

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ
ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ
CHEMICAL JOURNAL
OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ՀԱՏՈՐ 77 ТОМ

3–4

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ
«ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ТИТУТЮН» НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РА

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

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

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՈՒՐԴ

Արսենտե Ա.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբաև Ե.Վ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ),
Հանգեռ Պ. (Գերմանիա), Խաչատրյան Հ.Գ., Խորկին Ա.Ի. (ՌԴ), Կնյազյան Ն.Բ.
(պատասխանատու խմբագիր), Հարությունյան Ս.Ս., Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ),
Հարությունյան Ա.Ա. (պատասխանատու խմբագիր), Ղոչիկյան Տ.Վ., Մալեև Վ.Ի. (ՌԴ),
Մալկով Ա.Վ. (Անգլիա), Նենայդենկո Վ.Գ. (ՌԴ), Շախատունի Ա.Ա., Փանոսյան Հ.Ա.,
Քեհեյան Ե. (Իտալիա):

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

ОБЩАЯ, НЕОРГАНИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Новые представления о химизме образования молибденовых гетерополиоксидов некоторых 3-х, 4-х и 5-ти валентных элементов в разбавленных водных растворах (обзор).

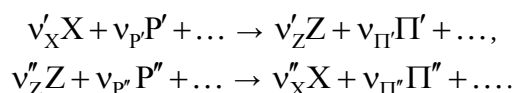
Э.Х. Айриян, [Ф.В. Мирзоян], А.А. Карапетян,
Н.А. Оганян, Л.А. Мирзоян, Л.А. Багдасарян

№	ОК (R)	Степень замещенности в КА	рН образования КА	$\varepsilon \cdot 10^{-5}$	Литература
1	Метиленовый голубой -, -	$R_3H_4[NbMo_8O_{30}]$ $R_3H_4[TaMo_8O_{30}]$	$0.45 \div 0.70$ $0.45 \div 0.75$	3.3 3.3	[45] [46]
2	Триметилтионин -, -	$R_5H_2[NbMo_7O_{27}]$ $R_5H_2[TaMo_7O_{37}]$	$0.35 \div 0.90$ $0.07 \div 0.6$	2.7 2.5	[47]
3	Метиленовый зеленый	$R_3H_4[NbMo_8O_{30}]$	$0.30 \div 0.75$	1.6	[48]
4	Толуидиновый голубой -, -	$R_5H_2[NbMo_{12}O_{42}]$ $R_5H_2[TaMo_{12}O_{42}]$	$0.40 \div 0.85$ $0.25 \div 0.75$	2.1 2.1	[48] [49]

Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 268.

Свободные колебания при протекании гомофазных реакций

Я.О. Шабловский



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 282.

Бифункциональные углеродные сорбенты, полученные микроволновой карбонизацией скорлуп косточек абрикоса.

О.А. Камалян, С.Б. Мхитарян, С.М. Вардапетян

Характеристика	Способ карбонизации	
	обычный	микроволн.
Удельная поверхность по Арановичу, m^2/g	175 ± 5	215 ± 5
Средний диаметр пор, nm	14 ± 3	18 ± 3
Объем пор по воде, cm^3/g	$0,35 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,05$
Механическая прочность на раздавливание, kg/cm^2	32 ± 3	43 ± 3
Фрактальная размерность поверхности	2, 2250	2,0150
Насыпная плотность, kg/m^3	420 ± 5	415 ± 5

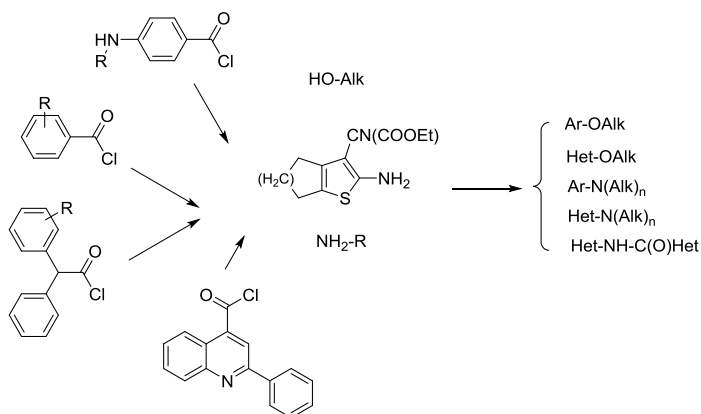
Сорбционная емкость по йоду, мг/г	30±3	35±2
Сорбционная емкость по метиленовому синему, г/г	15±2	17±3
Зольность, %	2,1±0,2	2,8±0,2

Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 294.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Синтез и исследование биологической активности продуктов реакций N- и O-ацилирования

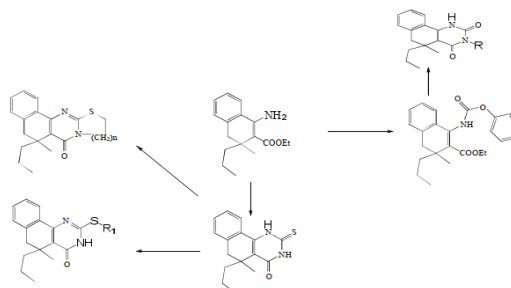
А.У. Исахян
Н.З. Акопян
З.А. Овасян
Г.М. Степанян
А.А. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 301.

Синтез и превращения этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата

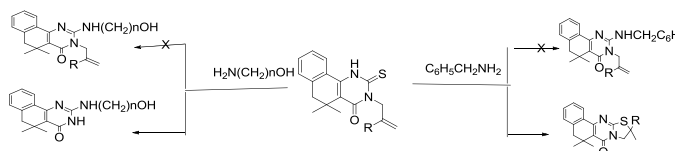
А.И. Маркосян
С.В. Диланян
А.Ш. Оганисян
Д.Г. Алавердиева
А.С. Багдасарян
М.Ю. Дангян



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 319.

Общие закономерности реакций 3-аллил- и 3-металлил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-онов с аминсоединениями

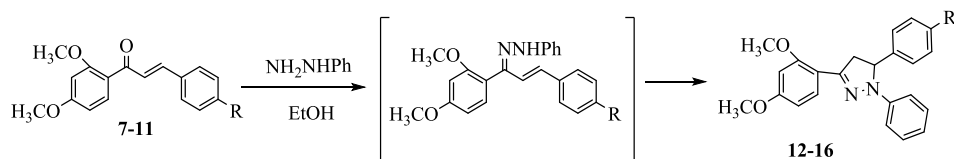
А.И. Маркосян
А.С. Айвазян
С.А. Габриелян



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 331.

Синтез новых производных 3-(2,4-диметоксифенил)-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола

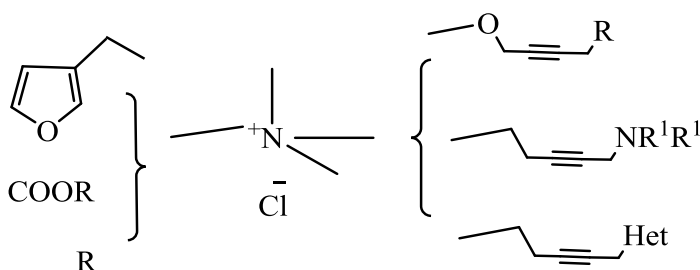
З.А. Овасян



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 340.

Докинг исследование ненасыщенных аммониевых солей и аминифуранов

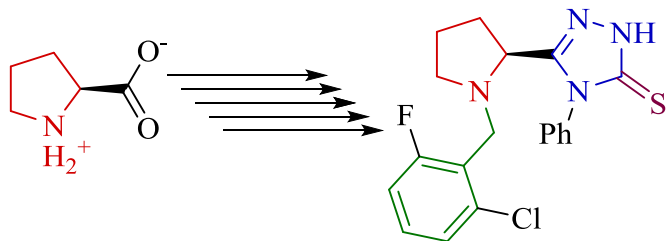
К.С. Барсегян
М.О. Манукян
А.А. Амбарцумян
А.А. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 345.

**Քիրալային կենտրոնի պահպանմամբ (S)-5-(1-(2-քլոր-6-
ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի
սինթեզ**

S.Ն. Եզանյան



Хим. ж. Армении, 2024, т. 77, № 3–4, с. 355.

К 120-ЛЕТИЮ А. Л. МНДЖОЯНА



23 ноября 2024 года исполнилось 120 лет со дня рождения одного из крупнейших организаторов науки, внесшего большой вклад в развитие органической и фармацевтической химии в Армении, известного ученого, создавшего свое направление на стыке химии, медицины, фармации и биологии, человека, результаты работы которого уже более 70 лет продолжают быть актуальными и используемыми в Армении, создателя и первого директора одного из известнейших научных учреждений не только Армении, но и всего СССР – Института тонкой органической химии, академика Академии наук Армении, доктора химических наук, профессора Арменака Левоновича Мнджояна.

