7.24 (1Н, с, =СН); 7.40-7.60 (7Н, м, H_{Ar}); 8.06-8.11 (2Н, м, H_{Ar}); 8.39 (1Н, уш. т, J=5.5, NHСH₂); 9.46 (1Н, уш. с, NH); 9.91 (1Н, уш. с, NH). Найдено, %: С 47.34; Н 5.37; Br 12.58; J 19.23; N 6.68. С₂₆H₃₂BrN₄O₃. Вычислено, %: С 47.65; Н 5.02; Br 12.19; J 19.36; N 6.41.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидровалил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (16). Выход 64.0%, т. пл. 237-240⁰С, R_f 0.16. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C); 1642 (СО-амидн.); 3260; 3301 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д., Гц: 1.92 (3Н, с, СH₃); 2.09 (3Н, с, СH₃); 2.01-2.13 (2Н, м, СH₃); 3.14 (9Н, с, N⁺(СH₃)₂); 3.38-3.52 (4Н, м, СH₂NH); 7.15 (1Н, с, =СН); 7.39-7.59 (7Н, м, H_{Ar}); 8.02 (1Н, уш. т, J=5.9, NHСH₂); 8.06-8.11

(2H, м, орто-Н C₆H₅); 9.58 (1H, с, NHCO); 9.94 (1H, с, NHCO). Найдено, %: С 48.66; Н 5.47; J 18.65; Br 11.74; N 8.02. C₂₇H₃₄BrJN₄O₃. Вычислено, %: С 48.45; Н 5.12; N 8.37; Br 11.94; J 18.96.

Йодметилат диэтиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидроваллил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (17). Выход 37.2%, т. пл. 132-136⁰С, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C); 1643 (СО-амидн.); 3258(NH-амидн.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.32 (6H, т, J=7.1, CH₂CH₃); 1.90 (3H, с, CH₃); 2.07 (3H, с, CH₃); 3.10 (3H, с, N⁺CH₃); 3.49 (4H, к, J=7.1, CH₂CH₃); 3.51 (2H, т, J=6.5, N⁺CH₂); 3.67-3.75 (2H, м, NHCH₂); 7.23 (1H, с, =CH); 7.39-7.59 (7H, м, H_{Ar}); 8.05-8.11 (2H, м, H_{Ar}); 8.36 (1H, уш. т, J=5.6, NHCH₂); 9.48 (1H, уш. с, NH); 9.93 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 49.58; Н 5.65; N 8.01; Br 11.42; J 18.19. C₂₈H₃₆BrJN₄O₃. Вычислено, %: С 49.21; Н 5.31; N 8.20; Br 11.69; J 18.57.

Для определения значений ИК₅₀ в работе применялись эритроцитарная АХЭ [5] и плазменная БуХЭ человека [6].

Активность АХЭ измеряли по модифицированному методу [7]. Реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих концентрациях: фосфатного буфера 0.1 М, рН 7.6; 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты (ДТНБ) 0.4 мМ, ацетилтиохолина (АТХ) 0.1 мМ (ДТНБ и АТХ производства "Alfa Aesar", США) и фермента в необходимом количестве. Реакцию проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра "Specord UV-VIS" (ГДР) при температуре 25⁰С. Начальную скорость реакции определяли по наклону касательной к кривой поглощения продукта, образовавшегося в результате реакции гидролиза АТХ [1].

Активность БуХЭ измеряли аналогичным образом, используя в качестве субстрата АТХ. Антихолинэстеразную активность – величину ИК₅₀, определяли в условиях постоянной концентрации субстрата – АТХ (0.1 мМ) при вариации концентрации испытуемых соединений. Величины значений ИК₅₀ определяли по графической зависимости подавления скорости ферментативного гидролиза АТХ от концентрации ингибитора.

Таким образом, установлено, что аминоксиды N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичные аммониевые соли проявляют ингибирующие свойства как по отношению к АХЭ, так и БуХЭ, проявляя специфичность по отношению к БуХЭ.

**N-ԲԵՆՉՈՒԼ- α,β -ԴԵՆՏԻԴՐՈՎԱԼԻԼ- α,β -ԴԵՆՏԻԴՐՈՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆՆԵՐԻ
ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈԱԿԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ
ՆԱԿԱՆՈՒԽՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Զ. Ղ. ՆԱԼԵԲՅԱՆ

Իրականացվել է N-բենզոյլ- α,β -դեհիդրոֆենիլ- α,β -դեհիդրոֆենիլալանինների դիալկիլամինոալկիլամինների, նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի սինթեզը: Հետազոտվել է սինթեզված միացությունների փոխազդեցությունը մարդու էրիթրոցիտային ացետիլխոլինէսթերազի (ԱՆԷ) և պլազմային բուտիրիլխոլինէսթերազի (ԲուՆԷ) հետ: Բոլոր միացությունների համար որոշված է այն կոնցենտրացիան, որի դեպքում դիտվում է 0.1 մՄ ացետիլխոլինի ֆերմենտային հիդրոլիզի 50% արգելակում: Ստացված տվյալների համաձայն, բոլոր սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են հակախոլինէսթերազային հատկություններ և ընտրողական են ԲուՆԷ հանդեպ:

**SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY
OF DIALKYLAMINOALKYL AMIDES OF N-BENZOYL- α,β -
DEHYDROVALYL- α,β -DEHYDROPHENYLALANINES**

V. O. TOPUZYAN and Z. G. HALEBYAN

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: zarahalebyan@gmail.com

Dialkylaminoalkyl amides of N-benzoyl- α,β -dehydrovalyl- α,β -dehydrophenylalanines and their quaternary ammonium salts have been synthesized. Interaction of synthesized compounds with human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) has been studied. For all synthesized compounds IC_{50} values (concentration of the test compound at which 50% inhibition of the rate of cholinesterase hydrolysis of 0.1 mM acetylthiocholine is observed) were determined. According to the data obtained all synthesized compounds have anticholinesterase properties and are mainly specific towards BuChE.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Асатрян Р.С. // Хим.-фарм.ж., 2006, т. 40, №3, с. 18.
- [2] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrтчyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // Chem.-Biol. Interaction, 2008, v. 171, issue 1, p. 108.
- [3] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Оганесян А.А., Овсепян М.С. // Биотехнология, 2005, №4, с. 59.
- [4] Алебян З.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4, с.418.
- [5] Fairbanks G., Stec T.L., Wallach D.F. // Biochemistry, 1971, v. 10, issue 13, p. 2606.
- [6] La Du B.N., Bartels C.F., Noguera C.P., Hajra A., Lightstone H., Vanderspek A., Lockridge O. // Clin. Biochem., 1990, v. 23, p. 423.
- [7] Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V. Jr, Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.

**СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ
ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ
N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОДИПЕПТИДОВ**

В. О. ТОПУЗЯН и З. Г. АЛЕБЯН

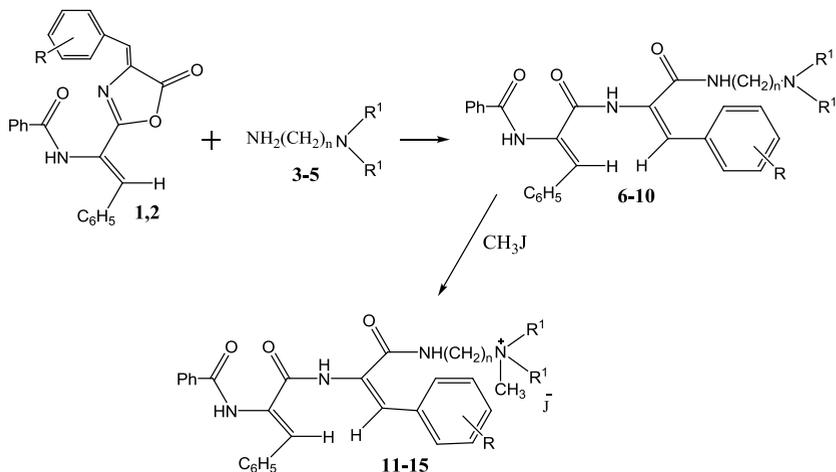
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: zarahalebyan@gmail.com

Поступило 2 II 2015

Осуществлен синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичных аммониевых солей, а также описаны физико-химические характеристики синтезированных веществ. Изучено их взаимодействие с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БуХЭ) человека и определены значения ИК₅₀ (ингибирующая концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза 0.1 мМ ацетилтиохолина). Согласно полученным данным, все синтезированные вещества проявляют антихолинэстеразные свойства и специфичны по отношению к БуХЭ.

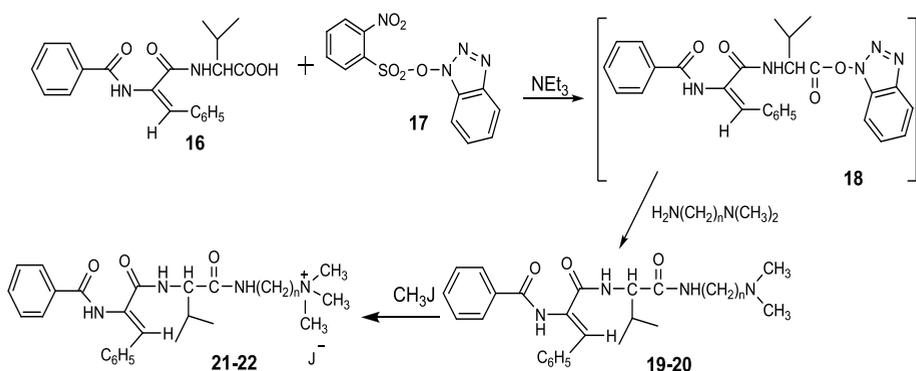
Табл. 1, библиографические ссылки 10.

В ранних работах было установлено, что холиновые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот [1,2], как и их амидные [3] и насыщенные [4] аналоги, проявляют ингибирующие свойства по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ КФ 3.1.1.8). В продолжение исследований синтезированы диалкиламиноалкиламиды N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланинов **6-10**, N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валинов **19,20** и их четвертичные аммониевые соли **11-15** и **21,22**. Изучены их антихолинэстеразные свойства. Синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланинов осуществлен взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1,2** с диалкиламиноалкиламинами **3-5**.



R = 3-NO₂ (**1**); 4-Br (**2**); R¹ = CH₃, n = 2 (**3**), R¹ = CH₃, n = 3 (**4**); R¹ = C₂H₅, n = 2 (**5**); R = 3-NO₂, R¹ = CH₃, n = 2 (**6**, **11**); R = 3-NO₂, R¹ = CH₃, n = 3 (**7**, **12**); R = 4-Br, R¹ = CH₃, n = 2 (**8**, **13**); R = 4-Br, R¹ = CH₃, n = 3 (**9**, **14**); R = 4-Br, R¹ = C₂H₅, n = 2 (**10**, **15**).

Синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланилвалина **19** и **20** был осуществлен методом активированных эфиров. В качестве последнего применялся оксибензотриазоловый эфир (**18**), полученный взаимодействием 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола (**17**) с пептидом **16**. Реакция проводилась в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при комнатной температуре в ацетонитриле. В этих условиях активация пептида завершается в течение 24 ч. Синтезированные аминокамиды **6-10** и **19, 20** взаимодействием с йодистым метилом превращены в йодметилаты **11-15** и **21, 22**.



n = 2 (**19**, **21**); n = 3 (**20**, **22**).

Определены значения ИК₅₀ всех синтезированных амидов (**6-15** и **19-22**) для эритроцитарной АХЭ и плазменной БуХЭ человека (табл.).

Таблица

Антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичных аммониевых солей

Соединение	ИК ₅₀ , mM		А/Б	Соединение	ИК ₅₀ , mM		А/Б
	АХЭ (А)	БуХЭ (Б)			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)	
6	0.137	0.011	12.5	11	0.227	0.0046	49,3
7	0.099	0.0016	61.87	12	0.143	0.0037	38.6
8	0.204	0.000794	256.9	13	0.184	0.00196	94
9	0.221	0.00055	401.8	14	0.191	0.000602	317
10	0.128	0.000813	157.4	15	0.125	0.001086	115
19	9.09	0.05	181.8	21	2	0.0135	148
20	1.39	0.02	69.4	22	3.3	0.0167	197.6

Из таблицы следует, что наиболее активным ингибитором в случае АХЭ является 2-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (**7**), а в случае БуХЭ из синтезированных соединений сравнительно высокую ингибирующую активность проявляет 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (**9**). Из приведенных в таблице данных можно заключить, что кватернизация третичных аминогрупп исследованных амидов не всегда способствует увеличению ингибиторных свойств по отношению к обоим ферментам.

Антихолинэстеразные исследования показали, что все синтезированные вещества проявляют специфичность по отношению к БуХЭ (см. соотношения А/Б, где А и Б являются значениями ИК₅₀ данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно). Самую высокую селективность по отношению к БуХЭ проявляет 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (**9**; ~401 раз).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на "Varian Mercury-300" в растворе ДМСО-d₆. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F₂₅₄"; элюент – пропанол – вода, 7:3; проявитель – пары йода и УФ-лучи. Ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны **1** и **2** получены по методу [5], дипептид **16** – по [6], а 1-(o-нитрофенилсульфонилокси)бензтриазол – по [7]

Диалкиламиноалкиламиды N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланинов **6-10**. К раствору 5 ммоль оксазолоннов **1** или **2** в 20 мл абсолютного ацетона при перемешивании добавляют 5.5 ммоль диалкиламиноалкиламина и смесь оставляют при комнатной температу-

ре. Через день образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие к реакционной смеси прибавляют 100 мл воды, фильтруют, сушат на воздухе.

Диметиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (6). Выход 68.3%, т. пл. 201-203°C, R_f 0.57. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C); 1660 (CO-амидн.); 3376 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.44(6H, с, N(CH₃)₂); 2.47-2.53 (2H, м, NCH₂); 3.35-3.44 (2H, м, NHCH₂); 7.07 (1H, с, =CH); 7.27-7.68 (10H, м, H_{Ar}); 7.91 (1H, уш.т, J=5.6, NHCH₂); 7.93-7.98 (1H, м, H_{Ar}); 8.10-8.17 (3H, м, H_{Ar}); 8.55-8.57 (1H, т, J=1.9, =CH); 9.93 (1H, уш. с, NH); 10.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 66.38; H 5.69; N 13.51. C₂₉H₂₉N₅O₅. Вычислено, %: C 66.02; H 5.54; N 13.27.

Диметиламинопропиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (7). Выход 80.3%, т. пл. 119-120°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=C); 1648 (CO-амидн.); 3200, 3230 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.70-1.80 (2H, м, CH₂); 2.16 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.29-2.35 (2H, м, NCH₂); 3.28-3.36 (2H, м, NHCH₂); 7.08 (1H, с, =CH); 7.28-7.68 (10, м, H_{Ar}); 7.92-7.98 (2H, м, H_{Ar} и NHCH₂); 8.11-8.16 (3H, м, H_{Ar}); 8.54-8.56 (1H, м, H_{Ar}); 9.87 (1H, уш. с, NH); 10.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 66.84; H 5.48; N 13.21. C₃₀H₃₁N₅O₅. Вычислено, %: C 66.53; H 5.77; N 12.93.

Диметиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (8). Выход 91.8%, т. пл. 189-192°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610(C=C); 1646(CO-амидн.); 3318 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.24 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.49 (2H, т, J=7.4, NCH₂); 3.32-3.40 (2H, м, NHCH₂); 7.09 (1H, с, =CH); 7.30 (1H, с, =CH); 7.32-7.40 (3H, м, H_{Ar}); 7.44-7.57 (7H, м, H_{Ar}); 7.61-7.66 (2H, м, C₆H₄); 7.82 (1H, уш. т, J=5.5, NHCH₂); 8.10-8.15 (2H, м, C₆H₄); 9.68 (1H, уш. с, NH); 10.36 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 62.32; H 5.44; Br 14.51 N 9.84. C₂₉H₂₉BrN₄O₃. Вычислено, %: C 62.04; H 5.21; Br 14.23; N 9.98.

Диметиламинопропиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (9). Выход 58.7%, т. пл. 171-175°C, R_f 0.4. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1616 (C=C); 1648(CO-амидн.); 3140, 3329 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.68-1.78 (2H, м, CH₂); 2.16 (6H, с, NCH₃); 2.32 (2H, т, J=7.1, NCH₂); 3.26-3.33(2H, м, NHCH₂); 7.12 (1H, с, =CH); 7.30 (1H, с, =CH); 7.27-7.40 (3H, м, H_{Ar}); 7.45-7.59 (7H, м, H_{Ar}); 7.61-7.66 (2H, м, C₆H₄); 7.88 (1H, уш. т, J=5.7, NHCH₂); 8.10-8.15 (2H, м, C₆H₄); 9.64 (1H, уш. с, NH); 10.36 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 62.44; H 5.68; Br 14.12 N 9.85. C₃₀H₃₁BrN₄O₃. Вычислено, %: C 62.61; H 5.43; Br 13.88; N 9.74

Диэтиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (10). Выход 97.4%, т. пл. 186-190°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C); 1650 (CO-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.04 (6H, т, J=7.1, NCH₂CH₃); 2.57 (4H, к, J=7.1,

NCH_2CH_3); 2.59-2.65 (2H, м, NCH_2); 3.28-3.37 (2H, м, NHCH_2); 7.10 (1H, с, $=\text{CH}_2$); 7.30 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.31-7.41 (3H, м, H_{Ar}); 7.45-7.59 (7H, м, H_{Ar}); 7.61-7.66 (2H, м, C_6H_4); 7.82 (1H, уш. т, $J=5.7$, NHCH_2); 8.09-8.15 (2H, м, C_6H_4); 9.65 (1H, уш. с, NH); 10.35 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.11; Н 5.33; Br 13.82, N 9.71. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.16; Н 5.64; Br 13.55; N 9.50.

Йодметилаты диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланина 11-15. К раствору 1.5 ммольа амида в 15 мл абсолютного ацетона или в 20 мл абсолютного спирта при перемешивании добавляют 2.2 ммольа йодистого метила и смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие высаждают добавлением 50 мл диэтилового эфира.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (11). Выход 55.4%, т. пл. 165-167°C, R_f 0.18. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C); 1636 (СО-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.25 (9H, с, N^+CH_3); 3.68-3.74 (2H, м, N^+CH_2); 3.79-3.86 (2H, м, NHCH_2); 7.17 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.31-7.44 (3H, м, H_{Ar}); 7.49-7.71 (7H, м, H_{Ar}); 7.99-8.04 (1H, м, H_{Ar}); 8.12-8.19 (3H, м, H_{Ar}); 8.36 (1H, уш. т, $J=5.7$, NHCH_2); 8.51-8.54 (1H, м, H_{Ar}); 10.08 (1H, уш. с, NH); 10.58 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 54.05; Н 4.92; N 8.65, J 17.96. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.82; Н 4.82; N 8.37; J 18.3.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (12). Выход 79.4%, т. пл. 172-173°C, R_f 0.16. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C); 1642 (СО-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.02-2.14 (2H, м, CH_2); 3.07 (9H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.40-3.53 (4H, м, N^+CH_2 и NCH_2); 7.16 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.30-7.45 (4H, м, H_{Ar}); 7.48-7.70 (6H, м, H_{Ar}); 7.96-8.00 (6H, м, H_{Ar}); 8.04 (1H, уш. т, $J=5.8$, NH); 8.12-8.18 (3H, м, H_{Ar}); 8.51-8.54 (1H, м, H_{Ar}); 10.18 (1H, уш. с, NH); 10.62 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 54.59; Н 5.38; N 10.54, J 18.81. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.47; Н 5.01; N 10.25; J 18.56.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (13). Выход 57.3%, т. пл. 168-170°C, R_f 0.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=C); 1641 (СО-амидн.); 3208 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.25 (9H, с, N^+CH_3); 3.65-3.71 (2H, м, N^+CH_2); 3.74-3.82 (2H, м, NHCH_2); 7.21 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.29-7.41 (4H, м, H_{Ar}); 7.48-7.67 (9H, м, H_{Ar}); 8.12-8.18 (2H, м, H_{Ar}); 8.38 (1H, уш. т, $J=5.3$, NHCH_2); 9.85 (1H, уш. с, NH); 10.48 (1H, уш. с, NH) Найдено, %: С 51.45; Н 4.76; Br 11.58; J 17.75; N 7.68. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.23; Н 4.58; Br 11.36; J 17.99; N 7.97.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (14). Выход 88.5%, т. пл. 165-168°C, R_f 0.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1628 (C=C); 1644 (СО-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.00-2.13 (2H, м, CH_2); 3.09 (9H, с, N^+CH_3);

3.41-3.50 (4H, м, NHCH_2 и N^+CH_2); 7.19 (1H, с, =CH); 7.22 (1H, с, =CH); 7.30-7.42 (3H, м, H_{Ar}); 7.47-7.67 (9H, м, H_{Ar}); 7.99 (1H, уш. т, $J=6.0$, NHCH_2); 8.11-8.16 (2H, м, H_{Ar}); 9.97 (1H, уш. с, NH); 10.52 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 52.25; Н 4.51; Br 11.56; J 17.82; N 7.46. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{BrJN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.90; Н 4.78; Br 11.14; J 17.69; N 7.81.

Йодметилат диэтиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (15). Выход 70.6 %, т. пл. 155-158°C, R_f 0.36. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=C); 1644 (СО-амидн.); 3209 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 1.31 (6H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 3.09 (3H, с, N^+CH_3); 3.43-3.55 (2H, м, N^+CH_2); 3.49 (4H, к, $J=7.1$, CH_2CH_3); 3.71-3.78 (2H, м, NHCH_2); 7.19 (1H, с, =CH); 7.29-7.42 (4H, м, H_{Ar}); 7.48-7.67 (9H, м, H_{Ar}); 8.11-8.17 (2H, м, H_{Ar}); 8.33 (1H, уш. т, $J=5.6$, NHCH_2); 9.86 (1H, уш. с, NH); 10.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 52.78; Н 5.26; Br 1.15; J 17.52; N 7.89. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{BrJN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.53; Н 4.96; Br 10.92; J 17.34; N 7.66.

Диалкиламиноалкиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина. К раствору 0.0027 моля N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланилвалина (16) и 0.38 мл (0.0027 моля) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила добавляют 0.87 г (0.0027 моля) реагента 17 и реакцию оставляют при комнатной температуре. Через 24 ч добавляют 0.003 моля диметиламиноалкиламина и реакцию оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 50 мл этилацетата. Полученный раствор дважды промывают 2% раствором карбоната калия, а также насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя прибавляют диэтиловый эфир и реакцию оставляют отфильтровывают.

Диметиламиноэтиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (19). Выход 71.7%, т. пл. 183-187°C, R_f 0.23. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C); 1638 (СО-амидн.); 3210, 3261, 3324 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 0.95 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 2.06-2.17 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.20 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.35(т, 2H, $J=6.8$, NCH_2); 3.12-3.30 (м, 2H, NHCH_2); 4.23 (дд, 1H, $J_1=8.7$, $J_2=6.2$, NHCH); 7.13 (с, 1H, =CH); 7.23-7.37 (м, 3H, C_6H_5); 7.44-7.60 (м, 6H, C_6H_5 , NH); 7.67 (уш. т, 1H, $J=5.5$, NH); 7.98-8.05 (м, 2H, C_6H_5); 9.96 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 68.91; Н 7.56; N 12.56. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.78; Н 7.39; N 12.83

Диметиламинопропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (20). Выход 53.7%, т. пл. 164-168°C, R_f 0.2. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C); 1638 (СО-амидн.), 3186, 3309, 3357 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 0.95 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 1.56-1.66(м, 2H, CH_2); 2.06-2.16 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.15 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.26(т, 2H, $J=7.1$, NCH_2); 3.04-3.26 (м, 2H, NHCH_2); 4.22 (дд, 1H, $J_1=8.8$, $J_2=6.2$, NHCH); 7.14 (с, 1H, =CH); 7.24-7.37 (м, 3H, C_6H_5); 7.44-7.60 (м, 6H, C_6H_5 , NH); 7.76 (уш. т, 1H, $J=5.6$, NH); 7.99-8.05 (м, 2H, C_6H_5); 9.96 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 39.58; Н 7.87; N 12.79. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.31; Н 7.61; N 12.43.

Йодметилаты диметиламиноэтил- и -пропиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валинов. К раствору 0.5 ммольа амидов **19**, а также **20** в 10 мл абсолютного ацетона или в 10 мл абсолютного спирта при перемешивании добавляют 0.75 ммольа йодистого метила и смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие к смеси прибавляют 50 мл диэтилового эфира.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (21). Выход 64.2%, т. пл. 151-156°C, R_f 0.15. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1620 (C=C), 1660 (СО-амидн.); 3193, 3335, 3408 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.95 (д, 3H, J=6.8, CH_3); 0.98 (д, 3H, J=6.8, CH_3); 2.12-2.26 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 3.19 (с, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.53-3.67 (м, 4H, NHCH_2CH_2); 4.14 (дд, 1H, $J_1=8.2, J_2=7.1, \text{NHCH}$); 7.11 (с, 1H, =CH); 7.25-7.39 (м, 3H, C_6H_5); 7.47-7.61 (м, 5H, C_6H_5); 7.93 (уш. д, 1H, J=8.2, NHCH); 8.02-8.08 (м, 2H, C_6H_5); 8.22 (уш. т, 1H, J=5.3, NH); 10.07 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 53.81; Н 6.24; J 22.12; N 9.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53.98; Н 6.10; J 21.94; N 9.68.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (22). Выход 76.5%, т. пл. 139-141°C, R_f 0.14. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1600 (C=C), 1648 (СО-амидн.), 3237, 3410 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.96 (д, 3H, J=6.6, CH_3); 0.98 (д, 3H, J=6.6, CH_3); 1.81-2.03 (м, 2H, CH_2); 2.12-2.26 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 3.09 (с, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.22-3.44 (м, 4H, NHCH_2 и NCH_2); 4.07 (дд, 1H, $J_1=7.9, J_2=6.8, \text{NHCH}$); 7.11 (с, 1H, =CH); 7.25-7.39 (м, 3H, C_6H_5); 7.47-7.62 (м, 5H, C_6H_5); 7.85 (уш. т, 1H, J=5.6, NH); 7.94 (уш. т, 1H, J=7.9, NH); 8.01-8.07 (м, 2H, C_6H_5); 10.09 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 54.51; Н 6.54; J 21.14; N 9.71. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.77; Н 6.30; J 21.43; N 9.46.

Для определения значений ИК₅₀ в работе применялись эритроцитарная АХЭ [8] и плазменная БуХЭ человека [9].

Активность АХЭ измеряли по модифицированному методу [10]. Антихолинэстеразные свойства синтезированных веществ изучены аналогично [1].

На основании проведенных исследований установлено, что диалкиламиноалкиламида N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичные аммониевые соли являются ингибиторами обоих ферментов (АХЭ, БуХЭ) и специфичны по отношению к БуХЭ.

N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵՆԻԴՐՈԴԻՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈ-ԱԿԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶՆ ՈՒ ՆԱԿԱԽՈՒԼՆԵՍՈՒՐԱԶՋԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Զ. Ղ. ՆԱԼԵՅԱՆ

Իրականացվել է N-բենզոլիլ- α,β -դեհիդրոդիպեպտիդների դիակիլամինոակիլամիդների, նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի սինթեզը: Բերված են միացությունների փոխազդեցության արդյունքները մարդու էրիթրոցիտային ացետիլխոլինէսթերազի (ԱՆԷ) և պլազմային բուտիրիլխոլինէսթերազի (ԲՈՒՆԷ) հետ: Բոլոր միացությունների

Համար որոշված են այն կոնցենտրացիաները, որոնց դեպքում դիտվում է 0.1 մՄ ացետիլ-թիոխոլինի ֆերմենտային չիդրոլիզի 50% արգելակում: Ստացված տվյալների համաձայն սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են հակաթիոխոլինէսթերազային հատկու-թյուններ և ընտրողական են Բուժնէ հանդեպ:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY OF DIALKYLAMINOALKYL AMIDES OF N-BENZOYL- α,β - DEHYDRODIPEPTIDES

V. O. TOPUZYAN and Z. G. HALEBYAN

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: zarahalebyan@gmail.com

Dialkylaminoalkyl amides of N-benzoyl- α,β -dehydrodipeptides and their quaternary ammonium salts have been synthesized. The interaction of synthesized compounds with human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) has been studied. For all synthesized compounds IC₅₀ values (concentration of the test compound at which 50% inhibition of the rate of cholinesterase hydrolysis of 0.1 mM acetylthiocholine is observed) were determined. According to the data obtained, all synthesized compounds have anticholinesterase properties and are specific towards BuChE.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Григорян А. А., Амбарцумян А. А., Мкртчян М. В., Топузян В. О., Алебян Г. П., Асатрян Р. С. // Хим.-фарм.ж., 2006, т. 40, №3, с. 18.
- [2] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrтчyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // Chem.-Biol. Interaction, 2008, v. 171, issue 1, p. 108.
- [3] Топузян В.О., Тосунян С.Р., Карапетян И.Р., Амирбебян К.Ю., Маркарян Ш.А. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 487.
- [4] Топузян В.О., Карапетян И.Р., Алебян Г.П. // Хим.-фарм.ж., 2014, т. 48, №3, с. 23
- [5] Алебян З.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4, с. 418.
- [6] Naga Sudha B., Sridhar C., Reddy Y.S.R., Swathi K., Joythi S., Venkata Siva Prasad E., Naresh P., Chakraborty R., Sen S. // J Chem. Pharm. Res., 2010, v. 2, issue 4, p. 410.
- [7] Топузян В.О., Мартirosян М.С. // ЖОрХ, 1991, т.27, вып.11, с. 2418.
- [8] Fairbanks G., Stec T.L., Wallach D.F. // Biochemistry, 1971, v. 10, issue 13, p. 2606.
- [9] La Du B.N., Bartels C.F., Noguera C.P., Hajra A., Lightstone H., Vanderspek A., Lockridge O. // Clin. Biochem., 1990, v. 23, p. 423.
- [10] Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.Jr., Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.