Жизнь и достижения А. Л. Мнджояна в значительной степени сродни судьбе нашего народа. Он родился в селе Сарикамыш Карской области (в настоящее время Турция). Трудовую жизнь начал рано, еще в период учебы в школе, когда работал учеником в аптеке г. Ленинакана (ныне г. Гюмри). Позже, в 18 лет, он переехал в Ереван, где в период с 1920–1924 гг. продолжал работать в системе Аптекоуправления Министерства здравоохранения Армянской ССР вначале ассистентом, позже контролером, рецептор. В 1927 г. он организует, а в дальнейшем и заведует научно-исследовательской, позже и производственной лабораториями Аптекуправления вплоть до 1938 года.

В 1928 г. Мнджояна направляют на учебу в Москву, где он оканчивает Московский химико-технологический институт, и практически параллельно, с небольшим интервалом, в 1933 г., обучаясь также на медицинском факультете Ереванского государственного университета, заканчивает и это учебное заведение.

С 1931-ого по 1946 годы А. Мнджоян возглавляет кафедру органической химии Ереванского медицинского института, а в период с 1938-

ого по 1950-ый годы также руководит кафедрой органической химии Ереванского государственного университета.

В 1937 г. А. Л. Мнджояну за научные исследования присуждается степень кандидата химических наук, а в 1944 г. – ученая степень доктора химических наук, через год – звание профессора. В 1950-м году А. Мнджоян был избран член-корреспондентом Академии наук Армении, а всего через три года действительным членом той же Академии.

Свой организаторский опыт, знания и талант А. Мнджоян, будучи еще молодым человеком, сполна реализовал в период Великой отечественной войны, когда организовал специальную химическую лабораторию, в которой под его руководством разрабатывались, синтезировались и производились многочисленные препараты, необходимые для тыла и фронта.

Оценивая пройденный путь А. Мнджояна не можешь не удивляться тому, что отдельные вехи его биографии все время перекрещиваются с другими этапами его трудовой деятельности – подчас он одновременно оказывается на двух, трех разных позициях. Возникает впечатление, что он наваливает на себя все новую и новую ответственность, что он боится не успеть ... торопиться жить.

По окончании войны специальная химическая лаборатория, организованная А. Мнджояном была реорганизована в химико-фармацевтическую лабораторию Союзного Министерства медицинской промышленности, которая позже перешла под юрисдикцию Академии наук Армении в качестве организованного в 1955 году Института тонкой органической химии, первым и бессменным директором, научным руководителем и источником идей которого Арменак Левоневич оставался до своей кончины в 1970-м году. На этом посту проявились лучшие качества Мнджояна не только как организатора, но и ученого, стремящегося внедрить собственные разработки в жизнь. Он изначально отошел от принятого размеренного академического подхода к своей работе и к своему институту, передавая энергию и целеустремленность всему коллективу. Природная практическая жилка, упорство и настырность в достижении цели, заставляла директора ИТОХ поставить перед собою цель не только организовать уникальный многопрофильный институт, в котором бок о бок работали химики, биологи, врачи, физики и физико-химики, спектрометристы, специалисты других близких и не очень профессий, что само по себе было уже немало для маленькой Армении, но и организовать технологический отдел со своими цехами, где доводились до кондиции, совершенствовались технологические регламенты, создавались опытные установки, и в конце концов – венец любого дела, и не только в научно-исследовательской деятельности, разработки, начинавшиеся с самого начала – с идеи, с первых опытов удачных и не

очень, первых образцов, получаемых в колбе, наконец внедрялись в жизнь, доходили до потребителя. А потребителем были больные люди, страждущие, беспомощные, ждущие помощи. И помощь приходила. В институте, руководимом Арменаком Левоновичем Мнджояном было создано 17 и, что самое удивительное и главное, внедрено в жизнь, в медицину, то есть дошло до аптеки ... до больного.

Созданные А. Л. Мнджояном и его сотрудниками, учениками, так и хочется сказать по сегодняшнему – командой, многочисленные препараты такие как Ганглерон, Субехолин, Дитилин, Арпенал, Тийодин, Месфенал, Этпенал, Фубромеган, Кватерон нашли широкое применение не только в Армении, но и по всему Советскому Союзу, вышли за пределы большой страны и использовались в некоторых других странах в качестве сердечно-сосудистых, сосудорасширяющих, нервных, противосудорожных, спазмолитических, желудочно-кишечных, ревматических и других болезней. Дитилин и Бротилин проявили свойства мышечных релаксантов. Первый из них широко использовался при операциях. Субехолин – применяемый внутримышечно, проявил выраженную активность в качестве мощного стимулятора дыхания.



А. Л. Мнджоян с коллективом ИТОХ



А. Л. Мнджоян с президент Академии наук Виктором Амбарцумяном

Еще одним талантом академика А. Л. Мнджояна являлось его умение смотреть, а главное, видеть далеко. Создание уникального многопрофильного научного и технологического института требовало и специальной, соответствующей профилю института, подготовки кадров. В 60-ые годы на химическом факультете Ереванского государственного университета открылось отделение по подготовке специалистов в области тонкой органической химии, где программа включала не только общие академические дисциплины, но также технологию лекарств, химию природных веществ, закладывались глубокие и необходимые в последующей практической деятельности знания по химии гетероциклов, биологии, медицинской химии, физико-химическим методам исследования органических соединений и многое другое. Важно, что по многим профильным дисциплинам преподавание в этом отделении велось ведущими сотрудниками ИТОХ, которые имели не только теоретические, но и глубокие практические знания в своей области, о химии и биологии синтезируемых в институте веществ.

Неоценимая роль А. Л. Мнджояна состоит также в создании и редактировании уникального научно-практического издания – сборника «Синтезы гетероциклических соединений», по аналогии с известным во всем мире изданием «Organic Syntheses», которое позднее (в 1949–1964 гг.) в 12 томах вышло в русском переводе в издательстве «Иностранная литература» под названием «Синтезы органических препаратов» (сборники 1–12). Первый выпуск сборника «Синтезы гетероциклических соединений» вышел в свет в 1956 году (опубликован в Институте тонкой органической химии и главным редактором его был А. Мнджоян). Думаю, мало найдется в мире лабораторий, занимающихся хи-

мией гетероциклов, в которых не пользовались этим изданием. Отмечу, что, будучи в 1999 году, в рамках совместного гранта, в лаборатории выдающегося химика и одного из самых известных гетероциклистов мира Алана Катрицкого (Центр гетероциклических соединений, Гейнсвилле, Флорида, США) я неожиданно, но с радостью увидел на полке с многочисленными научными изданиями почти все тома «Синтезов». В ответ на мое удивление профессор высказал свое мнение об этом издании и лишь пожалел, что не все номера у него имеются. В свой следующий приезд в 2004 году я постарался, по возможности, дополнить его библиотеку и привезти недостающие тома.

Арменак Левонович Мнджоян в период с 1953 по 1960 гг. был вице-президентом Академии наук Армении, в течение 1964–1967 годов возглавлял Отделение химических наук АН, являясь Академиком-секретарем отделения, с 1953 по 1967 годы – входил в состав Президиума Академии наук, а в 1957–1962 годы являлся ответственным редактором журнала «Известия АН Армянской ССР. Серия хим. наук». В 1969 году А.Л. Мнджоян был удостоен звания Героя Социалистического Труда (и был одним из немногих ученых в истории Армении получивших это звание). На каких бы должностях не находился Арменак Левонович Мнджоян он служил, в лучшем смысле этого слова, отдавая свои знания, талант, энергию, организаторские способности стране, людям, науке. Он жил – как дышал... Поэтому и оставил после себя память ... и не только материальную, память, которую последующие поколения должны, если и не преумножить, то хотя бы сохранить.

А.Л. Мнджоян скончался 20 февраля 1970 г.

Гл. редактор «Химического журнала Армении»,
чл-корр. НАН РА, Данагулян Г. Г.
DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.3-4-263

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХИМИЗМЕ ОБРАЗОВАНИЯ
МОЛИБДЕНОВЫХ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ НЕКОТОРЫХ
3-х, 4-х и 5-ти ВАЛЕНТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В
РАЗБАВЛЕННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ
(Обзор)

Э. Х. АЙРИЯН, [Ф. В. МИРЗОЯН], А. А. КАРАПЕТЯН,
Н. А. ОГАНЯН, Л. А. МИРЗОЯН, Л. А. 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: hairiyanelza@gmail.com

Поступило 11.07.2024

В данной статье представлен широкий спектр результатов работ за многие годы по исследованию синтеза молибденовых гетерополикислот в разбавленных водных растворах некоторых 3-х, 4-х и 5-ти валентных элементов в зависимости от центрального комплексообразователя, кислотности среды и кинетики образования. Впервые были изучены реакции взаимодействия молибденовых гетерополикислот с основными красителями различных рядов в зависимости от кислотности среды, от концентрации молибдена (VI), от маскирующих агентов и природы красителя. Было установлено, что в разбавленных водных растворах присутствуют гетерополикислоты различных по молибдену рядов, которые в зависимости от природы красителя и условий образования комплексных ассоциатов, могут образовывать соли различных основностей.

Предложенная нами модель дает возможность о представлении механизма образования гетерополикислот и их комплексных ассоциатов.

Табл. 5, библиограф. ссылок 54.

Ключевые слова: гетерополисоединения (ГПС), молибден, германий, кремний, тантал, ниобий, арсен, фосфор, галлий, хром, алюминий.

Введение: Гетерополисоединения (ГПС) составляют обширную группу многоосновных гетерополикислот (ГПК) и их солей с комплексными анионами сложного состава. Они изучаются вот уже несколько столетий и до сих пор представляют большой теоретический и практический интерес. Дискуссионным остается химизм их образования, вопрос основности и внутреннего состава. Гетерополисоединения в основном известны как в виде малорастворимых в воде конгломератов переменного состава, в которых число функциональных гидрооксогрупп безусловно снижено за счет их участия в реакциях поликонденсации при образовании конгломератных форм.

Исследования по химии ГПС начиная с 1980 года проводились и в нашей лаборатории, под руководством член. кор. Академии Наук Арм. ССР Тараян В.М. и канд. хим. наук Мирзояна Ф.В. и продолжают по сей день. В отличие от зарубежных школ, синтез и свойства различных ГПК нами изучались при их весьма малых концентрациях в водных растворах ($n \cdot 10^{-5}$ - $n \cdot 10^{-7}$ моль/л), т.е. в условиях, когда они практически находятся в мономерном состоянии. Поскольку непосредственное изучение ГПК невозможно из-за низкого их светопоглощения, в качестве ключа для реализации такой возможности, впервые использованы избирательные реакции ГПК с основными красителями (ОК). Светопоглощение образующихся комплексных ассоциатов (КА) высоко, а окраска мультиплетно возрастает с ростом числа связанных в КА катионов красителей (R). Этот подход позволил установить беспрецедентные данные по составу комплексных ассоциатов ГПК и предложить новые представления о химизме образования ГПК в разбавленных водных растворах.

До этого было принято считать, что в растворах образуются лишь додекамолибденовые ГПК. Бесспорный факт существования ГПК меньших по молибдену рядов объяснялось деградацией соединений 12-ого ряда при переходе к неоптимальным условиям, и, следовательно, они считались менее устойчивыми [1].

Основность ГПК, в основном, представлялась низкой, равной, например, четырем – в случае ГПК четырехвалентных элементов, трем – для ГПК трех- и пятивалентных элементов. Это представление базировалось на составе солей ГПК, замещенность которых также соответственно была низкой. Тем не менее, описаны соли с высокой степенью замещенности, которые не объяснялись имеющимися на то время представлениями об основности ГПК [1-11].

Нашими многочисленными исследованиями было показано, что реакции молибденовых ГПК с ОК в весьма разбавленных водных растворах, могли стать ключом для решения вопросов как основности, так и внутреннего состава ГПК. Для выяснения закономерностей образования ГПК в разбавленных водных растворах, особую роль играют исследования их химических свойств. Поэтому нами особое внимание уделялось реакциям ГПК с ОК, приводящим к образованию комплексных ассоциатов с очень высоким коэффициентом светопоглощения ($\epsilon_{\text{ОК-ГПК}} = R \cdot \epsilon_{\text{ОК}} \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$), где R число ассоциированных катионов ОК в КА. Такой выбор объясняется тем, что количественное образование ГПК, при определенной концентрации Mo^{VI} , возможно в достаточно широком интервале кислотности, исключая образование простых солей (изополимолибдатов) ОК.

Количественно образовавшиеся КА легко можно выделить в твердую фазу из-за их очень малой растворимости в воде. Впервые, используя метод выделения твердофазных продуктов реакций молибденовых ГПК с ОК путем центрифугирования, нами обнаружено, что реакции молибденовых ГПК с ОК перспективны как для выявления новых форм ГПК, так и для четкого представления реальных равновесий в растворах молибденовых ГПК.

В условиях количественного образования молибденовых ГПК непосредственно изучать взаимодействие последних с ОК невозможно из-за реакции ОК с имеющимися в растворе изополимолибдат-ионами.

Эта помеха нами устранялась двумя способами:

1. дальнейшим повышением кислотности, после предварительного обеспечения количественного образования молибденовых ГПК, для оптимального взаимодействия ОК с ГПК;
2. введением соединений, маскирующих избыточное количество молибдена (VI) и изучением реакции ГПК с ОК в интервале оптимальной для количественного образования молибденовых ГПК.

Были изучены реакции молибденовых ГПК с центральными атомами элементов различных валентностей – Э(III) – (Al, Cr, Ga), Э(IV) – (Si, Ge) и Э(V) – (P, As, Nb, Ta) с ОК тиазиновых, трифенилметановых, родаминовых и акридиновых рядов, в зависимости от кислотности среды проведения реакций, природы и концентрации реагента красителя, концентрации молибдена (VI), маскирующего агента и других факторов. Был разработан новый способ твердофазного выделения комплексных ассоциатов, который прост в выполнении, экспрессен, обеспечивает высокую воспроизводимость результатов и контрастность реакций.

Реакции ГПК с ОК приводят к образованию КА с очень высоким коэффициентом светопоглощения. Интенсивность окраски продуктов

реакции пропорциональна числу катионов ОК: $\xi_{\text{ГПК}(\text{Mo(VI)})\text{-ОК}} = R\xi_{\text{ОК}}$, это и позволило легко проследить за возможными изменениями внешне-сферного состава ГПК(Mo^{VI})-РОК, в зависимости от условий их синтеза. С другой стороны, в связи с возможностью количественного выделения продуктов реакций в твердую фазу, методом центрифугирования, их составы легко контролировать известными химическими способами.

В данной статье приведены обобщенные результаты наших исследований в виде таблиц.

Таблица 1

Составы солей ГПК Ge^{IV} в зависимости от природы ОК и pH проведения реакций. Условия образования ГПК: $\text{pH}_{\text{МГК}} (2.4 \div 4.0)$; $\text{C}(\text{MoO}_4^{2-}) = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ М}$; $\text{C}(\text{Ge}^{\text{IV}}) = 1 \cdot 10^{-5} \text{ М}$

№	ОК	Состав ГПК·mОК	pH образования	$\xi \cdot 10^{-5}$ л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	Литература
1	Нейтральный красный -,,-	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$ $\text{R}_8[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	-0.4÷0.1 0.2÷5.0	1.7 3.2	[11]
2	Кристалл. фиолет. -,,- -,,-	$\text{R}_2\text{H}_6[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$ $\text{R}_3\text{H}_5[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$ $\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	-0.1÷0.4 0.7÷0.9 1.5÷6.0	1.8 3.2 4.2	[12]
3	Акрифлавин	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	0÷3.8	3.2	[13]
4	Фуксин	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	0.9÷1.2 1.7÷2.2 4.0÷5.0	2.5	[14]
5	Родамин С	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	1.1÷4.8	5.0	[15]
6	Родамин 6Ж	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	3М HCl÷pH 3.2	5.0	[16]
7	Аурамин -,,-	$\text{R}_3\text{H}_5[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$ $\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	0.5÷1.4 2.2÷4.4	1.4 2.0	[17]
8	Сафранин Т	$\text{R}_6\text{H}_2[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	3.7÷6.0	3.0	[18]
9	Нильский синий	$\text{R}_8[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	-0.15÷4.2	2.4	[19]
10	Пиронин Ж	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_8\text{O}_{30}]$	-0.15÷6.0	2.7	[19]
11	Диметилтионин	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_9\text{O}_{33}]$	3.2÷6.0 или 2М-2.5М HNO_3	2.4	[20]
12	Брил. зеленый -,,- -,,- -,,-	$\text{R}_2\text{H}_6[\text{GeMo}_{10}\text{O}_{36}]$ $\text{R}_3\text{H}_5[\text{GeMo}_{10}\text{O}_{36}]$ $\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_{10}\text{O}_{36}]$ $\text{R}_8[\text{GeMo}_{10}\text{O}_{36}]$	-0.1÷0.65 0.8÷1.2 1.4÷2.2 2.5÷4.0	2.3 3.5 4.4 8.8	[21]
13	Малахитовый зеленый -,,- -,,-	$\text{R}_2\text{H}_6[\text{GeMo}_{11}\text{O}_{39}]$ $\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_{11}\text{O}_{39}]$ $\text{R}_8[\text{GeMo}_{11}\text{O}_{39}]$	-0.23÷0.27 0.5÷1.2 2.0÷4.8	1.7 3.1 6.2	[22]
14	Акридиновый оранж.	$\text{R}_8[\text{GeMo}_{12}\text{O}_{42}]$	0.45÷4.8	3.5	[23]
15	Метиленовый голубой	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{GeMo}_{12}\text{O}_{42}]$	0.45÷5.0	4.5	[24]