**ИССЛЕДОВАНИЕ БРОМСОДЕРЖАЩИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ
Ni^{II}-КОМПЛЕКСОВ ОСНОВАНИЯ ШИФФА АМИНОКИСЛОТ
В АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ С-АЛКИЛИРОВАНИЯ**

С. А. ДАДАЯН^а, Н. Ю. ГРИГОРЯН^б, С. Г. МАНГАСАРЯН^б,
А. С. ДАДАЯН^а и А. С. САГИЯН^а

^а Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

^б Арцахский научный центр НКР

Степанакерт, 02, ул. Тиграна Меца, 10

Поступило 29 IX 2014

Исследованы модифицированные Ni^{II}-комплексы шиффовых оснований α-аминокислот (глицина и аланина) с хиральными вспомогательными реагентами (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-бромбензил)-, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3-бромбензил)- и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(4-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамидами в асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка алкилгалогенидами. Осуществлен синтез (S)-α-аминокислот с высокой диастереоселективностью (*de* > 94%) с использованием комплексов аминокислот на основе (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамиды.

Табл. 1, библиограф. ссылок 20.

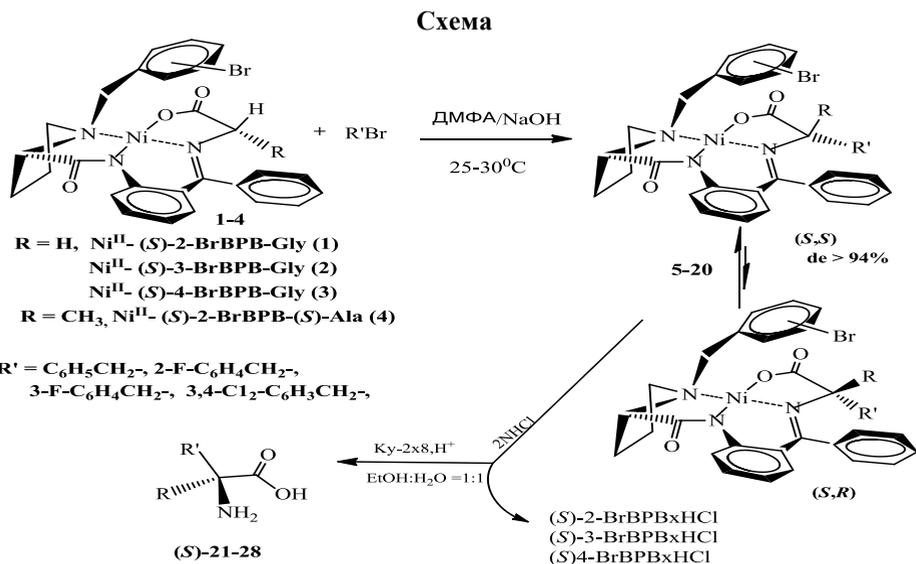
Асимметрический синтез энантиомерно чистых оптически активных α-аминокислот с применением различных хиральных вспомогательных реагентов и катализаторов является актуальной и востребованной задачей современной органической и биоорганической химии [1-6].

Ранее для синтеза энантиомерно обогащенных аминокислот широко использовались комплексы иона Ni^{II} с основаниями Шиффа аминокислот (или дегидроаминокислот) и хирального вспомогательного реагента (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамиды (ВРВ) [7-8]. В ходе дальнейшего развития данного направления были синтезированы модифицированные аналоги хирального реагента ВРВ, содержащие различные заместители в фенильных группах аминокислотного остатка [9,10]

и *N*-бензилпролинового [11-16] остатков. В случае комплексов на основе модифицированных по 2-аминобензофеноновому остатку хиральных вспомогательных реагентов стереоселективность синтеза аминокислот оказалась невысокой из-за появления атропоизомерии [9,10]. Наиболее перспективным оказалось модифицирование ВРВ введением атомов галогена (Cl или F) в ароматическое кольцо его *N*-бензилпролинового остатка. Использование подобных хиральных вспомогательных реагентов в асимметрических реакциях синтеза аминокислот позволило повысить стереоселективность и резко сократить продолжительность реакции [16-18]. Лучшие результаты (время алкилирования 5-10 мин, *ee* > 97%) были получены при использовании комплексов модифицированных хиральных реагентов, содержащих атом галогена (F или Cl) в орто-положении фенильной группы *N*-бензилпролинового фрагмента – (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-*X*-бензил)пирролидин-2-карбоксамид (2-СВРВ или 2-ФВРВ) [17-18].

Исходя из вышесказанного представляло определенный интерес использование в асимметрическом синтезе α -аминокислот Ni^{II} -комплексов на основе модифицированных аналогов ВРВ, содержащих атом Br в разных положениях фенильного кольца *N*-бензилпролинового остатка.

Недавно нами были синтезированы модифицированные бромсодержащие аналоги хирального вспомогательного реагента (2-BrBPВ, 3-BrBPВ и 4-BrBPВ) и Ni^{II} -комплексы их оснований Шиффа с глицином и аланином [19]. В настоящей работе сообщается об использовании этих комплексов в модельных асимметрических реакциях *S*-алкилирования аминокислотных фрагментов. Реакцию проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH при комнатной температуре (схема).



где R=H, R'=C₆H₅CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Phe (**5**), Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Phe (**9**), Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Phe (**13**), (S)-Phe (**21**); R'=2-F-C₆H₄CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-2-F-Phe (**6**), Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-2-F-Phe (**10**), Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-2-F-Phe (**14**), (S)-2-F-Phe (**22**); R'=3-F-C₆H₄CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-F-Phe (**7**), Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3-F-Phe (**11**), Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3-F-Phe (**15**), (S)-3-F-Phe (**23**); R'=3,4-Cl₂-C₆H₃CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe (**8**), Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe (**12**), Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe (**16**), (S)-3,4-Cl₂-Phe (**24**), R=CH₃, R'=C₆H₅CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-MePhe (**17**), (S)-α-MePhe (**25**), R'=2-F-C₆H₄CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-Me-2-F-Phe (**18**), (S)-α-Me-2-F-Phe (**26**), R'=3-F-C₆H₄CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-Me-3-F-Phe (**19**), (S)-α-Me-3-F-Phe (**27**), R'=3,4-Cl₂-C₆H₃CH₂-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-Me-3,4-Cl₂-Phe (**20**), (S)-α-Me-3,4-Cl₂-Phe (**28**).

В качестве алкилирующих агентов использовались бензилбромид и его галогензамещенные производные. Контроль за реакцией алкирования осуществляли методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃COOC₂H₅=1:4) по исчезновению следов исходного комплекса (**1-4**) и установлению термодинамического равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереомерами продуктов алкирования (**5-20**). Основные (S,S)-диастереомеры продуктов алкирования (**5-20**) были выделены методом препаративной ТСХ (SiO₂, 20×30 см, CHCl₃:CH₃COOC₂H₅=1:4) и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экс. часть).

Абсолютные конфигурации α-углеродного атома аминокислотных остатков основных диастереомерных комплексов **5-20** были определены по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм [13,14]. Положительные значения оптического вращения мажорных диастереоизомерных комплексов **5-20** свидетельствуют об их (S,S)-абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток (*de*) основных фракций продуктов алкирования определялся методом ЯМР ¹H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензильного остатка хирального вспомогательного реагента — 2-BrBPB, 3-BrBPB, 4-BrBPB. Результаты приведены в таблице. Как видно из приведенных в таблице данных, наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по продолжительности реакций алкирования получены при применении в качестве исходных аминокислотных Ni^{II}-комплексов глицина и аланина на основе модифицированного хирального вспомогательного реагента 2-BrBPB (*ee* ~92-94%), продолжительность реакции — 15-30 мин в случае комплекса глицина (**1**) и 3-4 ч в случае комплекса аланина (**4**). Подобная закономерность наблюдалась также ранее при алкировании аминокислотного остатка аналогично модифицированных хлор- и фторсодержащих хиральных Ni^{II}-комплексов [17-18].

Исследованы также комплексы аланина на основе модифицированных вспомогательных реагентов 3-BrBPB и 4-BrBPB. Однако данные ал-

килирования этих комплексов как по стереоселективности, так и по продолжительности реакции ($ee < 85\%$, продолжительность 10-15 ч) оказались неэффективными для препаративного асимметрического синтеза аминокислот, в связи с чем они не приводятся в статье.

Таблица

Результаты алкилирования модифицированных бромсодержащих комплексов 1-4^a

Исходный комплекс	Алкилирующий агент	Время, мин	Алкилированный комплекс	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), %	Выход, %
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-BrBPB-Gly (1)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	26-28	5	98.0/2.0	80.0
"-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-27	6	97.8/2.2	76.2
"-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20-22	7	97.6/2.4	81.5
"-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	15-20	8	96.7/3.3	82.3
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3-BrBPB-Gly (2)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	44-46	9	96.6/3.4	62.6
"-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	10	97.4/3.6	65.8
"-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-44	11	96.3/3.6	65.0
"-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	43-49	12	95.7/4.3	61.3
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-4-BrBPB-Gly (3)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45-47	13	96.6/3.2	58.6
"-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	14	97.0/3.0	62.4
"-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45-49	15	96.6/3.4	75.0
"-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	52-53	16	96.7/3.3	72.9
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-BrBPB-(<i>S</i>)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	225	17	97.7/2.3	49.3
"-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	230	18	97.5/3.6	52.2
"-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	230	19	97.1/3.9	59.8
"-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	240	20	96.3/3.7	64.0

а) условия реакции: 0.055 моля исходного комплекса **1-4**, 15 мл ДМФА, 0.055 моля R', 0.0825 моля NaOH, 20-25°C, инертная атмосфера (аргон); б) в случае исходного комплекса Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala алкилирующий агент взят в трехкв. избытке. в) данные хирального ЯМР ¹H анализа; г) химический выход на стадии алкилирования.

Из вышеприведенных данных следует, что ранее наблюдаемая в ряду модифицированных аминокислотных комплексов закономерность сохраняется, и стереодифференцирующая способность хиральных Ni^{II}-комплексов шиффовых оснований аминокислот и хиральных вспомогательных реагентов в реакциях C-алкилирования аминокислотного остатка в значительной мере зависит от степени электроотрицательности заместителя (галогена) и его положения в фенильной группе *N*-бензилпропилового остатка модифицированного хирального вспомогательного реагента.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300 VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа «Diaspher-110-Chirasel-E-PA» 6.0 мкм, 4.0×250 мм [20]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-О анализаторе «Euro EA3000».

Исходные комплексы $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ (**1**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-Gly}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-Gly}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$ (**4**) синтезированы по методике [12-14].

Общая методика алкилирования комплексов 1-4. К 17.30 г (0.03 моля) комплексов **1-3** или 17.72 г (0.03 моля) комплекса **4** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 1.8 г (0.045 моля) NaOH и 0.045 моля как незамещенных, так и замещенных в кольце бензилбромидов ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, 2-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 3-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 3,4- $\text{Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Br}$). В случае аланинового комплекса **4** NaOH и соответствующие бензилбромиды добавляли в трехкратном избытке (0.09 моля). За ходом реакций следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1-3** и **4** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплексов **5-20**. Реакционную смесь нейтрализовывали AcOH, разбавляли водой (60 мл) и продукты алкилирования **5-20** экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформные экстракты концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основных (S,S)-диастереомеров комплексов **5-20** выделялась из смесей методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 3×30 см, $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)], их структуры устанавливали спектральными методами анализа.

Комплекс 5. Т.пл. 140-142°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1473.33$ (с = 0.3, MeOH). Найдено, %: С 61.29; Н 4.40; N 6.38. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 61.19; Н 4.49; N 6.29. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.73 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.30-2.50 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.82 (1H, дд, $J=13.7$, $J=5.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, дд, $J=13.7$, $J=4.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.11 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.38 (1H, дд, $\alpha\text{-H}$ Pro, $J=9.9$, $J=7.0$); 3.75 (1H, д, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J=12.9$); 4.24 (1H, дд, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $J=5.4$, $J=4.5$); 4.34 (1H, д, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.84 (1H, шир.д, C_6H_5 , $J=7.7$); 7.04 и 7.10-7.20 (1H и 3H, м, Ar); 7.26-7.34 (2H, м, Ar); 7.37-7.59 (7H, м, Ar); 8.15 (1H, д, H-6, C_6H_4 , $J=8.7$); 8.20 (1H, дд, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$).

Комплекс 6. Т.пл. 147-149°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1140.05$ (с = 0.3, MeOH). Найдено, %: С 59.39; Н 4.14; N 6.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.69-1.81 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$

Pro); 1.85-1.95 (1H, м, δ -H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, м, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.94 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, 4.4 и 1.0, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17 (2H, м, δ -H_b и $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.0, 6.9, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.99 7.22 (5H, м, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, м, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, м, Ar-H); 8.16 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.7, 1.7, H-3, C₆ H₄Br); 8.18 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.6, H-6, C₆ H₄).

Комплекс 7. Т.пл. 155-157°C; $[\alpha]_D^{20} = +1170.15$ (c=0.3, MeOH). Найдено %: С 59.35; Н 4.11; N 6.18. C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.78-1.97 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, м, γ -H_b и β -H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 5.7, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.06 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 4.5, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.13-3.22 (1H, м, δ -H_b Pro); 3.41 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.3, 6.5, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.7, 4.5, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, м, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, м, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, м, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, м, Ar-H); 8.13 (1H, Δ , J=7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 8. Т.пл. 153-154°C; $[\alpha]_D^{20} = +1663.40$ (c=0.3, MeOH). Найдено, %: С 55.29; Н 4.00; N 5.61. C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.84-2.00 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, м, β -H_a, H_b, γ -H_b Pro); 2.77 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=5.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=4.2, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, м, δ -H_bPro); 3.43 (1H, $\Delta\Delta$, J=9.5, J=7.1, α -H Pro); 3.77 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.8, J=4.2, CH); 4.33 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.2, J=2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.2, J=7.4, J=1.6, Ar); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.7, J=5.1, J=3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, Δ , J=2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, Δ , J=8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.6, J=1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, шир. Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 9. Т.пл. 148-150°C; $[\alpha]_D^{20} = +1482.24$ (c =0.3, MeOH). Найдено, %: С 61.29; Н 4.40; N, 6.38. C₃₄H₃₀BrN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 61.19; Н 4.49; N 6.29. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.73 (1H, м, γ -H_a Pro); 1.89 (1H, м, δ -H_a Pro); 2.30-2.50 (3H, м, γ -H_b, β -H_a,H_b Pro); 2.82 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, J=5.4, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, J=4.5, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.11 (1H, м, δ -H_b Pro); 3.38 (1H, $\Delta\Delta$, α -H Pro, J=9.9, J=7.0); 3.75 (1H, Δ , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, J=12.9); 4.24 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, J=5.4, J= 4.5); 4.34 (1H, Δ , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, м, H-3,4, C₆H₄); 6.84 (1H, шир. Δ , C₆H₅, J= 7.7); 7.04 и 7.10-7.20 (1H и 3H, м, Ar); 7.26-7.34 (2H, м, Ar); 7.37-7.59 (7H, м, Ar); 8.15 (1H, Δ , H-6, C₆H₄, J= 8.7); 8.20 (1H, $\Delta\Delta$, H-3, C₆H₄Br):

Комплекс 10. Т.пл. 164-166°C; $[\alpha]_D^{20} = +1129.15$ (c=0.3, MeOH). Найдено, %: С 59.39; Н 4.14; N 6.21. C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.69-1.81 (1H, м, γ -H_a

Pro); 1.85-1.95 (1H, м, δ -H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, м, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.94 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, 4.4 и 1.0, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17 (2H, м, δ -H_b и $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.0, 6.9, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.99 7.22 (5H, м, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, м, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, м, Ar-H); 8.16 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.7, 1.7, H-3, C₆ H₄Br); 8.18 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.6, H-6, C₆ H₄).