В таблицах 1 и 2 обобщены условия синтеза и составы солей ГПК-ОК четырехвалентных элементов Ge(IV), Si(IV) с ОК различных групп. Примечательно, что концентрационные условия синтеза молибдогерманиевой кислоты (МГК) и молибдокремниевой кислоты (МКК) во всех случаях одинаковы и достаточны для синтеза 12-МГК [11–24] и 12-МКК [25–30]. Тем не менее, в результате высокоизбирательного взаимодействия ОК с МГК и МКК образуются комплексные ассоциаты различные по молибдену рядов от 8-МГК до 12-МГК и 8-, 10- и 12-МКК.

Таблица 2

Составы комплексных ассоциатов Si(IV) в зависимости от природы ОК и pH проведения реакций. Условия образования ГПК: $\text{pH}_{\text{МКК}} (1.4 \div 4.2)$; $\text{C}(\text{MoO}_4^{2-}) = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ М}$; $\text{C}(\text{Si}^{\text{IV}}) = 1 \cdot 10^{-5} \text{ М}$

№	ОК (R)	МКК·nR	pH при получении МКК·nR	$\varepsilon \cdot 10^{-5}$	Литература
1	Нейтральный красный	$\text{R}_8[\text{SiMo}_{10}\text{O}_{36}]$	-0.3÷5.5	3.2	[25]
2	Кристаллический фиолетовый	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_8\text{O}_{30}]$	0.69÷1.10 4.5÷6.5	4.25	[26]
3	Бриллиантовый зеленый	$\text{R}_3\text{H}_5[\text{SiMo}_8\text{O}_{30}]$ $\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_8\text{O}_{30}]$	0.72÷1.51 1.96÷4.40	3.4 4.3	[27]
4	Малахитовый зеленый	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_8\text{O}_{30}]$ $\text{R}_8[\text{SiMo}_8\text{O}_{30}]$	0.42÷1.40 2.60÷3.80	3.2 6.2	[27]
5	Метиленовый голубой	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{42}]$	0.1÷4.7	4.5	[28]
6	Акридиновый оранжевый	$\text{R}_8[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{42}]$	0.1÷0.7 0.35÷6.5	3.7	[29]
7	Метиленовый зеленый	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{42}]$	0.1÷6.5	2.25	[28]
8	Диметилтионин	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{42}]$	3.5÷6.5	2.4	[29]
9	Метиловый зеленый	$\text{R}_4\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{42}]$	1.0÷1.5	4.7	[30]

Раньше принято было предполагать, что по внутрисферному составу устойчивой представлялась 12-МГК, основность которой принималась равной четырем – $\text{H}_4[\text{ЭMo}_{12}\text{O}_{42}]$, (где Э – Ge^{IV} , Si^{IV}). Гетерополиокислоты меньших по молибдену рядов мало описаны, предполагалось, что они образуются в результате деградации 12-МГК и 12-МКК при переходе к неоптимальным условиям и отщепление каждого из связанных молибдат-ионов приводит к повышению основности полученных МГК и МКК.

По нашим представлениям, даже при концентрационных условиях образования 12-МГК и 12-МКК в водных растворах существует

динамическое химическое равновесие между молибденовыми ГПК различных рядов от 8-МГК до 12-МГК [11-24] и 8-, 10- и 12-МКК [25–30] по молибдену. В результате избирательной реакции ОК с одной из вышеуказанных форм, динамическое химическое равновесие полностью способно передвигаться в сторону количественного образования одной из этих форм.

По выдвинутым нами представлениям химизма образования ГПК четырехвалентных элементов в разбавленных водных растворах КА можно представить как производное “ядра” α -МГК и α -МКК состава $(\text{HO})_4(\text{HO})_4[\text{Э}^{\text{IV}}\text{Mo}_{12}\text{O}_{42}]$.

Как видно, для “ядра” α -12-ГПК характерна восьмиосновность – как сумма “сильной” и “слабой” основностей, равная 4 и 4 соответственно [11–30].

Нами были исследованы также образования ГПК пятивалентных элементов P(V), As(V), Nb(V), Ta(V) с различными ОК (табл. 3, 4, 5) [31–49].

Исходя из данных приведенных в вышеуказанных таблицах реакции ГПК с ОК в зависимости от природы красителя в одних и тех же концентрационных условиях стабилизируются в соединения различного по молибдену: 7-ого [42, 47], 8-ого [38, 45, 46, 48], 10-ого [34–37, 41] и 12-ого [31–33, 39, 40, 43, 44, 48, 49] рядов.

Исходя из данных таблиц, в основу которых была положена твердофазная реакция ГПК с ОК, видно что в зависимости от природы ОК могут образоваться как КА с составом ОК:ГПК = 3:1, также ОК:ГПК = 5:1 и ОК:ГПК = 7:1.

Полученные данные, никак не объяснимы, исходя из представлений о трехосновности 12-ГПК, и легко объясняются на основе новых представлений о химизме образования ГПК в разбавленных водных растворах, выдвинутых нами ранее [18].

Согласно нашим представлениям наличие семи ОН-групп, связанных с “ядром”, обуславливает основность “ядра” α -ГПК, равной семи, в том числе “сильной”, равной пяти, и “слабой”, равной двум: $(\text{HO})_5(\text{HO})_2[\text{Э}^{\text{V}}\text{Mo}_7\text{O}_{20}]$. Рост содержания молибдена (VI) α -ГПК от α -7-ГПК до α -12-ГПК, вероятнее всего, обуславливается участием пяти ОН-групп с “сильной” основностью в стадийных реакциях конденсации с одной из двух ОН-групп молибденовой кислоты. При этом образуется второй – внешний слой α -ГПК, который может содержать от одного до пяти групп – $\text{O-MoO}_2\text{-OH}$.

Ввиду достаточной отдаленности этих групп друг от друга исключается возникновение мостиковых кислородных (-О-) связей между молибдат-ионами внешнего слоя. Это и определяет подвижность атомов молибдена второго слоя и наличие химических рав-

новесий между семиосновными α -ГПК различных по молибдену рядов – от α -7-ГПК до α -12-ГПК. Каждая из этих форм α -ГПК может стабилизироваться в виде мало растворимого в воде комплексного ассоциата вследствие ее избирательного взаимодействия с ОК.

Образование последней можно выразить следующим суммарным уравнением:

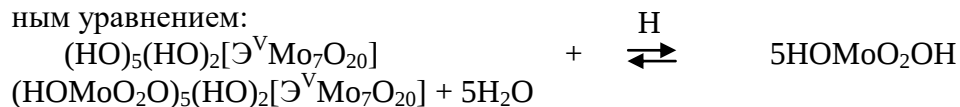


Таблица 3

Проявление различной основности МФК в зависимости от природы ОК и кислотности среды

№	ОК (R)	Степень замещенности в КА	pH образования КА	$\varepsilon \cdot 10^{-5}$	Литература
1	Кристаллический фиолетовый	$\text{R}_3\text{H}_4[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$0.01 \div 0.28$	3.1	[31]
		$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$0.80 \div 1.22$	5.2	
		$\text{R}_7 [\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$1.42 \div 1.62$	7.3	
2	Метиленовый зеленый	$\text{R}_3\text{H}_4[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$0.05 \div 0.55$	3.6	[32]
		$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$0.70 \div 1.22$	6.0	
		$\text{R}_7 [\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$1.48 \div 1.7$	8.8	
3	Нильский голубой	$\text{R}_7 [\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$0.35 \div 1.15$	3.1	[33]
4	Малахитовый зеленый	$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]$	$0.25 \div 1.75$	4.0	[34]
5	Бриллиантовый зеленый	$\text{R}_3\text{H}_4[\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]$	$0.35 \div 1.95$	3.4	[34]
6	Нейтральный красный	$\text{R}_7 [\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]$	$0.60 \div 0.90$	3.1	[35]
7	Метиленовый голубой	$\text{R}_3\text{H}_4[\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]$	-0.2	5.2	[36]
		$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]$	$0.90 \div 1.20$	5.1	
8	Фуксин	$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]$	$0.60 \div 1.80$	3.2	[37]
9	Родамин С	$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_8\text{O}_{30}]$	$0.00 \div 1.60$	6.2	[38]
10	Метилевый зеленый	$\text{R}_5\text{H}_2[\text{PMo}_{12}\text{O}_{42}]$	$1.00 \div 1.30$	5.8	[39]

Таблица 4

Проявление различной основности ММК в зависимости от природы ОК и кислотности среды

№	ОК (R)	Степень замещенности в КА	pH образования КА	$\varepsilon \cdot 10^{-5}$	Литература
1	Кристаллический фиолетовый	$R_3H_4[AsMo_{12}O_{42}]$ $R_5H_2[AsMo_{12}O_{42}]$ $R_7[AsMo_{12}O_{42}]$	$0.01 \div 0.40$ $0.88 \div 1.30$ $1.45 \div 1.60$	3.1 5.2 7.3	[39]
2	Малахитовый зеленый	$R_5H_2[AsMo_{12}O_{36}]$	$0.5 \div 1.92$	4.0	[40]
3	Бриллиантовый зеленый	$R_3H_4[AsMo_{12}O_{36}]$	$0.44 \div 1.90$	3.4	[40]
4	Акридиновый оранжевый	$R_7[AsMo_{10}O_{36}]$	$0.30 \div 1.00$	3.17	[41]
5	Родамин С	$R_7[AsMo_{10}O_{27}]$	$-0.2 \div 1.40$	8.8	[42]
6	Родамин 6Ж	$R_7[AsMo_{12}O_{42}]$	$-0.4 \div 0.8$	7.3	[43]
7	Метиленовый голубой	$R_5H_2[AsMo_{12}O_{36}]$	$-0.05 \div 0.80$	4.31	[44]

Таблица 5

Проявление различной основности МТК и МНК в зависимости от природы ОК и кислотности среды; $C(Mo^{VI}) = 2.95 \cdot 10^{-3} M$; $C(E^V) = (5 \cdot 10^{-7} \div 2 \cdot 10^{-5}) M$, pH 1.1 ÷ 2.3

№	ОК (R)	Степень замещенности в КА	pH образования КА	$\varepsilon \cdot 10^{-5}$	Литература
1	Метиленовый голубой -, -	$R_3H_4[NbMo_8O_{30}]$ $R_3H_4[TaMo_8O_{30}]$	$0.45 \div 0.70$ $0.45 \div 0.75$	3.3 3.3	[45] [46]
2	Триметилтионин -, -	$R_5H_2[NbMo_7O_{27}]$ $R_5H_2[TaMo_7O_{37}]$	$0.35 \div 0.90$ $0.07 \div 0.6$	2.7 2.5	[47]
3	Метиленовый зеленый	$R_3H_4[NbMo_8O_{30}]$	$0.30 \div 0.75$	1.6	[48]
4	Толуидиновый голубой -, -	$R_5H_2[NbMo_{12}O_{42}]$ $R_5H_2[TaMo_{12}O_{42}]$	$0.40 \div 0.85$ $0.25 \div 0.75$	2.1 2.1	[48] [49]

Изучение условий образования молибденовых гетерополиоксидов трехвалентных элементов – Al(III), Ga(III), Cr(III), а также их реакций с трифенилметановыми основными красителями, позволило установить неизвестные ранее особенности образования ГПК этих элементов в весьма разбавленных водных растворах.

Согласно имеющимся ранее представлениям молибденовые ГПК алюминия, галлия и хрома рассматривались как имеющие структуру Кегина, т.е. как производные исходных координационно ненасыщенных кислот общей формулой $H_5\dot{E}^{III}O_4$.

Следует отметить, что взаимодействия этих ГПК с ОК по нашим данным происходят чрезвычайно избирательно – из большого ряда изученных ОК данные ГПК взаимодействуют только с кристаллическим фиолетовым (КФ) [50–53], образуя КА одинакового внешнего состава, с 9-ю ассоциированными катионами КФ и внутреннего состава с 12-ю атомами Mo^{VI} .

Вышеизложенные данные показывают несоответствие теории Кегина, но объясняются известной координационной теорией Миолати-Розенгейма [1] представленной общей формулой $H_{12-n}\dot{E}O_6$ (где n – валентность $\dot{E}$).

Составы полученных нами КА соответствуют формуле $R_9[\dot{E}^{III}Mo_{12}O_{42}]$, где R – однозарядный катион КФ и легко объясняются представленной нами теорией [54].

В результате полученных нами данных по изучению ГПК всех вышеупомянутых элементов были разработаны высокочувствительные фотометрические методы определения в виде комплексных ассоциатов соответствующих ГПК с ОК, которые просты в выполнении, экспрессны и все они защищены авторскими свидетельствами.

ՆՈՍՐ ԶՐԱՅԻՆ ԼՈՒՇՈՒՅԹՆԵՐՈՒՄ ՈՐՈՇ 3-, 4-, 5 – ԱՎԱԼԵՆՏ ԷԼԵՄԵՆՏՆԵՐԻ ՄՈԼԻԲԴԵՆԱՅԻՆ ՀԵՏԵՐՈՊՈԼԻՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՅՄԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՆՈՐ ՊԱՏԿԵՐԱՅՈՒՄՆԵՐԸ

**Է. Ք. ՀԱՅՐԻՑԱՆ, [Ֆ. Վ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ], Ա. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ն. Ա. ՕՀԱՆՅԱՆ,
Լ. Ա. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Լ. Ս. ԲԱԴԴԱՍԱՐՅԱՆ**

Աշխատանքում ամփոփվել են մեր խմբի կողմից երկար տարիներ հետազոտված մի շարք եռավալենտ, քառավալենտ և հնգավալենտ տարրերի մոլիբդենային հետերոպոլիթթունների ստացման ուսումնասիրության արդյունքները՝ կախված կենտրոնական կոմպլեքսագոյացնող տարրի բնույթից, միջավայրի թթվայնությունից և առաջացման ժամանակամիջոցից (կինետիկայից): Առաջին անգամ ուսումնասիրվել են ստացված հետերոպոլիթթունների փոխազդեցության հնարավորությունները տարբեր շարքերի հիմնային ներկանյութերի հետ՝ կախված միջավայրի թթվայնությունից, ներկի, $Mo(VI)$ -ի կոնցենտրացիայից, մոլիբդատի ավելցուկը քողարկող նյութերի բնույթից: Փորձնականորեն հաստատվել է, որ նշված տարրերի մոլիբդենային հետերոպոլիթթունները կարող են առաջացնել փոփոխական բաղադրության կոմպլեքսային ասոցիատներ՝ ըստ հիմնայնության և մոլիբդենային շարքերի: Տվյալների ամփոփումը թույլ է տվել եզրակացնել, որ նոսր ջրային լուծույթներում միաժամանակ կա-

ըող են գոյություն ունենալ ըստ Mo (VI)-ի տարբեր հիմնայնության հետերոպոլիթթոններ:

Աշխատանքում տրված է մեր կողմից առաջարկված մոդել, որը պատկերացում է տալիս հետերոպոլիթթոնների և նրանց ասոցիատների առաջացման մեխանիզմի հնարավոր բացատրության մասին:

NEW CONCEPTS ON THE CHEMISM OF FORMATION OF MOLYBDENUM HETEROPOLYACIDS OF SOME 3-, 4- AND 5-VALENCE ELEMENTS IN DILUTE AQUEOUS SOLUTIONS

E. Kh. HAIRIYAN, [F. V. MIRZOYAN], A. A. KARAPETYAN,
N. A. OGANYAN, L. A. MIRZOYAN, L. A. BAGHDASARYAN

This paper presents a wide range of results from many years of work investigating the synthesis of molybdenum heteropolyacids in dilute aqueous solutions of some 3-, 4- and 5-valent elements as a function of the central complexing agent, the acidity of the environment and the kinetics of formation. The interaction reactions of molybdenum heteropolyacids with basic dyes of different series were studied for the first time depending on the acidity of the environment, on the concentration of molybdenum (VI), on masking agents and on the nature of the dye. It was found that in dilute aqueous solutions there are heteropolyacids of various molybdenum series, which, depending on the nature of the dye and the conditions for the formation of complex associates, can form salts of different basicities.