Комплекс 11. Т.пл. 162-163°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1173.08$ (с =0.3, MeOH). Найдено, %: С 59.35; Н 4.11; N 6.18. C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N, 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.78-1.97 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, м, γ -H_b и β -H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 5.7, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.06 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 4.5, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.13-3.22 (1H, м, δ -H_b Pro); 3.41 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.3, 6.5, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.7, 4.5, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, м, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, м, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, м, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, м, Ar-H); 8.13 (1H, Δ , J=7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 12. Т.пл. 153-154°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1649.00$ (с=0.3, MeOH). Найдено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.84-2.00 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, м, β -H_a, H_b, γ -H_b Pro); 2.77 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=5.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=4.2, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, м, δ -H_bPro); 3.43 (1H, $\Delta\Delta$, J=9.5, J=7.1, α -H Pro); 3.77 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.8, J=4.2, CH); 4.33 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.2, J=2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.2, J=7.4, J=1.6, Ar); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.7, J=5.1, J=3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, Δ , J=2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, Δ , J=8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.6, J=1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, шир. Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 13. Т.пл. 119-121°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1101^\circ$ (с 0.25, CH₃OH). Найдено, %: С 65.51; Н 4.82; N 6.71. C₃₄H₃₀BrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.86; N 6.75. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.68 (1H, м, γ -CH₂ Prol.); 1.90 (1H, м, δ -CH₂ Prol.); 2.25-2.39 (3H, м, β,γ -CH₂ Prol.); 2.81 (1H, $\Delta\Delta$, ²J=13.7, ³J=5.6, CH₂-Ph); 3.08 (1H, $\Delta\Delta$, CH₂-Ph, ²J=13.7, ³J=4.4); 3.09 (1H, м, δ -CH₂ Prol.); 3.27 (1H, $\Delta\Delta$, α -CH Prol, ³J=9.6, ³J=7.1); 3.73 (1H, $\Delta\Delta$, CH₂-Ar, ²J=12.9, ⁴J_{H,Br}=1.1); 4.24 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}}\text{CH}_2\text{Ph}$, ³J=5.6, ³J=4.4), 4.28 (1H, $\Delta\Delta$, CH₂-Ar; ²J=12.9, ⁴J_{C,Br}=1.4); 6.65-6.71 (2H, м, 3,4-CH, C₆H₄); 6.88 (1H, $\Delta\Gamma$, Ar, J₁=7.6, J₂=1.6); 6.99 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, Ar, J₁=10.0, J₂=8.0, J₃=1.5); 7.09-7.23 (5H, м, Ar); 7.30-7.46 (5H, м, Ar); 7.49-7.59 (2H, м, Ar); 8.29 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, 6-CH, C₆H₄-Br, J₁=7.2, J₂=7.3, J₃=2.0), 8.30 (1H, Δ , 6-CH, C₆H₄, ³J=8.4).

Комплекс 14. Т.пл. 130-132°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1025.55\ddot{o}$ (с 0.065, CHCl₃). Найдено, %: С 65.43; Н 4.56; N 6.79. C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 65.38;

H 4.64; N 6.73. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.80 (1H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 1.94 (1H, $\Delta\Delta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $^2\text{J}=10.9$, $^3\text{J}=9.7$, $^3\text{J}=6.5$), 2.28-2.57 (3H, м, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 2.82 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2\text{J}=13.7$, $^3\text{J}=5.9$), 3.04 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2\text{J}=13.7$, $^3\text{J}=4.5$), 3.16 (1H, $\Delta\Delta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $\text{J}_1=10.9$, $\text{J}_2=6.4$, $\text{J}_3=2.8$); 3.29 (1H, $\Delta\Delta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3\text{J}=10.0$, $^3\text{J}=7.0$), 3.75 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2\text{J}=12.9$, $^4\text{J}_{\text{H,F}}=1.0$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3\text{J}=5.9$, $^3\text{J}=4.5$); 4.29 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^2\text{J}=12.9$, $^4\text{J}_{\text{C,F}}=1.2$); 6.66 (1H, м, 3-CH, C_6H_4); 6.68 (1H, м, 4-CH, C_6H_4), 6.84-6.93 (3H, м, Ar); 6.99 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, Ar, $\text{J}_1=10.0$, $\text{J}_2=7.9$, $\text{J}_3=1.5$); 7.06 (1H, $\text{T}\Delta$, Ar, $\text{J}_1=\text{J}_2=8.2$, $\text{J}_3=2.7$); 7.09-7.23 (3H, м, Ar); 7.30-7.38 (2H, м, Ar); 7.43-7.60 (3H, м, Ar); 8.25 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$, $\text{J}_1=\text{J}_2=7.4$, $\text{J}_3=2.0$); 8.29 (1H, Δ , 6-CH, C_6H_4 , $^3\text{J}=8.6$).

Комплекс 15. Т.пл. 127-129°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1586.31^\circ$ ($c=0.38$, CHCl_3). Найдено, %: C 65.19; H 4.56; N 6.79. $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: C 65.38; H 4.64; N 6.73. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.78 (1H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 1.94 (1H, $\text{T}\Delta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $^2\text{J}=\text{J}_3=10.4$, $^3\text{J}=6.6$); 2.34-2.45 (3H, м, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ Prol.); 2.79 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2\text{J}=13.9$, $^3\text{J}=5.6$); 3.03 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2\text{J}=13.9$, $^3\text{J}=4.4$); 3.13 (1H, м, $\delta\text{-CH}_2$ Prol.); 3.31 (1H, $\Delta\Delta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3\text{J}=9.4$, $^3\text{J}=7.1$); 3.74 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2\text{J}=12.9$, $^4\text{J}_{\text{H,F}}=1.0$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3\text{J}=5.6$, $^3\text{J}=4.4$); 4.29 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2\text{J}=12.9$, $^4\text{J}_{\text{C,F}}=1.4$); 6.67 (1H, м, 3-CH, C_6H_4); 6.69 (1H, м, 4-CH, C_6H_4); 6.92 (1H, ΔT , Ar, $\text{J}_1=7.3$, $\text{J}_2=1.7$); 7.00 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, Ar, $\text{J}_1=10.0$, $\text{J}_2=8.0$, $\text{J}_3=1.4$); 7.07-7.24 (7H, м, Ar); 7.32 (1H, ΔT , $\text{J}_1=6.8$, $\text{J}_2=2.0$); 7.44-7.61 (3H, м, Ar); 8.28 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $\text{J}_1=\text{J}_2=7.4$, $\text{J}_3=2.0$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$); 8.30 (1H, Δ , $^3\text{J}=8.5$, 6-CH, C_6H_4).

Комплекс 16. Т.пл. 161-162°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1323.45$ ($c=0.3$, MeOH). Найдено, %: C 55.32; H 4.03; N 5.64. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: C 55.45; H 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.84-2.00 (2H, м, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.43-2.57 (3H, м, $\beta\text{-H}_a$, H_b , $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 2.77 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=13.8$, $\text{J}=5.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=13.8$, $\text{J}=4.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.43 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=9.5$, $\text{J}=7.1$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.77 (1H, Δ , $\text{J}=12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=5.8$, $\text{J}=4.2$, CH); 4.33 (1H, Δ , $\text{J}=12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C_6H_4); 6.95 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=8.2$, $\text{J}=2.1$, H-6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $\text{J}=8.2$, $\text{J}=7.4$, $\text{J}=1.6$, Ar); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $\text{J}=8.7$, $\text{J}=5.1$, $\text{J}=3.5$, H-5 C_6H_4); 7.21 (1H, Δ , $\text{J}=2.1$, H-2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.27-7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, Δ , $\text{J}=8.2$, H-5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=7.6$, $\text{J}=1.6$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.16 (1H, шир. Δ , $\text{J}=8.7$, H-6 C_6H_4).

Комплекс 17. Т.пл. 157-159°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1173.30$ ($c=0.25$, MeOH). Найдено, %: C 61.29; H 4.40; N 6.38. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: C 61.19; H 4.49; N 6.29. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.00-1.06 (3H, с, CH_3); 1.73 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.30-2.50 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.82 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=13.7$, $\text{J}=5.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{J}=13.7$, $\text{J}=4.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.11 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.38 (1H, $\Delta\Delta$, $\alpha\text{-H}$ Pro, $\text{J}=9.9$, $\text{J}=7.0$); 3.75 (1H, Δ , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $\text{J}=12.9$); 4.24 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $\text{J}=5.4$, $\text{J}=4.5$); 4.34 (1H, Δ ,

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.84 (1H, шир.д, C_6H_5 , $J = 7.7$); 7.04 и 7.10-7.20 (1H и 3H, м, Ar); 7.26-7.34 (2H, м, Ar); 7.37-7.59 (7H, м, Ar); 8.15 (1H, д, H-6, C_6H_4 , $J = 8.7$); 8.20 (1H, дд, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$).

Комплекс 18. Т.пл. 190-191 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1241.15$ ($c = 0.35$, MeOH). Найдено, %: С 59.39; Н 4.14; N 6.21. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.04-1.08 (3H, с, CH_3); 1.69-1.81 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.85-1.95 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.31-2.50 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.94 (1H, ддд, $J = 13.8$, 4.4 и 1.0, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.09-3.17 (2H, м, $\delta\text{-H}_b$ и $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ Pro); 3.39 (1H, дд, $J = 10.0$, 6.9, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 4.25 (1H, дд, $J = 5.6$, 4.4, CH); 4.34 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 6.99 7.22 (5H, м, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, м, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, м, Ar-H); 8.16 (1H, дд, $J = 7.7$, 1.7, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.18 (1H, дд, $J = 8.6$, H-6, C_6H_4).

Комплекс 19. Т.пл. 182-184 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1239.05$ ($c = 0.4$, MeOH). Найдено, %: С 59.35; Н 4.11; N 6.18. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.00 (3H, с, CH_3); 1.78-1.97 (2H, м, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.38-2.65 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$ и $\beta\text{-H}_{a,b}$ Pro); 2.83 (1H, дд, $J = 13.7$, 5.7, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.06 (1H, дд, $J = 13.7$, 4.5, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.13-3.22 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.41 (1H, дд, $J = 10.3$, 6.5, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 4.23 (1H, дд, $J = 5.7$, 4.5, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 4.34 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 6.84-6.93 (3H, м, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, м, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, м, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, м, Ar-H); 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, 1.5, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.14 (1H, д, $J = 8.7$, H-6 C_6H_4).

Комплекс 20. Т.пл. 175-177 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1560.20^0$ ($c = 0.5$, MeOH). Найдено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.96-0.98 (3H, с, CH_3); 1.84-2.00 (2H, м, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.43-2.57 (3H, м, $\beta\text{-H}_a$, H_b , $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 2.77 (1H, дд, $J = 13.8$, $J = 5.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 2.97 (1H, дд, $J = 13.8$, $J = 4.2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 3.13-3.21 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.43 (1H, дд, $J = 9.5$, $J = 7.1$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.77 (1H, д, $J = 12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 4.22 (1H, дд, $J = 5.8$, $J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, д, $J = 12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C_6H_4); 6.95 (1H, дд, $J = 8.2$, $J = 2.1$, H-6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.05 (1H, ддд, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, ддд, $J = 8.7$, $J = 5.1$, $J = 3.5$, H-5 C_6H_4); 7.21 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.27 7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, д, $J = 8.2$, H-5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, дд, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.16 (1H, шир. д, $J = 8.7$, H-6 C_6H_4).

Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты 24. Разложение диастереомерных смесей комплексов **15-20** проводили по стандартной методике [9]. Для всех выделенных известных аминокислот (фенилаланины) определяли энантиомерную чистоту, используя метод хирального ВЭЖХ анализа ($ee > 98\%$).

Из целевых аминокислот **24** и **28** в энантиомерно чистом виде удалось выделить только аминокислоту (S)-3,4Cl₂-Phe. После кристаллизации

из смеси C_2H_5OH/H_2O (1/1) спектральными методами анализа были установлены структура и абсолютная конфигурация синтезированной новой аминокислоты **24**. Энантиомерная чистота синтезированной (*S*)-3,4- Cl_2 Phе (**24**), по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышала 97%.

Аминокислота 24. Т.пл. 251-253°C; $[\alpha]_D^{20} = +8.04^0$ ($c=0.5$, 2N HCl).
Найдено, %: С 54.00; Н 4.21; N 6.84. $C_9H_9NO_2Cl_2$. Вычислено, %: С 54.40; Н 4.53; N 7.05. Спектр ЯМР 1H (D_2O , δ , м.д.): 3.34 (1H, м, $\underline{CH_2Ar}$); 3.42(1H, м, $\underline{CH_2Ar}$); 4.22 (1H, м, $\alpha\text{-CH}$); 7.12 (1H, м, Ar); 7.43 (1H, м, Ar); 7.65 (1H, м, Ar).

ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՇԻՖԻ ՆԻՄՔՈՎ ԲՐՈՄ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄՈՂԻՖԻԿԱՅՎԱԾ Ni^{II} -ԿՈՄՊԼԵՔՍԵՐԻ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ C-ԱԼԿԻԼՄԱՆ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ն. ՅՈՒ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ս. Տ. ՄԱՆԳԱՍԱՐՅԱՆ,
Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳԻԱՆ

Գլխիցինի և ալանինի ու (*S*)-*N*-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)-, (*S*)-*N*-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)- և (*S*)-*N*-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ քիրալային օժանդակ ռեզոնանսների շիֆային հիմքերի Ni^{II} -իոնի առաջացրած բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են բենզիլբրոմիդներով C-ալկիլման ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Ցույց է տրվել, որ Ni^{II} -իոնի առաջացրած մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների ստերեոդիֆերենցիոլ հատկությունը ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում զգալի չափով կախված է հարգների էլեկտրաբացասականությունից և *N*-բենզիլպիրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակում դրա տեղակալման դիրքից: Ցույց է տրվել (*S*)- α -ամինաթթուների բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ (*de* 92-94%) սինթեզի հնարավորությունը (*S*)-*N*-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ քիրալային օժանդակ ռեզոնանսի կոմպլեքսների կիրառմամբ:

STUDY OF BROMO-CONTAINING MODIFIED Ni^{II} -COMPLEXES OF SCHIFF BASES OF AMINO ACIDS IN ASYMMETRIC C-ALKYLATION REACTIONS

S. A. DADAYAN^a, N. Yu. GRIGORYAN^b, S. G. MANGASARYAN^b,
A. S. DADAYAN^a and A. S. SAGHYAN^a

^a SPC Armbiotechnology SNPO NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com Fax: (+ 37410)654183

^b The Scientific Research Center of Artsakh
10, Tigran Metz Str., Stepanakert, 02, Artsakh
Fax: (047) 949093
E-mail: nara-grig@mail.ru

Modified Ni^{II} -complexes of Schiff bases of glycine and alanine with chiral auxiliaries (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-bromobenzyl)-, (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(3-

bromobenzyl)- and (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(4-bromobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamides were studied in asymmetric reaction of C-alkylation by benzylbromides. Stereodifferentiating ability of chiral Ni^{II}-complexes of Schiff bases of amino acids and chiral auxiliaries in the reactions of C-alkylation of amino acid moiety was shown to depend significantly on the degree of electronegativity of halogene and position of the substituent of the phenyl group of *N*-benzylproline residue of modified chiral auxiliary reagent.

The synthesis of (*S*)- α -amino acids was shown possible in high diastereoselectivity (de ~92-94%) using complexes of chiral auxiliary reagent – (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-bromobenzyl) pyrrolidine-2-carboxamide.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Fasth K.J., Langstrom B.* // Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
- [2] *Naqren K.* // J. of Labelled Compounds und Radiopharmaceuticals, 1997, v. 40, p. 760.
- [3] *Isaad A.Le., Barbetti C.F., Rovero P., D'Ursi A.M., Chelli M., Chorev M., Papini A.M.* // Eur. J. Org.Chem., 2008, p. 5308.
- [4] *Debache A., Collet S., Bauchat P., Danion D., Euzenat L., Hercouet A., Carboni B.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2001, v. 12, p. 761.
- [5] *Collet S., Bauchat P., Danion-Bougout R., Danion D.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 2121.
- [6] *Hercouet A., Bessie`res B., Lecorre M.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1996, v. 7, p. 283.
- [7] *Belokon' Y.N., North M., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Maleev V.I.* // Tetrahedron, 2001, v. 57, p. 2491.
- [8] *Белоконь Ю.Н., Петросян А.А., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Грачев А.В., Иконников Н.С., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, №11, с. 1931.
- [9] *Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Петросян А.А., Савельева Т.Ф., Иконников Н.С., Перегудов А.С., Хрусталеv В.Н., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, 8, 1464.
- [10] *Амбарцумян А.А., Сагиян А.С., Петросян А.А., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // Ученые записки ЕГУ, 2004, №3, с. 75.
- [11] *Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T.* // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 5445.
- [12] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v 44, p. 5507.
- [13] *Belokon' Y.N.* // Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1917.
- [14] *Belokon' Y.N.* // Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [15] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem Soc., Pekin Trans. I, 1990, p.2301.
- [16] *Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // Хим ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 150.
- [17] *Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreatyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v.17, p. 455.
- [18] *Saghyan A.S., Dadayan A.S., Dadayan S.A., Mkrтчyan A.F., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2010, v. 21, issue 24, p. 2956.
- [19] *Дадаян С.А., Дадаян А.С., Погосян А. С., Сагиян А.С., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Хрусталеv В.Н., Малеев В.И., Лангер П.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №3, с. 307.
- [20] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J.* // High Resolut. Chromat. Communs., 1979, v. 28, p. 411.

НИТРОВАНИЕ 2-(4-АЛКОКСИФЕНИЛ)ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИДИНОВ

М. А. ИРАДЯН¹, Н. С. ИРАДЯН¹ И Г. А. ПАНОСЯН²

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

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

E-mail: NANRAIFOK 54@ mail. ru

Поступило 5 X 2014

Исследованы реакции 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов с азотной кислотой различной концентрации. Установлено, что при кипячении с 3 или 4 *n* азотной кислотой образуются соответствующие азотнокислые соли, а с 19.09 *n* (d_4^{20} 1.46) или 16.14 *n* (d_4^{20} 1.42) азотной кислотой получаются 2-(4-алокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридины.

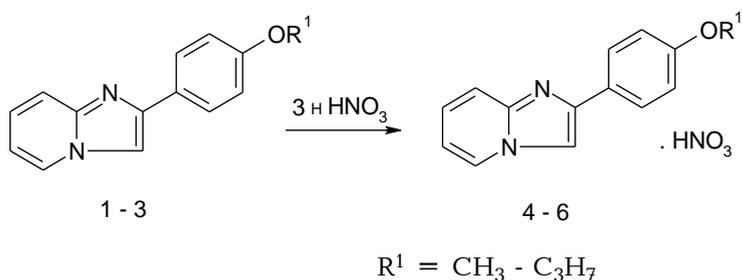
Библ. ссылок 4.

Ранее нами было осуществлено взаимодействие 4(5)-(4-алкоксифенил)имидазолов с 3 *n* азотной кислотой в условиях кипячения реакционной смеси, приводящее к соответствующим продуктам нитрования как в гетероцикле, так и в бензольном кольце с образованием 4(5)-(4-алкоксифенил)-5(4)-нитроимидазолов (55-60%) и 4(5)-(4-алокси-3-нитрофенил)имидазолов(17-18%) [1]. Эта реакция использована для избирательного введения нитрогруппы в 5-ое положение 4-(4-алкоксифенил)имидазолов, содержащих заместитель в положении 1 гетероцикла [2,3].

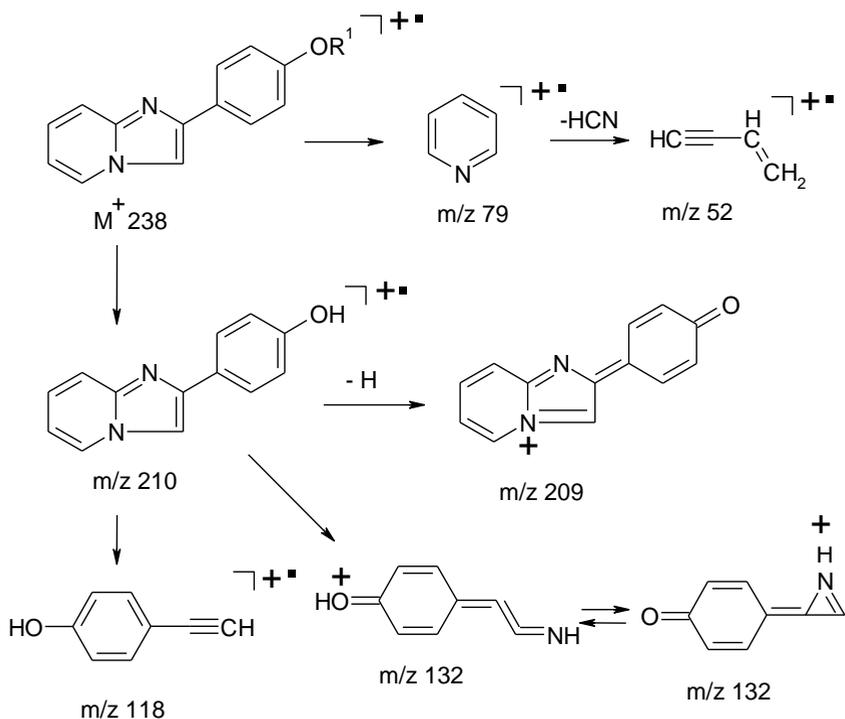
В представленной работе исследовано нитрование 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов (**1-3**) азотной кислотой различной концентрации с целью получения нитропроизводных, представляющих потенциальный интерес для синтеза биологически активных веществ.

В отличие от 4(5)-(4-алкоксифенил)имидазолов при попытке нитрования 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов 3 *n* азотной кислотой получают азотнокислые соли **4-6**. Найдено, что с повышением нор-

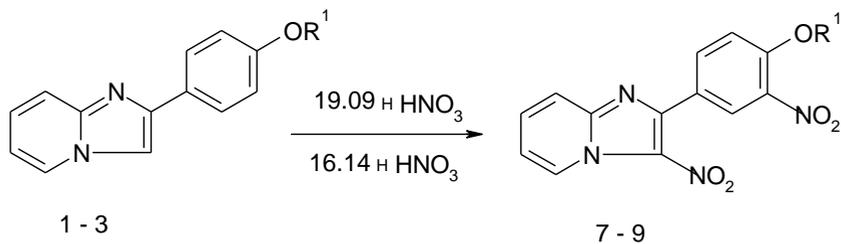
мальности азотной кислоты до 4 н повышается также и выход азотно-кислой соли.



Структура солей **4-6** доказана данными масс-спектров и ЯМР¹H. Ниже на схеме приведены фрагменты распада молекулярного иона солей **5** и **6**, протекающего с элиминированием этилена (соединение **5**), пропилена (соединение **6**), с образованием иона с m/z 210, иона пиридина (m/z 79) и последующим распадом последних.



Нитрование соединений **1-3** 19.09 н (d_4^{20} 1.46) азотной кислотой при температуре реакционной смеси 60-65°C приводит к 2-(4-алкокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридинам (**7-9**), структуры которых доказаны данными ЯМР ¹H.



Динитропроизводные **7-9** получены также нитрованием 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов (**1-3**) 16.14 *n* (d_4^{20} 1.42) азотной кислотой при тех же температурных условиях (60-65°C).

При нитровании азотнокислой соли **4** ($R = \text{CH}_3$) в серной кислоте, по данным ЯМР ^1H , получается смесь нитропроизводных.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе "Varian Mercury-300 VX" в ДМСО- d_6 , внутренний эталон — ТМС. Масс-спектры сняты на спектрометре "MX-1321 A" с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ, m/z (*I* отн, %). Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус" в °С, а ТСХ соединений **7-9** проведена на пластинках "Silufol UV-254" в хлороформе.

Общая методика синтеза азотнокислых солей 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов (4-6). Смесь 0.002 *моля* соединений **1-3** [4] и 15 *мл* 3 или 4 *n* азотной кислоты кипятят с обратным холодильником 8-10 *мин* и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выходы солей рассчитаны для реакции с 4 *n* азотной кислотой.

Азотнокислая соль 2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридина (4). Выход 91%, т. пл. 172-174°C. Найдено, %: С 58.36; Н 4.43; N 14.58. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.53; Н 4.56; N 14.63. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.87 (с, 3Н, OCH_3), 7.00-7.40 (м, 2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.40 (ддд, 1Н, $J_1=7.1$, $J_2=6.7$, $J_3=1.1$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.81-7.88 (м, 3Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ и $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.98 (уш.д, 1Н, $J=9.0$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.68 (с, 1Н, =CHN), 8.87 (уш.д, 1Н, $J=6.7$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

Азотнокислая соль 2-(4-этоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридина (5). Выход 83%, т. пл. 167-169°C. Найдено, %: С 59.88; Н 4.92; N 13.85. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.79; Н 5.02; N 13.94. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.43 (т, 3Н, $J=6.9$, CH_3), 4.11 (к, 2Н, $J=6.9$, CH_2), 6.97-7.08 (м, 2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.40 (ддд, 1Н, $J_1=7.0$, $J_2=6.7$, $J_3=1.1$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.77-7.88 (м, 3Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ и $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.98 (уш.д, 1Н, $J=9.0$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.66 (с, 1Н, =CHN), 8.88 (дт, 1Н, $J_1=6.7$, $J_2=1.0$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Масс-спектр, m/z (*I* отн,

%) : 238(100) M⁺, 210(55), 209(32), 208(8), 193(6), 192(6), 186(17), 185(8), 181(18), 179(7), 170(7), 132(7), 131(8), 129(6), 118(5), 90(7), 79(20), 78(5), 52(6), 47(28).

Азотокислая соль 2-(4-пропоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридина (6). Выход 84%, т. пл. 128-130°C. Найдено, %: С 60.83; Н 5.20; N 13.23. C₁₆H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: С 60.94; Н 5.34; N 13.33. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.07 (т, 3Н, J=7.4, CH₃), 1.83 (кт, 2Н, J₁=7.4, J₂=6.5, CH₂), 4.01 (т, 2Н, J=6.5, OCH₂), 7.02-7.07 (м, 2Н, C₆H₄OC₃H₇), 7.39 (ΔΔΔ, 1Н, J₁=7.0, J₂=6.7, J₃=1.0, C₅H₄N), 7.81-7.87 (м, 3Н, C₆H₄OC₃H₇ и C₅H₄N), 7.98 (уш.д, 1Н, J=9.0, C₅H₄N), 8.65 (с, 1Н, =CHN), 8.87 (Δт, 1Н, J₁=6.7, J₂=1.0, C₅H₄N). Масс-спектр, m/z (I отн, %) : 252(55)M⁺, 210 (100), 209(16), 181(13), 132(4), 79(5), 78(25), 77(5), 63(6), 52(7).

Общая методика синтеза 2-(4-алкокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридинов (7-9). Смесь 0.002 моля соединений 1-3 и 7 мл 19.09 н азотной кислоты (d₄²⁰ 1.46) при температуре 60-65°C перемешивают 30 мин и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диметилформамида.

2-(4-Метокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридин (7). Выход 58%, т. пл. 265-267°C, R_f 0.67. Найдено, %: С 53.40; Н 3.12; N 17.98. C₁₄H₁₀N₄O₅. Вычислено, %: С 53.51; Н 3.21; N 17.83. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 4.07 (с, 3Н, OCH₃), 7.47 (тΔ, 1Н, J₁=6.9, J₂=1.5, C₅H₄N), 7.48 (Δ, 1Н, J=8.8, C₆H₃), 7.83 (ΔΔΔ, 1Н, J₁=8.8, J₂=6.9, J₃=1.2, C₅H₄N), 7.91 (Δт, 1Н, J₁=8.9, J₂=1.1, C₅H₄N), 8.21 (ΔΔ, 1Н, J₁=8.8, J₂=2.2, C₆H₃), 8.42 (Δ, 1Н, J=2.2, C₆H₃), 9.47 (Δт, 1Н, J₁=6.9, J₂=1.1, C₅H₄N).

2-(4-Этокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридин (8). Выход 56%, т. пл. 212-213°C, R_f 0.64. Найдено, %: С 54.79; Н 3.56; N 17.21. C₁₅H₁₂N₄O₅. Вычислено, %: С 54.88; Н 3.68; N 17.07. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.52 (т, 3Н, J=7.0, CH₃), 4.34 (к, 2Н, J=7.0, OCH₂), 7.37 (Δ, 1Н, J=8.9, C₆H₃), 7.42 (тΔ, 1Н, J₁=7.0, J₂=1.4, C₅H₄N), 7.78 (ΔΔΔ, 1Н, J₁=8.8, J₂=7.0, J₃=1.2, C₅H₄N), 7.87 (Δт, 1Н, J₁=8.8, J₂=1.2, C₅H₄N), 8.19 (ΔΔ, 1Н, J₁=8.9, J₂=2.3, C₆H₃), 8.42 (Δ, 1Н, J=2.3, C₆H₃), 9.48 (Δт, 1Н, J₁=7.0, J₂=1.1, C₅H₄N).

2-(4-Пропокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридин (9). Выход 61%, т. пл. 159-160°C, R_f 0.66. Найдено, %: С 56.05; Н 4.96; N 16.56. C₁₆H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 56.14; Н 4.12; N 16.37. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.12 (т, 3Н, J=7.4, CH₃), 1.91 (кт, 2Н, J₁=7.4, J₂=6.3, CH₂), 4.22 (т, 2Н, J=6.3, OCH₂), 7.36 (Δ, 1Н, J=8.9, C₆H₃), 7.42 (тΔ, 1Н, J₁=7.0, J₂=1.4, C₅H₄N), 7.78 (ΔΔΔ, 1Н, J₁=8.9, J₂=7.0, J₃=1.2, C₅H₄N), 7.87 (Δт, 1Н, J₁=8.9, J₂=1.2, C₅H₄N), 8.19 (ΔΔ, 1Н, J₁=8.9, J₂=2.3, C₆H₃), 8.43 (Δ, 1Н, J=2.3, C₆H₃), 9.48 (Δт, 1Н, J₁=7.0, J₂=1.1, C₅H₄N).

2-(4-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ԻՄԻԴԱԶՈ[1,2-*a*]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆԻՏՐԱՅՈՒՄԸ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

*Ուսումնասիրված է 2-(4-ալկօքսիֆենիլ)իմիդազո[1,2-*a*]պիրիդինների նիտրացումը տարբեր կոնցենտրացիաների ազոտական թթվի հետ: Ցույց է տրված, որ 3 կամ 4 *n* ազոտական թթվի հետ եռացնելիս ստացվում են ազոտական թթվի աղեր, իսկ 19.09 *n* (d_4^{20} 1.46) կամ 16.14 *n* (d_4^{20} 1.42) խտությամբ ազոտական թթվով նիտրացումը հանգեցնում է 2-(4-ալկօքսի-3-նիտրոֆենիլ)-3-նիտրոիմիդազո[1,2-*a*]պիրիդինների առաջացմանը:*

NITRATION OF 2-(4-ALKOXYPHENYL)IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINES

M. A. IRADYAN¹, N. S. IRADYAN¹ and H. A. PANOSYAN²

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA

¹ A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail nanraifok 54 @ mail. Ru

² Molecule Structure Research Center NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Nitration of 2-(4-alkoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridines by nitric acid of different concentrations has been investigated. It has been shown that when boiling with 3 or 4 *n* nitric acid nitric salts are obtained and nitration with 19.09 *n* (d_4^{20} 1.46) or 16.14 *n* (d_4^{20} 1.42) nitric acid proceeds to 2-(4-alkoxy-3-nitrophenyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Իրադյան Մ.Ա., Թորոսյան Ա.Գ., Միրզոյան Ք.Գ., Արոյան Ա.Ա. // ХГС, 1977, №10, с. 1384.
- [2] Իրադյան Մ.Ա., Թորոսյան Ա.Գ., Աղաբաբյան Ք.Վ., Արոյան Ա.Ա. // Арм. хим. ж., 1977, т. 30, №9, с. 756.
- [3] Իրադյան Մ.Ա., Թորոսյան Ա.Գ., Միրզոյան Ք.Գ., Բաձալյան Ի.Ս., Իսախանյան Յ.Ս., Մանուչարյան Դ.Ս., Դայան Մ.Խ., Տակախանյան Գ.Ս., Դձագալյան Ի.Ա., Առաքյան Ն.Ե., Թեր-Յախարյան Յ.Յ., Արոյան Ա.Ա. // Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, №10, с. 42.
- [4] Իրադյան Մ.Ա., Իրադյան Ն.Ս., Փարոնյան Ք.Վ., Տեղալյան Գ.Մ. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №2, с. 273.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.792.1 + 547.792.6

КОНДЕНСАЦИЯ 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ С МЕТИЛАКРИЛАТОМ И АКРИЛОНИТРИЛОМ

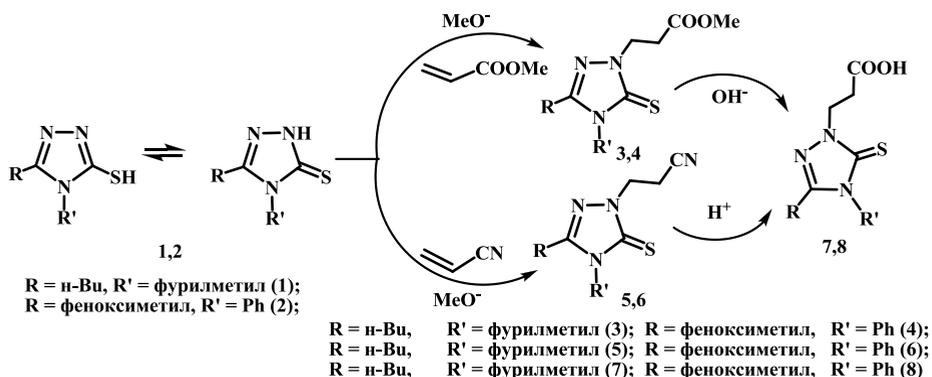
Известно, что производные 1,2,4-триазолов, обладающие широким спектром свойств, нашли применение в медицине, фармакологии, микробиологии, сельском хозяйстве, фото- и текстильной промышленности. Среди них найдены также транквилизаторы, вещества с противогрибковым, анальгетическим, антигипоксическим и гипотензивным действием, противоопухолевыми свойствами. Некоторые соединения из этого ряда используются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов — для лечения грибковых инфекций (флуконазол, терконазол) [1], вирусных инфекций (рибавирин), психических расстройств (тразодон, нефазодон, альпразолам, триаололам), сердечно-сосудистой системы (тиотриазолин, кардиотриал), а также в качестве ингибиторов сигма-рецепторов [2] и т.д. Анализ литературных данных показал, что при изменении характера заместителя в триазольном кольце или же их положения в кольце резко меняется характер фармакологического действия [3,4].

Наряду с указанными свойствами 4,5-дизамещенные-1,2,4-триазоло-3-тиолы обладают большим синтетическим потенциалом. Эти соединения успешно применяются в качестве нуклеофилов для асимметрического синтеза небелковых α -аминокислот [5,6], а 4-аллилпроизводные являются удобными исходными соединениями для получения тиазоло-триазолов и их различных производных [7].

Ранее было установлено, что при алкилировании 4,5-дизамещенных-1,2,4-триазоло-3-тиолов в присутствии оснований (поташ, натрий или калий гидроксиды), в среде абс. ацетона образуются S-производные исходных соединений [8].

С целью дальнейшего изучения химических свойств 4,5-дизамещенных-1,2,4-триазоло-3-тиолов нами впервые исследовано поведение пос-

ледних с метиловым эфиром акриловой кислоты и акрилонитрилом в условиях реакции Михаэля. Установлено, что в результате конденсации, катализируемой основаниями (метилат натрия, поташ или триэтиламин), образуются метиловые эфиры и нитрилы 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовых кислот (**3-6**), и при этом наилучшие результаты обеспечиваются при применении в качестве катализатора метилата натрия.



Соединения **3-6** гидролизом переведены в ранее не описанные в литературе 3-гетерилзамещенные пропионовые кислоты (**7, 8**).

Строение соединений **3-8** установлено ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектральными методами.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений **3-8** получали на приборе "Nikolet Ftir Nexus" в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов веществ в $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$ 1/3 получены при 30°C на спектрометре "Varian Mercury-300" (300 (^1H) и 75 (^{13}C)) МГц, внутренний стандарт — ГМДС. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление — парами йода. Температуры плавления кристаллических веществ определяли на микронагревательном столике марки "Voetius".

Методика синтеза исходных соединений **1, 2** описана в работе [9].

Общая методика конденсации 3,4-дизамещенных-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиолов с метиловым эфиром или нитрилом акриловой кислоты. К смеси 8 ммоль соответствующего триазола в 40 мл ацетонитрила добавляют 0.8 мл 1*M* раствора метилата натрия в метаноле, 9.7 ммоль метилакрилата (или акрилонитрила) и перемешивают 4 ч при комнатной температуре и 5 ч при $50\text{-}60^\circ\text{C}$. Смесь охлаждают и в вакууме удаляют растворитель. К остатку добавляют 50 мл воды. В случае акрилонитрила выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

вают. Соответствующие метиловые эфиры – вязкие, неперегоняющиеся вещества, которые в дальнейшем используются в сыром виде.

Метиловый эфир 3-(3-бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (3). Выход 91%. R_f 0.57 (гексан:ацетон – 10:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J = 7.3, CH_3 в Bu); 1.37-1.49 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.61-1.71 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.66-2.73 (м, 2H, J = 6.7, CH_2CH_2CO); 2.70 (т, 2H, J = 7.5, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 3.68 (с, 3H, OCH_3); 4.27-4.33 (м, 2H, CH_2CH_2CO); 5.23 (с, 2H, CH_2N); 6.35 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.8$ СН в фуране); 6.43 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.9$ СН в фуране); 7.43 (дд, 1H, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 0.9$ СН в фуране). Найдено, %: С 55.85; Н 6.45; N 13.00; S 10.10. $C_{15}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 55.71; Н 6.54; N 12.99; S 9.91. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1250 (C=S); 1546, 1562 (C=N); 1602 (C=C); 1743 (C=O); 3111, 3129, 3150 (=CH).

Метиловый эфир 3-(3-(феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (4). Выход 95%. R_f 0.45 (гексан:ацетон – 10:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.84 (т, 2H, J = 7.5, CH_2CH_2CO); 3.70 (с, 3H, OCH_3); 4.41 (т, 2H, J = 7.5, CH_2CH_2CO); 4.92 (с, 2H, CH_2O); 6.78, 6.91, 7.18, 7.49 (все м, 2H, 1H, 2H, 5H, Ph); Найдено, %: С 61.60; Н 5.30; N 11.50; S 8.75. $C_{19}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 61.77; Н 5.18; N 11.37; S 8.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1252 (C=S); 1569, 1585 (C=N); 1598 (C=C); 1741 (C=O); 3042, 3051, 3059, 3095, 3184 (=CH).

3-(3-Бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионитрил (5). Выход 82%, т.пл. 58-60°C ($H_2O:EtOH = 20:1$). R_f 0.48 (гексан:ацетон – 10:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J = 7.3, CH_3 в Bu); 1.37-1.49 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.62-1.72 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.74 (т, 2H, J = 7.5, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.98 (т, 2H, J = 6.7, CH_2CH_2CN); 4.37 (т, 2H, J = 6.7, CH_2CH_2CN); 5.24 (с, 2H, CH_2N); 6.35 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.9$ СН в фуране); 6.43 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.9$ СН в фуране); 7.43 (дд, 1H, $J_1 = 1.9$, $J_2 = 0.9$ СН в фуране). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.20; 15.66; 21.39; 24.14; 26.99; 40.21; 43.85; 109.11; 110.15; 116.26; 142.05; 147.62; 150.99. Найдено, %: С 58.05; Н 6.15; N 19.35; S 11.15. $C_{14}H_{18}N_4OS$. Вычислено, %: С 57.91; Н 6.25; N 19.29; S 11.04. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1251 (C=S); 1544, 1563 (C=N); 1601 (C=C); 2255 (C \equiv N); 3112, 3128, 3149 (=CH).

3-(3-(Феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитрил (6). Выход 84%, т.пл. 100-101°C ($H_2O:EtOH = 4:1$). R_f 0.61 (гексан:ацетон – 2.0:0.95). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.09 (т, 2H, J = 6.6, CH_2CH_2CN); 4.50 (т, 2H, J = 6.6, CH_2CH_2CN); 4.97 (с, 2H, CH_2O); 6.79, 6.91, 7.19, 7.50 (все м, 2H, 1H, 2H, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.70; 44.22; 59.58; 114.36; 116.56; 127.50; 128.71; 128.87; 129.13; 133.29; 146.29; 146.62; 156.82; 168.03. Найдено, %: С 64.15; Н 4.90; N 16.80; S 9.47.

$C_{18}H_{16}N_4OS$. Вычислено, %: С 64.26; Н 4.79; N 16.65; S 9.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1253 (C=S); 1568, 1587 (C=N); 1597 (C=C); 2251 (C \equiv N); 3042, 3050, 3060, 3094, 3184 (=CH).

Гидролиз веществ 3-6. Метод а. Смесь 0.015 моля соответствующего метилового эфира 3-(3,4-дизамещенного-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты, 3 мл этанола и 1.2 г едкого натра в виде 40% раствора нагревают 5 ч при 80-90°C. После охлаждения смесь разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

3-(3-Бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовая кислота (7). Выход 89%, т.пл. 78-79°C ($H_2O:EtOH - 30:1$). R_f 0.57 (бензол:ацетон:этанол - 0.6:15:5). Спектр ЯМР $^1H, \delta$, м.д., Гц: 0.95 (т, 3H, J = 7.3, CH_3 в Bu); 1.36-1.48 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.60-1.70 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.69-2.74 (м, 2H, J = 6.7, CH_2CH_2CO); 2.70 (т, 2H, J = 7.5, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.26-4.32 (м, 2H, CH_2CH_2CO); 5.22 (с, 2H, CH_2N); 6.34 (дд, 1H, $J_1 = 3.2, J_2 = 1.8$ СН в фуране); 6.42 (дд, 1H, $J_1 = 3.2, J_2 = 0.9$ СН в фуране); 7.42 (дд, 1H, $J_1 = 1.8, J_2 = 0.9$ СН в фуране); 12.12 (ш.с., 1H, COOH). Спектр ЯМР $^{13}C, \delta$, м.д.: 13.25; 21.48; 24.19; 27.11; 31.77; 40.09; 44.04; 109.6; 110.17; 141.97; 147.85; 150.42; 165.77; 171.05. Найдено, %: С 54.50; Н 6.00; N 13.70; S 10.45. $C_{14}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: С, 54.35; Н, 6.19; N, 13.58; S, 10.36. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1268 (C=S); 1567 (C=N); 1602 (C=C); 1691, 1733 (C=O); 3070, 3110, 3121, 3144, 3162 (=CH, OH).

3-(3-(Феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовая кислота (8). Выход 88%, т.пл. 109-110°C ($H_2O:EtOH - 30:1$). R_f 0.45 (бензол:ацетон:этанол - 0.6:15:5). Спектр ЯМР $^1H, \delta$, м.д., Гц: 2.84 (т, 2H, J = 7.5, CH_2CH_2CO); 4.41 (т, 2H, J = 7.5, CH_2CH_2CO); 4.92 (с, 2H, CH_2O); 6.78, 6.91, 7.18, 7.49 (все м, 2H, 1H, 2H, 5H, Ph); 12.24 (ш.с., 1H, COOH). Спектр ЯМР $^{13}C, \delta$, м.д.: 31.77; 44.12; 59.62; 114.40; 121.21; 127.61; 128.66; 128.73; 128.93; 129.09; 133.52; 146.11; 156.93; 167.63; 171.133. Найдено, %: С 61.00; Н 4.95; N 11.95; S 9.15. $C_{18}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 60.83; Н 4.82; N 11.82; S 9.02. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1240 (C=S); 1580, 1588 (C=N); 1600 (C=C); 1712 (C=O); 3048, 3055, 3090, 3185, 3351 (=CH, OH).