Our proposed model provides a representation of the mechanism of formation of heteropolyacids and their complex associates.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Никитина Е.А. – Гетерополисоединения. // Гос. науч. тех. изд. хим. литературы, М., 1962.
- [2] Федоров А.А. и др. – Аналит химия фосфора // Наука, М., 1974, с. 220.
- [3] Ганаго Л.И., Простак И.И. – Изучение германолибденового комплекса с красителями трифенилметанового ряда // ЖАХ, 1971 г, т. 26, с. 104–110.
- [4] Ripan R., Calu N. – Studiu polarografic asupra formarii acidului fosfo-12-molibdenic // Studia Univ. Babes – Bolyai, Ser. chem., 1964, e. 9, n. 2, p. 17–24.
- [5] Назаренко В.А. – Аналитическая химия германия // Наука, М., 1973.
- [6] Popa Gr., Paralecku S. – Acidul molybdo germanic si colorantii organici bazici. II Determinarea spectrophotometrica a germaniului cu aztrazon roz // FU – Rev chim. (RSR), 1970, 21, № 1, p. 43–45.
- [7] Wen Xinzong, Fu Changling – Spectrophotometric determination of sulfite in food by silicon molybdenum heteropolyacid // Proceedings of the spice, 2023, v. 12603, id. 1260303 7 p.

- [8] *Grinenval Ewa, Ivean-Moric Basseti, Lefebore Frederic* – Reactivity of anhydrous Keggin-type molybdenum heteropolyacids with alkylsilanes. Syntheses and characterization // *Inorganica Chimica Acta*, 2011, v. 370, Issue 1, p. 297–303.
- [9] *Marta J., Wozniak Budych, Katarzine Stuszak, Bajak Anna* – The future of polyoxometalates for biological and chemical applications // *Coordination Chemistry Reviews*, 2023, v. 493, 215306.
- [10] *Шевченко Д.С., Баянов В.А., Рахимова О.В.* – Применение гетерополисоединений в фотометрических методах анализа // *Известия ЦПБГЭ. ТУ «ІЭТИ»*, 2016, № 8.
- [11] *Hairiyan E. Kh.* – Characterization of α -8 molybdogermanic acid according to its reaction with basic dye neutral red // *Chem. J. Arm.*, 2016, v. 69, p. 436.
- [12] *Mirzoyan F.V., Tarayan V.M., Hairiyan E.Kh., Grigoryan N.A.* – The mechanism of interaction between molybdogermanic acid and the basic dye cristal violet // *Talanta*, 1980, v. 27, p. 1055–1059.
- [13] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А.* – Об основности и составе молибдогерманиевой гетерополикислоты // *Ж. неорг. химии*, 1984, т. 29, вып. 8, с. 1997.
- [14] *Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Саркисян Ж.В., Вардапетян С.М.* – Изучение взаимодействия фуксина с молибдогерманиевой гетерополикислотой // *Ученые записки ЕГУ*, 2001, № 3, с. 72–77.
- [15] *Мирзоян Ф.В., Саркисян Н.П., Петросян А.А.* – Спектрофотометрическое определение германия (VI) в виде молибдогерманата родамина С // *Укр. хим. ж.*, № 9, 1985, с. 391–394.
- [16] *Мирзоян Ф.В., Петросян А.А., Айриян Э.Х., Карапетя А.А., Саркисян Ж.В.* – 8-Молибдогерманат родамина 6Ж и его использование для фотометрического определения германия // *Ж. Анал. химии*, 2000, т. 55, № 3, с. 289.
- [17] *Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Мирзоян Л.А., Оганян Н.А.* – Комплексные ассоциаты аурамина с 8-молибдогерманиевой гетерополикислотой и условия их получения // *Хим. ж. Арм.*, 2000, т. 53, № 1–2, с. 50.
- [18] *Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Оганян Н.А., Мирзоян Л.А.* – Молибдогерманат основного красителя промежуточного по внешней сфере состава // *Ж. прикл. химии Армении*, 2000, № 1–2, с. 16–20.
- [19] *Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Оганян Н.А., Вардапетян С.М.* – Стабилизация 8-Молибдогерманиевой гетерополикислоты в виде ионного ассоциата с основным красителем пиронином-Ж // *Информационные технологии и управление*, 2004, т. 2, № 4, с. 89.
- [20] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Айриян Э.Х.* – Взаимодействие молибдогерманиевой кислоты с тиазиновыми красителями // *Арм. хим. ж.*, 1979, т. 32, № 2, с. 106–112.
- [21] *Айриян Э.Х., Мирзоян Ф.В.* – Зависимость состава внешней сферы молибдогерманата бриллиантового зеленого от кислотности // *Ж. неорг. химии*, 1987, т. 32, вып. 2, с. 381–386.
- [22] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Айриян Э.Х.* – Изучение и использование реакции маляхитового зеленого с молибдогерманиевой гетерополикислотой // *Ж. Анал. химии*, 1984, т. 39, № 11, с. 2010–2014.

- [23] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А.* – Об основности и составе молибдодерманиевой гетерополикислоты // Ж. неорг. химии, 1984, т. 29, № 8, с. 1997–2001.
- [24] *Mirzoyan F.V., Tarayan V.M., Hairyan E.Kh.* – Sensitive spectrophotometric determination of germanium as methylene blue 12-molybdogermanate // Anal. Chem. Acta, 1981, v. 124, p. 185–192.
- [25] *Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Оганян Н.А. и Мирзоян Л.А.* – Химизм образования молибдокремниевой гетерополикислоты и ее комплексного ассоциата с основным красителем нейтральным красным // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 1, с. 41–50.
- [26] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Карапетян З.А.* – Аналитическое использование соединения кристаллического фиолетового с молибдокремневой кислотой // Ж. Аналит. химии, 1979, т. 34, № 8, с. 1515–1521.
- [27] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Карапетян З.А.* – Молибденосиликаты некоторых красителей трифенилметинового ряда и возможности их аналитического использования // Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 2, с. 122–132.
- [28] *Мирзоян Ф.В., Карапетян З.А.* – Способ определения кремния // А.С. СССР, 1985, № 1176243, опубл. в Б.И. № 35.
- [29] *Мирзоян Ф.В. и Тараян В.М.* – Условия количественного образования соединений молибдокремниевой кислоты с тиазиновыми красителями // Ж. Аналит. химии, 1980, т. 35, № 7, с. 1293–1300.
- [30] *Мирзоян Ф.В.* – Синтез и свойства молибдосиликата акридинового оранжевого // Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 3, с. 214–222.
- [31] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Карапетян З.А.* – О взаимодействии фосфорномолибденовой гетерополикислоты с основным красителем кристаллическим фиолетовым // Арм. хим. ж., 1977, т., № 1, с. 25–32.
- [32] *Тараян В.М., Мирзоян Ф.В., Карапетян З.А.* – К фотометрическому определению фосфора, мышьяка и кремния основными красителями // Док. Академии наук Арм. ССР, 1976, т. 29, № 3, с. 168–172.
- [33] *Айриян Э.Х., Мирзоян Л.А., Оганян Н.А., Багдасарян Л.С.* – О химизме взаимодействия основного красителя нильского голубого с молибдофосфорной гетерополикислотой // Хим. жур. Армении, 2015, т. 68, № 1, с. 57–64.
- [34] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Мушегян Л.Г., Карапетян З.А. и Саркисян Л.Г.* – Химизм взаимодействия молибдофосфорной гетерополикислоты с трифенилметановыми красителями // Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 4, с. 295–302.
- [35] *Мирзоян Ф.В., Айриян Э.Х., Мирзоян Л.А., Карапетян А.А., Оганян Н.А., Оганесян Л.М.* – Основность и состав внутренней координационной сферы молибдофосфорной гетерополикислоты по ее реакции с нейтральным красным // Хим. жур. Армении, 2006, т. 59, № 3, с. 44–50.
- [36] *Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А.* – О химизме взаимодействия фосфорномолибденовой гетерополикислоты с основным красителем метиленовым голубым // Арм. хим. ж., 1978, т. 31, № 8, с. 597–602.

- [37] Мирзоян Ф.В., Саркисян Н.П. и Тараян В.М. – Фотометрическое определение фосфора в виде молибдофосфата родамина С // Ж. Аналит. химии, 1986, т. 42, № 9, с. 1601–1608.
- [38] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А. – Химизм образования фосфоромолибдата акридинового оранжевого // Укр. хим. ж., 1980, т. 46, № 9, с. 995–998.
- [39] Мирзоян Ф.В., Саркисян Н.П. – Взаимодействие родамина 6Ж с молибденовыми гетерополикислотами фосфора (V) и мышьяка (V) // Арм. хим. ж., 1989, т. 42, № 2, с. 92–99.
- [40] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Карапетян З.А. – Взаимодействи молибдофосфорной гетерополикислоты с основным красителем метиловым зеленым // Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 5.
- [41] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Карапетян З.А. – О химизме образования мышьякомолибденовой гетерополикислоты // Ж. неорг. химии, 1978, т. 23, № 11, с. 3026–3030.
- [42] Карапетян З.А., Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Мушегян Л.Г. – Изучение взаимодействия молибдомышьяковой гетерополикислоты с трифенилметановыми красителями // Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 3, с. 206–213.
- [43] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А. – Оптимальные условия образования и выделения мышьякомолибдата акридинового оранжевого // Ж. неорг. химии, 1981, т. 26, № 10, с. 2729–2733.
- [44] Мирзоян Ф.В., Саркисян Н.П. – Высокочувствительный фотометрический экспресс метод определения мышьяка (V) // Завод. Лаборатория, 1986, т. 52, № 10, с. 14–17.
- [45] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М., Петросян А.А. – Взаимодействие молибденномышьяковой гетерополикислоты с основным красителем метиловым голубым // Укр. хим. ж., 1980, т.46, № 7, с. 767–769.
- [46] Карапетян А.А. и Мирзоян Ф.В. – Изучение реакции молибдониобиевой гетерополикислоты с метиловым голубым и ее использование для повышения чувствительности фотометрического определения ниобия // Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 6, с. 362–371.
- [47] Мирзоян Ф.В., Карапетян А.А. и Карапетян З.А. – Тиазиновые красители как фотометрические реагенты на молибдотанталовую кислоту // Ж. Аналит. химии, 1986, т. 41, № 10, с. 1836–1840.
- [48] Мирзоян Ф.В., Карапетян А.А. – Изучение и использование мультипленных реакций молибденовой гетерополикислоты с ди и триметилтионинами // 1985, т. 40, № 9, с. 1649–1656.
- [49] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М. и Карапетян А.А. – Метиловый зеленый и толуидиновый голубой в качестве фотометрических реагентов на молибдониобиевую кислоту // Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 10, с. 630–640.
- [50] Мирзоян Ф.В., Тараян В.М. и Карапетян А.А. – Изучение реакции молибдотанталовой гетерополикислоты с толуидиновым голубым // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 7, с. 401–408.
- [51] Мирзоян Ф.В., Вардапетян С.М. – Реакция молибдогаллиевой гетерополикислоты с кристаллическим фиолетовым в слабокислой среде // Ж. “Караварум” (Уп-

равление), 2001, спец. выпуск: Химия, химические технологии и инженерная экология, Ереван 2001, с. 105–108.

- [52] *Мирзоян Ф.В., Варданян С.М.* – Фотометрическое определение хрома в виде молибдохрома кристаллического фиолетового // Ученые записки ЕГУ, 2001, № 2, с. 70–76.
- [53] *Мирзоян Ф.В., Варданян С.М., Айриян Э.Х.* – Фотометрическое определение галлия в виде молибдогаллата кристаллического фиолетового // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, № 1–2, с. 47.
- [54] *Mirzoyan F.V.* – New understandings about formation chemistry of heteropolyacids in dilute aqueous solutions // International polioxometalate symposium, Jacobs University, Bremen, Germany, 2009.

СВОБОДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ПРИ ПРОТЕКАНИИ ГОМОФАЗНЫХ РЕАКЦИЙ

Я. О. ШАБЛОВСКИЙ

Гомельский государственный технический университет им. П.О. Сухого,
Белоруссия, 246746, г. Гомель, просп. Октября, 48
E-mail: ya.shablowsky@yandex.ru

Поступило: 30.08.2024

Выявлены закономерности колебательного протекания гомогенных и гетерогенных гомофазных реакций. Определены условия свободных колебаний концентрации и температуры в закрытой гомогенной реакционной системе. Дано аналитическое описание закономерностей образования структур Лизеганга.

Библ. ссылок 21

Ключевые слова: гомогенная гомофазная реакция, гетерогенная гомофазная реакция, свободные колебания реакции, концентрационные колебания, волны реакции, структуры Лизеганга.

Введение

Предмет нашего исследования – гомогенные и гетерогенные гомофазные реакции. Именно в этом классе реакций обнаружено много процессов, протекание которых имеет волновой характер. Интерес к ним предопределяется особыми технологическими возможностями, возникающими при внедрении таких процессов в практику синтеза [1, 2]. Важное методологическое значение имеет общность характерных черт волновых процессов разной природы [3], позволяющая использовать методы математического моделирования. С их помощью в химии волновых процессов уже получен ряд важных результатов [4]. Вместе с тем, приходится констатировать [5, 6], что необходимые условия возникновения волн реакции до сих пор не выяснены.

А.О. Тоноян с соавт. установила, что основополагающим фактором для перехода гомогенной реакции в волновой режим является изменение концентраций реагентов [7]. Этот факт имеет принципиальное значение для нашего дальнейшего рассмотрения, поскольку указывает на то, что концентрационные и пространственные волны реакции могут быть обусловлены свободными колебаниями. Данная работа является продолжением наших исследований [8] и нацелена на определение условий возникновения свободных колебаний при протекании гомофазных реакций.

Теоретический анализ

Общеизвестно, что в закрытой реакционной системе возможны только те процессы, для которых

$$\delta(\Delta_r G) < 0. \quad (1)$$

Здесь и далее G – молярная энергия Гиббса, Δ_r – изменение соответствующей величины, связанное с протеканием реакции. Длительное время, следуя [9], полагали, что химические колебания возникают в реакционной системе, далёкой от равновесия; при этом мера такой удалённости оставалась неопределённой. Позднее возобладала точка зрения, что химические колебания возникают на границе равновесного состояния, а именно, при выходе реакции из устойчивого стационарного режима [10]. Критика подхода [9] в работе [10] справедлива, однако предложенная авторами [10] альтернативная концепция далеко не безупречна. Руководствуясь фундаментальным критерием (1), мы будем исходить из того, что при химических колебаниях недостижимы невырожденные стационарные состояния, т.е. недостижимы состояния

$$\left. \begin{array}{l} \delta(\Delta_r G) > 0, \\ \delta^2(\Delta_r G) > 0. \end{array} \right\} \quad (2)$$

Требование исключения состояний (2) означает, что у реакции в колебательном режиме химическое равновесие может достигаться только при

$$\left. \begin{array}{l} \Delta_r G = 0, \\ \delta(\Delta_r G) \neq 0, \\ \delta^2(\Delta_r G) \leq 0. \end{array} \right\} \quad (3)$$

Требование (3) допускает две возможности:

$$\left. \begin{array}{l} \delta(\Delta_r G) < 0, \\ \delta^2(\Delta_r G) < 0 \end{array} \right\} \quad (4)$$

либо

$$\left. \begin{aligned} \delta(\Delta_r G) &\neq 0, \\ \delta^2(\Delta_r G) &= 0. \end{aligned} \right\} (5)$$

В случае (4) достижимое в ходе реакции состояние равновесия абсолютно неустойчиво. Следовательно, в окрестности такого состояния реакционная система бистабильна. Если при этом в реакционной системе обеспечено исключение состояний (2), то колебательный в ней процесс будет сопровождаться циклическими скачкообразными переходами из состояния $\Delta_r G < 0$ в состояние $\Delta_r G > 0$ и обратно, совершаемыми за счёт энергии, поступающей извне. В этом случае волны реакции будут представлять собой триггерные волны (волны переключения), свойственные гетерофазным реакциям. В самом деле, если ход реакции предопределяется процессами на фазовой границе, то при её протекании неизбежно возникнет хемомеханическая, электрокинетическая и т.п. обратная связь. Вследствие этого осцилляции реакций на макроскопической фазовой границе представляют собой химические автоколебания. Их изучение ведётся с начала прошлого века [11].

Для нашего рассмотрения интерес представляет случай (5). В этом случае протеканию реакции в колебательном режиме будут соответствовать непрерывные переходы реакционной системы из состояния $\Delta_r G < 0$ через состояние $\Delta_r G = 0$ в состояние $\Delta_r G > 0$ и обратно. Поскольку мы рассматриваем свободные колебания реакции, необходимо предварительно проанализировать энергетическую обеспеченность такого процесса. Для этого мы применим эксергетический анализ.

Будем исходить из того, что эксергия есть часть совокупной энергии системы, доступная для преобразования в другие виды энергии. Соответственно, химическая эксергия есть энергетическая обеспеченность протекания химической реакции в смеси с заданным соотношением компонентов в заданных термодинамических условиях. Стандартная методология эксергетического анализа [12] опирается на априорные реакции «энергетического обесценивания». Выбор таких реакций заведомо неоднозначен и потому уже более полувека является предметом непримиримых дискуссий. Чтобы обойти это затруднение, мы применим понятие химической эксергии не к компоненту реакционной смеси, а к процессу в данной смеси.