Метод б. К нагретому до 150°C 3.5 мл 75% серной кислоты добавляют 0.01 моля соответствующего 3-(3,4-дизамещенного-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)пропионитрила. Смесь перемешивают 2 ч при 150-160°C и 1 ч при 190°C. После охлаждения смесь разбавляют водой и подщелачивают раствором едкого натра до pH 9-10, осадок фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

3-(3-Бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовая кислота (7). Выход 80%, т.пл. 78-79°C (H₂O:EtOH – 30:1).

3-(3-(Феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовая кислота (8). Выход 82%, т.пл. 109-110°C (H₂O:EtOH – 30:1).

Полученные по методу *a* соединения **7, 8** идентичны соединениям, полученным по методу *б*, а смесь соответствующих кислот не дает депрессии температуры плавления.

4,5-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒ-3-ԹԻՈՒՆՆԵՐԻ ՎՈՆԳԵՆՍՈՒՄԸ ՄԵԹԻԼԱԿՐԻԼԱՏԻ ԵՎ ԱԿՐԻՈՆԻՆԻՏՐԻԼԻ ՆՏԵ

Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ա.Ս.ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Վ. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Վ. Ռ. ՖՐԱՆԳՅԱՆ, Ա. Տ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ և Լ. Ե. ՆԻԿԻՏԻՆԱ

Ուսումնասիրվել է 4,5-երկտեղակալված-1H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների կոնդենսումը մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ Հիմնային կատալիզատորների (նատրիումի մեթիլատ, պոտաշ, տրիէթիլամին) ներկայությամբ: Հաստատված է, որ լավագույն արդյունքներ ապահովում են ռեակցիան նատրիումի մեթիլատով կատալիզելիս, որի հետևանքով բարձր ելքերով ստացվում են նախկինում գրականություն մեջ չնկարագրված 3-(3,4-երկտեղակալված-5-թիօքսո-4,5-գիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)պրոպիոնաթթվի մեթիլէսթերներ և նիտրիլներ: Իրականացվել է ստացված միացությունների Հիմնային և թթվային հիդրոլիզ: Ցույց է արված, որ հիդրոլիզի արդյունքում ստացվում են համապատասխան 3-հետերիլտեղակալված պրոպիոնաթթուներ:

THE CONDENSATION OF 4,5-DISUBSTITUTED-1H-1,2,4-TRIAZOLE-3- THIOLES WITH METHYLACRYLATE AND ACRYLONITRILE

T. V. GHOCHIKYAN^a, M. A. SAMVELYAN^a, A. S. GALSTYAN^a,
V. S. HARUTYUNYAN^a, V. R. FRANGYAN^a, A. T. GHOCHIKYAN^b and L. E. NIKITINA^c

^a) Yerevan State University

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

E-mail: msamvelyan@ysu.am

^b) Yerevan State Medical University

2, Koryun Str., 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: anna_ghochikyan@mail.ru

^c) Kazan State Medical University

49, Butlerow Str., 420012, Kazan, Russia

E-mail: nikitl@mail.ru

The condensation of 4,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazole-3-thiols with methylacrylate and acrylonitrile in the presence of basic catalysts (sodium methylate, potash, triethylamine) has been investigated. It was established that the best results were observed by using sodium methylate as a catalyst. The realized reactions resulted in methyl esters and nitriles of 3-(3,4-disubstituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionic acids obtained for the first time. The basic and acids hydrolysis of the resulted compounds was realized, which led to the corresponding 3-heterylsubstituted propionic acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пат. 2173994 (2001) РФ.
[2] Пат. 2451015 (2012) РФ.
[3] *Xinyong Liu, Renzhang Yan, Niangen Chen, Wenfang Xu, Maria Molina M.T., Vegas S.* // *Molecules*, 2006, v.11, №11, p. 827.
[4] *Rn-Zang Yan, Xin-Yong Liu, Wen-Fang Xu, Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E.* // *Arch.Pharm.Res.*, 2006, v. 29, №11, p. 957.
[5] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan T.V., Ghochikyan V.T., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, v. 23, p. 891.
[6] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Mkrtchyan A.F., Khachatryan L.V., Geolchanyan A.V., Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Kelzhanova N., Saginayev A.T., Langer P.* // *Z.Naturforsch*, 2014, v. 69b, p. 451.
[7] *Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Арутюнян Э.В., Коцинян А.Э., Лангер П.* // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, №1, с. 140.
[8] *Кочикян Т.Ж., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // *ЖОрХ*, 2010, т. 46, вып. 4, с. 560.
[9] Пат. 2040 А2 (2007) РА.

а) Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: msamvelyan@ysu.am

б) Ереванский государственный
медицинский университет
Армения, 0025, Ереван, ул. Корюна, 2
E-mail: anna_ghochikyan@mail.ru

с) Казанский государственный
медицинский университет
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
E-mail: nikitl@mail.ru

Т. В. КОЧИКЯН^а
М. А. САМВЕЛЯН^а
А. С. ГАЛСТЯН^а

В. С. АРУТЮНЯН^а
В. Р. ФРАНГЯН^а
А. Т. КОЧИКЯН^б

Л. Е. НИКИТИНА^с

Поступило 5 II 2015

ХРОНИКА

IV НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АРМЯНСКОГО ХИМИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

С 7-ого по 11-ое октября 2014 года в Ереване проводилась IV научная конференция Армянского химического общества, ориентированная на обсуждение успехов и задач в области химии и объединенная под эгидой «Достижения и проблемы». По сложившейся в предыдущие годы традиции в работе конференции приняли участие ученые не только из самой Армении, но и различных стран: Российской Федерации, Германии, Беларуси, США, Грузии, Ирана, а также Арцаха, представляющие 53 различные научные и учебные организации.

В рамках конференции было организовано выездное заседание в г. Ванадзор, в Ванадзорском государственном университете. В выездном заседании приняли участие и выступали с докладами также зарубежные ученые. Выездное заседание в Лори, в одном из богатых традициями химической и металлургической промышленности районов Армении, ставило цель – возрождение интереса к этой области науки и промышленности в данном регионе.

На конференции было заслушано и обсуждено 14 пленарных и 18 устных докладов, а также 94 стендовых презентаций. Тематика конференции охватывала важнейшие области химической науки и промышленности, включая такие их разделы, как:

- а. вопросы теории химического превращения; динамика и механизмы сложных химических реакций;
- б. синтез соединений и материалов с практически важными свойствами; композиционные материалы;
- в. новые аспекты химической технологии и процессов переработки минерального и рудного сырья;
- д. новые подходы в методах идентификации соединений.

На конференции был заслушан специальный доклад, посвященный 110-летию со дня рождения выдающегося армянского ученого академика НАН РА Арменака Левоновича Мнджояна, основателя Института

тонкой органической химии НАН РА и организатора целенаправленных фундаментальных исследований в области фармацевтической химии в Армении.

Химическая общественность республики проявила большой интерес к тематике конференции. В ее работе приняли участие более 300 отечественных ученых, а также свыше 60 представителей зарубежных стран. Важно, что в работе конференции приняли участие химики и технологи различных регионов Армении, в том числе из Ванадзорского и Горисского государственных университетов, Гюмрийского государственного педагогического института, Аштаракского Института физических исследований НАН РА, Капанской лаборатории металлургии и обогащения ИХФ НАН РА, ЗАО "Араратцемент", Армянской АЭС, а также Арцахского государственного университета и Арцахского научного центра.

Материалы конференции были изданы в виде специального сборника (УДК 54:06, ББК 24, ISBN 978 9939-1-0066-1, Армянская химическая ассоциация, 2014, 230 стр.) и представлены библиотекам академических институтов и вузов страны.

В организации конференции, наряду с Армянским химическим обществом, приняли участие Национальная академия наук Республики Армения, Комитет по науке Министерства науки и образования Республики Армения, НТЦ органической и фармацевтической химии НАН РА, Ванадзорский государственный университет им. О. Туманяна.

Особо следует отметить активное участие в работе конференции и в ее организации молодых ученых научно-исследовательских организаций и вузов республики.

Академик НАН РА А.А. Манташян

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

Նայասրանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 68, №1, 2015 Chemical Journal of Armenia

ՄԱՆԱԽՈՍԱԿԱՆ

ՎԻԼԻԿ ՍԻՐԱԿԻ ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Կյանքի 77-րդ տարում իր մահկանացուն կնքեց քիմիական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Վիլիկ Սիրակի Նարությունյանը:

Վիլիկ Սիրակի Նարությունյանը ծնվել է 1938 թ. դեկտեմբերի 5-ին Երևանում ծառայողի ընտանիքում: 1956 թ., ավարտելով Ստեփանավանի միջնակարգ դպրոցը, ընդունվել է Երևանի թեթև արդյունաբերության տեխնիկումը, որն ավարտել է 1959 թ. գերազանցության դիպլոմով՝ ստանալով բրդի արդյունաբերության մանվածքի տեխնոլոգիայի «տեխնիկ-մեխանիկ»-ի որակավորում: Նույն թվականին ընդունվել է Երևանի պետական համալսարանի քիմիական ֆակուլտետը: 1964 թ. գերազանցության դիպլոմով ավարտել է այն և ընդունվել ԵՊՏ-ի ասպիրանտուրան՝ «օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ: 1969 թ. պաշտպանել է թեկնածուական, իսկ 1988 թ.՝ դոկտորական թեզը և ստացել քիմիական գիտ. դոկտորի գիտական աստիճան: 1974 թ. նրան շնորհվել է դոցենտի, իսկ 1991 թ.՝ պրոֆեսորի կոչում:

1966 թ-ից Վիլիկ Սիրակի Նարությունյանը անցել է մանկավարժական աշխատանքի օրգանական քիմիայի ամբիոնում: Սկզբում որպես ասիստենտ, հետո ավագ դասախոս, դոցենտ, 1989 թ-ից՝ պրոֆեսոր: 2000 թ.-ից զբաղեցնում էր ԵՊՏ քիմիայի ֆակուլտետի օրգանական քիմիայի ամբիոնի վարիչի պաշտոնը:

Մեծ է պրոֆ. Վ.Ս.Նարությունյանի գիտական վաստակը օրգանական քիմիայի բնագավառում: Գիտական գործունեության ոլորտը, որով զբաղվում էր նա, շատ ընդգրկուն էր՝ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզը փարբեր փրպի կետոլակտոնների և կետոթթոնների բազայի վրա: Մշակելով հիշյալ դասերի փարբեր ֆունկցիոնալ ածանցյալների ստացման մարտչելի եղանակներ, սպեղծվել են փարբեր փրպի հագեցած լակտոնային օղակ պարունակող կամ էլ հարակից կառուցվածքով նոր հետերոցիկլիկ միացություններ: Կատարված հետազոտությունները համարվում են նոր ուղղություններ ինչպես լակտոնների քիմիայի, այնպես էլ հետերոցիկլիկ միացությունների քիմիայի բնագավառում:

Նրա կողմից ղեկավարած ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացություններից շատերը օժտված են կենսաբանական ակտիվության

լայն շրջանակներով (հակաբորբոքային, հակացնցումային, հակաբակտերիալ, ցավազրկող, հակաուռուցքային, սպազմոլիտիկ, հանգստացնող, քնաբեր, հակամուրագեն, հիպերթենզիվ, հիպոթենզիվ, աճի խթանիչ և այլ հասկացումներով): Շարժմացություններ անցել են խորը ուսումնասիրման փորձաշրջան:

Վ. Ս. Նարությունյանը 250-ից ավել գիտական աշխարանքների հեղինակ է, որոնք հրատարակվել են հանրապետական և արտասահմանյան ամսագրերում: Նա ստացել է 85 ԽՍՀՄ հեղինակային վկայագրեր և ՆՏ արժանագրեր, իսկ գիտական գործունեության արդյունքները բազմիցս զեկուցվել են հանրապետական և միութենական փարբեր գիտաժողովներում: Նրա ղեկավարությամբ պաշտպանվել են երկու թեկնածուական արեւնախոսություն, 100-ից ավելի դիպլոմային աշխատանքներ և մագիստրոսական թեզեր: 60 անուն նոր նյութերի ստացման մեթոդներ ներդրված են Երևանի քիմիական ռեակտիվների գործարանում: Դրանց թվում այնպիսի լայն կիրառություն ունեցող միացություններ, ինչպիսիք են ալկիլզիցլիլային եթերները, թիոզլիկոլաթթուն, փեղակալված թիոմիզանյութերը, DL-Ֆենիլ-էթիլամինը, դիբենզոիլ-D-գինեթթուն և այլն: Որոշ միացություններ Ազովի ձկնափորտության գիտահետազոտական ինստիտուտի հետ համատեղ ներ են դրվել ավազանային ձկնարդյունաբերության մեջ (ք. Ռոսպով) որպես աճի խթանիչներ, ջրավազանների սանիտարական վիճակը բարելավող, բակտերիոստատիկ և որոշ վնասատու ջրիմուռների աճը կանխող միջոցներ:

Վ. Ս. Նարությունյանը մոտ 25 փարի հանդիսացել է հանրապետական դպրոցական օլիմպիադայի ժյուրիի անդամ, իսկ 1980-1984 թթ.՝ նաև միութենական դպրոցական օլիմպիադայի կազմկոմիտեի և ժյուրիի կազմում: 1982 թ. Ֆրունզե քաղաքում կայացած միութենական օլիմպիադայի աշխարանքներին ակտիվորեն մասնակցություն ցուցաբերելու համար պարգևատրվել է Կիրգիզիայի գիտությունների ակադեմիայի պատվոգրով: Այդ ընթացքում, հանրապետության դպրոցականներին և ուսուցիչներին օգնելու նպատակով, հրատարակել է «Օրգանական քիմիան քիմիական օլիմպիադաներում» ուսումնամեթոդական ձեռնարկը, որն առաջինն էր մեր հանրապետությունում: ԵՊՆ-ի և քիմիայի ֆակուլտետի գիտական, ինչպես նաև ՆՏ ԳԱԱ ՕՔԻ գիտական ասպիճաններ շնորհող խորհուրդների անդամ էր: 1996 թ. ընտրվել է Էկոլոգիայի միջազգային ակադեմիայի անդամ, 2003 թ.՝ ՆՃ ակադեմիայի թղթակից անդամ: 1981 և 1984 թթ. պարգևատրվել է «ԽՍՀՄ գյուղարար» կրծքանշանով: 1999 թ. ԵՊՆ-ի հիմնադրման 80-ամյակի կապակցությամբ պարգևատրվել է ՆՏ կրթության և գիտության նախարարության պատվոգրով:

Վաստակաշատ մանկավարժի և գիտնականի, լավ մարդու և սրտացավ ընկերոջ հիշատակը միշտ վառ կմնա մեր սրտերում:

*ԵՊՆ Դեղագիտության և քիմիայի ֆակուլտետ
«Նայասարանի քիմիական հասնդեսի» խմբագրական կոլեգիա*

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. Белоконь^b и К. Фишер^b

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

^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

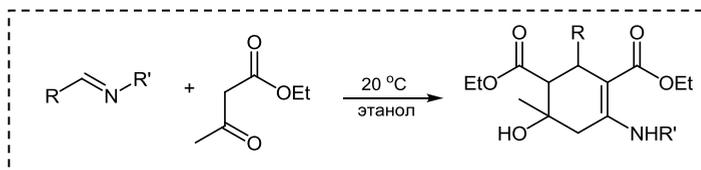
^b Институт органического катализа ИФОР Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона.

Примеры оформления графических рефератов

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

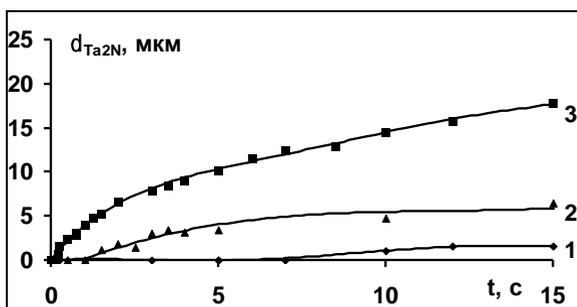
М. С. Саргсян
С. С. Айоцян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилян
С. Л. Харатян



*Хим. ж. Армении,
2011, т. 64, №3, с. 316*

Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1,5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1,5 см с правой стороны, 2,5 см сверху, 2,5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов** (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 ИУРАС**. 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 А4) с полями 3 см с левой стороны, 1,5 см с правой стороны, 2,5 см сверху, 2,5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

□ Символы переменных физических величин (например, температура — T), единицы их измерения (К), стереохимические дескрипторы (*cis*, Z , R), локанты (N -метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны *курсивом* ($C2v$, но не $C2v$).

□ В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. **Ссылки** в тексте даются в квадратных скобках строго **в порядке их упоминания**.

□ **В списке литературы** должны использоваться только стандартные сокращения названий журналов.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ընդհանուր և ֆիզիկական քիմիա

Պողոսյան Ն.Մ., Պողոսյան Մ.Ջ., Արսենտեվ Ս.Գ., Թավադյան Լ.Ա., Հարությունով Վ.Ս. *Ջերմաստիճանի ազդեցությունը պրոպանի օքսիդացիոն կրեկինգի պրոցեսի վրա*..... 11

Մանթաշյան Ա.Հ., Ներկարարյան Կ.Հ. *Ոչ իզոթերմ պայմաններում երկսեկցիոն ռեակտորում մեթանից մեթանոլի օքսիդատիվ փոխարկման պրոցեսի կինետիկական վերլուծություն: Մոդելավորում և էքսպերիմենտ*..... 20

Հայրապետյան Ս.Ա., Վարդանյան Լ.Ռ., Վարդանյան Ռ.Լ. *Հայաստանի Գորիսի տարածաշրջանում աճող բույսերի էթիլացետատային էքստրակտներում հակաօքսիդիզների պարունակությունը և ակտիվությունը* 40

Անանիկյան Հ.Ս., Մնացականյան Վ.Հ., Փանոսյան Հ.Ա., Սարգսյան Ս.Հ. *Արցախի կաթնափուշ պուտավորի ֆլավոլիզանները* 51

Անօգանական քիմիա

Հայրիյան Է.Բ., Միրզոյան Լ.Ա., Օհանյան Ն.Ա., Բաղդասարյան Լ.Ս. *Հիմնային ներկանյութ՝ նեղոսյան կապույտի և մոլիբդոֆոսֆորական հետերոպոլիթիթիլի փոխազդեցության ուսումնասիրությունը*..... 57

Սիրականյան Մ.Ա., Վարդերեսյան Գ.Յ., Կոտիկյան Ս.Յու., Թորոսյան Ա.Թ., Գասպարյան Ն.Կ. *Կադմիումի և կապարի իոնների սորբումը ջրային լուծույթներից կոմպոզիտային սորբենտներով*..... 65

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Դադայան Ս.Ա., Գրիգորյան Ն.Յու., Դադայան Ա.Ս., Պողոսյան Ա.Ս., Սադյան Ա.Ս., Համբարձումյան Ա.Ա. *2-Ամիոպրոպիոնաթիթիլի նոր ածանցյալների նախագծումն ու ստերեոսեկետիվ սինթեզը* 71

Հարությունյան Ա.Ա. *Նոր 2,4,5,6-քառատեղակաված պիրիմիդինների սինթեզը* .. 81

Դանդյան Յու.Մ., Սարգսյան Տ.Հ., Դանդյան Վ.Տ., Ժամգարյան Ս.Մ., Գյուլումյան Է.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Ծատուրյան Ա.Հ., Սադյան Ա.Ս. *(S)-β-[4-ալիլ-3-(պիրիդին-3'- և 4'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-պահիններ պարունակող պեպտիդների սինթեզը և դրանց հնարավոր կենսաբանական հատկությունների բացահայտումը* 89

Առուստամյան Ժ.Ս., Սարգսյան Ռ.Է., Ադեկյան Ա.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե., Ասատրյան Տ.Օ., Սինասյան Ն.Ս. *1-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպրկան-1-մեթիլրամինների հիման վրա մի շարք նոր ամիդների սինթեզը և նրանց հակաարիթմիկ ակտիվությունն ուսումնասիրությունը* 99

Սկրտչյան Ա.Ֆ., Գեոլչանյան Ա.Վ., Սիմոնյան Հ.Մ., Պետրոսյան Ս.Ղ., Սադյան Ա.Ս., Մալեև Վ.Ի., Բելկոն Յու.Ն., Խրուստալեվ Վ.Ն. *Դրական լիցքավորված Co^{III} կոմպլեքսների սինթեզը և դրանց հետազոտումը որպես քիրալային կատալիզատորներ C-C կապի առաջացման ասիմետրիկ ռեակցիաներում*..... 108

Թովուզյան Վ.Օ., Հալեբյան Չ.Ղ. *N-Բենզոիլ-α,β-դեհիդրոպալիլ-α,β-դեհիդրոֆենիլալանինների դիալկիլրամինոալկիլրամիդների սինթեզն ու հակախոլինէսթերազային ակտիվությունը* 122

Թոփուզյան Վ.Օ., Հալեբյան Չ.Ղ. <i>N-Բենզոիլ-α,β-դեհիդրոդիպեպտիդների դե- ալկիլամինոալկիլամինների սինթեզն ու հակախոլինէսթերազային ակտի- վությունը</i>	129
Դադայան Ս.Ա., Գրիգորյան Ն.Յու., Մանգասարյան Ս.Հ., Դադայան Ա.Ս., Սաղյան Ա.Ս. <i>Ամինաթթուների Շիֆի հիմքով բրոմ պարունակող մո- դիֆիկացված Ni^{II}-կոմպլեքսների հետազոտումը C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաներում</i>	137
Իրադյան Մ.Ա., Իրադյան Ն.Ս., Փանոսյան Հ.Ա. <i>2-(4-Ալկոքսիֆենիլ)իմիդա- զո[1,2-a]պիրիդինների նիտրացումը</i>	148

Նամակներ խմբագրությանը

Ղոչիկյան Տ.Վ., Սամվելյան Մ.Ա., Գալստյան Ա.Ս., Հարությունյան Վ.Ս., Ֆրանգյան Վ.Ռ., Ղոչիկյան Ա.Տ., Նիկիտինա Լ.Ե. <i>4,5-Երկտեղակալ- ված-1H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների կոնդենսումը մեթիլակրիլատի և ակ- րիլոնիտրիլի հետ</i>	153
---	-----

Խորոնիկա

Մանթաշյան Ա.Ա. <i>Հայկական քիմիական ընկերության IV գիտական կոնֆե- րանսը</i>	159
---	-----

Մահախոսական

<i>Վ.Ս. Նարոությունյան</i>	161
----------------------------------	-----

Կանոններ հեղինակների համար	163
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

<i>Погосян Н.М., Погосян М.Дж., Арсентьев С.Д., Тавадян Л.А., Арутюнов В.С.</i> Влияние температуры на процесс окислительного крекинга пропана.....	11
<i>Мантаян А.А., Неркарарян К.Г.</i> Кинетический анализ процесса окислительного превращения метана в метанол в неизотермических условиях в двухсекционном реакторе. Моделирование и эксперимент ...	20
<i>Айрапетян С.А., Варданян Л.Р., Варданян Р.Л.</i> Содержание и активность антиоксидантов этилацетатных экстрактов растений, произрастающих в Горисском регионе Армении.....	40
<i>Ананикян Г.С., Мнацаканян В.А., Паносян Г.А., Саргисян С.А.</i> Флаволигнаны расторопши Арцаха	51

Неорганическая химия

<i>Айриян Э.Х., Мирзоян Л.А., Оганян Н.А., Багдасарян Л.С.</i> О химизме взаимодействия основного красителя нильского голубого с молибдофосфорной гетерополикислотой	57
<i>Сираканын М.А., Вардересян Г.Ц., Котикян С.Ю., Торосян А.Т., Гаспарян Н.К.</i> Сорбция ионов свинца и кадмия из водных растворов композиционными сорбентами.....	65

Органическая и биоорганическая химия

<i>Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Дадаян А.С., Погосян А.С., Сагиян А.С., Амбарцумян А.А.</i> Конструирование и стереоселективный синтез новых производных 2-аминопропионовых кислот	71
<i>Арутюнян А.А.</i> Синтез новых 2,4,5,6-тетразамещенных пиримидинов	81
<i>Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Дангян В.Т., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Цатурян А.О., Сагиян А.С.</i> Синтез пептидов, содержащих (S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'- и 4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланины и выявление их возможных биологических свойств	89
<i>Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Минасян Н.С.</i> Синтез и изучение антиаритмической активности ряда новых амидов на основе 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламинов	99
<i>Мкртчян А.Ф., Геолчанян А.В., Симонян А.М., Петросян С.Г., Сагиян А.С., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н., Хрусталева В.Н.</i> Синтез положительно заряженных комплексов Co^{III} и их исследование в качестве хиральных катализаторов в реакциях асимметрического генерирования C-C связи.....	108
<i>Топузян В.О., Алебян З.Г.</i> Синтез и антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил-α,β-дегидровалил-α,β-дегидрофенилаланинов.....	122
<i>Топузян В.О., Алебян З.Г.</i> Синтез и антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил-α,β-дегидродипептидов.....	129

<i>Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Дадаян А.С., Сагиян А.С.</i> Исследование бромсодержащих модифицированных Ni ^{II} -комплексов основания Шиффа аминокислот в асимметрических реакциях С-алкилирования.....	137
<i>Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Паносян Г.А.</i> Нитрование 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов	148

Письма в редакцию

<i>Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Галстян А.С., Арутюнян В.С., Франгян В.Р., Кочикян А.Т., Никитина Л.Е.</i> Конденсация 4,5-дизамещенных-1Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с метилакрилатом и акрилонитрилом	153
---	-----

Хроника

<i>Мантасян А.А.</i> IV Научная конференция Армянского химического общества	159
---	-----

Некролог

<i>В.С.Арутюнян</i>	161
---------------------------	-----

Правила для авторов	163
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

- Poghosyan N.M., Poghosyan M.J., Arsentev S.D., Tavadyan L.A., Harutyunov V.S.* The temperature influence on the process of propane oxidative cracking 11
- Mantashyan A.A., Nerkararyan K.G.* Kinetic analysis of oxidative conversion of methane to methanol at non-isothermal conditions in two-sectional flow reactor. Modeling and experiment..... 20
- Hayrapetyan S.A., Vardanyan L.R., Vardanyan R.L.* The content and activity of antioxidants of ethylacetate extracts of the herbs growing in Goris region of Armenia..... 40
- Ananikyan H.S., Mnatsakanyan V.A., Panosyan H.A., Sargsyan S.A.* Flavolignanes of milk thistle from Artsakh 51

Inorganic Chemistry

- Hayriyan E.Kh., Mirzoyan L.A., Ohanyan N.A., Baghdasaryan L.S.* On the mechanism of the reaction of molybdophosphoric heteropoly acid with basic dye nile blue 57
- Sirakanyan M.A., Varderesyan G.C., Kotikyan S.Yu., Torosyan A.T., Gasparyan N.K.* The sorption of cadmium and plumbum ions from aqueous solutions by composite sorbents 65

Organic and Bioorganic Chemistry

- Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Dadayan A.S., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., Hambardzumyan A.A.* The construction and stereoselective synthesis of new derivatives of 2-aminopropionic acids 71
- Harutyunyan A.A.* Synthesis of new 2,4,5,6-tetrasubstituted pyrimidines 81
- Danghyan Yu.M., Sargsyan T.H., Danghyan V.T., Djamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Panosyan H.A., Tsaturyan A.H., Saghyan A.S.* Synthesis of peptides containing (S)- β -[4-allyl-3-(pyridin-3'- and 4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanines and detection of their possible biological properties 89
- Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Muradyan R.E., Asatryan T.H., Minasyan N.S.* Synthesis and study of antiarhythmic activity of a number of new amides of 1-(3,4-dimethoxyphenyl) cycloalkan-1-methylamines 99
- Mkrtchyan A.F., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Saghyan A.S., Maleev V.I., Belokon Yu.N., Khrustalev V.N.* Synthesis of positively charged Co^{III} complexes and their study as chiral catalysts in the reactions of C-C bond asymmetric generation..... 108
- Topuzyan V.O., Halebyan Z.G.* Synthesis and anticholinesterase activity of dialkylaminoalkyl amides of N-benzoyl- α,β -dehydrovalyl- α,β -dehydrophenylalanines 122
- Topuzyan V.O., Halebyan Z.G.* Synthesis and anticholinesterase activity of dialkylaminoalkyl amides of N-benzoyl- α,β -dehydrodipeptides 129

<i>Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Mangasaryan S.G., Dadayan A.S., Saghyan A.S.</i> Study of bromo-containing modified Ni ^{II} -complexes of Schiff bases of amino acids in asymmetric C-alkylation reactions.....	137
<i>Iradyan M.A., Iradyan N.S., Panosyan H.A.</i> Nitration of 2-(4-alkoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridines.....	148

Letters to Editors

<i>Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Galstyan A.S., Harutyunyan V.S., Frangyan V.R., Ghochikyan A.T., Nikitina L.E.</i> The condensation of 4,5-disubstituted-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thioles with methylacrylate and acrylonitrile.....	153
--	-----

Chronic

<i>Mantashyan A.A.</i> IV Scientific Conference of the Armenian Chemical Society	159
--	-----

Obituary

<i>V.S.Harutyunyan</i>	161
------------------------------	-----

Rules for Authors	163
--------------------------------	-----