Примем следующие обозначения: T – температура, S – молярная энтропия, H – молярная энтальпия. Общеизвестно, что если протекающая реакция ($\Delta_r G < 0$) является эндотермической ($\Delta_r H > 0$), то для осуществления этой реакции требуется подвести теплоту

$$\Delta Q = \Delta_r H + (-\Delta_r G) = T \Delta_r S.$$

Если же реакция – экзотермическая ($\Delta_r H < 0$), то теплота

$$\Delta Q = -\Delta_r H + \Delta_r G = -T \Delta_r S$$

при $\Delta_r S < 0$ отдаётся во внешнюю среду, а при $\Delta_r S > 0$ поглощается из внешней среды. Эти два фундаментальных равенства показывают, что энергетическую обеспеченность химической реакции можно количественно охарактеризовать величиной химической эксергии

$$\Xi = -T \Delta_r S. \quad (6)$$

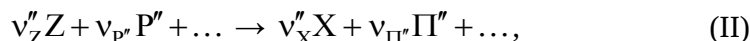
Определение (6) удовлетворяет обоим основополагающим требованиям эксергетического анализа: во-первых, оно сочетает энергетический баланс реакционной смеси с балансом её энтропии, а во-вторых,

$$\Xi|_{T \rightarrow 0} \rightarrow 0.$$

Отрицательная величина Ξ равна количеству теплоты, которое при протекании данной реакции система поглотит из окружающей среды; если же величина Ξ положительна, то она равна количеству теплоты, которое при протекании данной реакции система отдаст окружающей среде. Эндотермические реакции с положительной химической эксергией невозможны, следовательно, экзотермические реакции с отрицательной химической эксергией необратимы. Последнее имеет принципиальное значение для нашего дальнейшего исследования.

Свободные колебания гомогенной гомофазной реакции

Рассмотрим закрытую гомогенную реакционную систему



в которой возможно реверсирование $X \leftrightarrow Z$. Обозначим $\Delta_r G'$ и $\Delta_r G''$ изменения молярной энергии Гиббса при протекании полуциклов (I) и (II). Пусть $\bar{a}'_X$ и $\bar{a}'_Z$ – псевдоравновесные значения активностей a_X и a_Z реверсируемых компонентов X и Z , соответствующие остановке протекания полуцикла (I), т.е. состоянию

$$\Delta_r G' = 0, \quad (7)$$

$\bar{a}''_X$ и $\bar{a}''_Z$ – псевдоравновесные значения тех же активностей, соответствующие остановке протекания полуцикла (II), т.е. состоянию

$$\Delta_r G'' = 0. \quad (8)$$

Циклическое реверсирование $X \leftrightarrow Z$ в режиме свободных колебаний происходит при

$$\begin{cases} (\bar{a}'_X)^{v'_X} > (\bar{a}'_Z)^{v'_Z}, \\ (\bar{a}''_X)^{v''_X} < (\bar{a}''_Z)^{v''_Z} \end{cases} \quad (9)$$

и требует одновременного выполнения условий

$$\begin{cases} \Delta_r H' < 0, \Xi' < 0; \\ \Delta_r H'' < 0, \Xi'' < 0, \end{cases} \quad (10)$$

где $\Delta_r H'$ и $\Delta_r H''$ – тепловые эффекты реакций (I) и (II), Ξ' и Ξ'' – их химические эксергии.

Докажем условия (9), (10).

Первичная предпосылка возникновения свободных колебаний – недостижимость невырожденного стационарного состояния – для гомогенной системы соответствует неустойчивости по отношению к диффузии (см. [9, с. 88]). В силу этого обстоятельства при концентрационных колебаниях достижимы только безразличные либо неустойчивые равновесия. У закрытой гомогенной системы безразличное химическое равновесие неосуществимо, тогда как неустойчивых равновесий может быть несколько: если в этой системе возможно протекание нескольких реакций, то каждой из них в общем случае присуще своё парциальное химическое равновесие.

У системы (I), (II) два парциальных равновесия, определяемых равенствами (7) и (8). Для реакций (I) и (II) соответственно имеем:

$$\Delta_r G' = RT \left(\ln \frac{(a_Z)^{v'_Z} \cdot (a_{\Pi'})^{v_{\Pi'}} \cdot \dots}{(a_X)^{v'_X} \cdot (a_{P'})^{v_{P'}} \cdot \dots} - \ln \frac{(\bar{a}_Z')^{v'_Z} \cdot (\bar{a}_{\Pi'})^{v_{\Pi'}} \cdot \dots}{(\bar{a}_X')^{v'_X} \cdot (\bar{a}_{P'})^{v_{P'}} \cdot \dots} \right), \quad (11)$$

$$\Delta_r G'' = RT \left(\ln \frac{(a_X)^{v''_X} \cdot (a_{\Pi''})^{v_{\Pi''}} \cdot \dots}{(a_Z)^{v''_Z} \cdot (a_{P''})^{v_{P''}} \cdot \dots} - \ln \frac{(\bar{a}_X'')^{v''_X} \cdot (\bar{a}_{\Pi''})^{v_{\Pi''}} \cdot \dots}{(\bar{a}_Z'')^{v''_Z} \cdot (\bar{a}_{P''})^{v_{P''}} \cdot \dots} \right), \quad (12)$$

где a – активность соответствующего компонента, $\bar{a}$ – её псевдоравновесное значение. Концентрации остаются неотрицательными даже если их вариации биполярны, поэтому концентрационные колебания асимметричны: амплитуды прироста концентраций отличны от амплитуд их спада. Следовательно, при свободных колебаниях гомогенных реакций должно иметь место цикличное альтернирование преобладающего процесса. Цикличное альтернирование реакций (I) и (II) будет обеспечено, если оба равновесия (7) и (8) неустойчивы, а их положения на оси концентраций (активностей) не совпадают. Применяя эти требования к равенствам (11), (12), окончательно получаем: при свободных концентрационных колебаниях в системе (I), (II) выполняются условия (9).

Очевидно, что число собственных частот колебательной реакции в закрытой гомогенной системе равно числу пар реверсируемых компонентов этой системы. Система (I), (II) содержит одну пару реверсируемых компонентов $X - Z$, поэтому свободные колебания в данной системе являются одночастотными. Изменения концентраций (активностей) всех компонентов замкнутой реакционной системы стехиометрически

взаимосвязаны, причём такие взаимосвязи строго линейны. Вследствие этого в одночастотной системе (I), (II) возможны только антифазные изменения активностей a_x и a_z : минимуму величины a_x соответствует максимум величины a_z , и наоборот. Данное ограничение позволяет заключить: полуциклы свободных концентрационных колебаний в закрытой гомогенной системе суть необратимые реакции.

Количественно указанное требование выражают неравенства (10), обусловленные тем, что экзотермические реакции с отрицательной химической эксергией необратимы в силу невозможности эндотермической реакции с положительной химической эксергией. На качественном уровне выполнение этого требования можно оценивать, используя правило Бертолле-Михайленко.

В нетермостатированном реакторе из-за термохимических различий полуциклов ($\Xi' \neq \Xi''$, $\Delta_r H' \neq \Delta_r H''$) концентрационным колебаниям в реакционной смеси неизбежно будут сопутствовать симбатные либо антибатные температурные колебания. Благодаря этому при выполнении условий (10) в гомогенной реакционной системе можно посредством температурных колебаний индуцировать концентрационные колебания.

Если же реактор термостатирован, то следует учитывать, что при выполнении условий (10) реакция (I) протекает при

$$T > T' = \frac{\Delta_r H'}{\Delta_r S'},$$

а реакция (II) – при

$$T > T'' = \frac{\Delta_r H''}{\Delta_r S''},$$

где $\Delta_r S'$ и $\Delta_r S''$ – соответственно изменения молярной энтропии при протекании реакций (I) и (II). С учётом данных неравенств в термостатированном реакторе свободные концентрационные колебания возможны только при температурах, превышающих большее из двух пороговых значений T' и T'' .

Сделанные выводы подтверждаются имеющимися в литературе экспериментальными данными. Вырождение концентрационных колебаний при переохлаждении реакционной смеси наблюдалось в работе [13]. Прямую регистрацию температурных колебаний гомогенной реакции, сопутствующих её концентрационным колебаниям, произвели авторы [14]. В работе [15] был продемонстрирован обратный эффект – индуцирование колебательной гомогенной реакции температурными волнами.

Свободные колебания гетерогенной гомофазной реакции

При колебательном протекании гетерогенных гомофазных реакций наблюдается ритмическая регулярность областей выделения осадка,

называемых структурами Лизеганга. Ритмически-регулярное осадкообразование (точнее, его внешнее проявление) известно с древнейших времён: речь идёт о характерном строении минералов осадочного происхождения. Тем не менее, химический механизм ритмически-регулярного осадкообразования до сих пор считается неясным [16]. Учитывая это, мы предварительно проанализировали имеющиеся экспериментальные данные [17] в свете суперпозиционного принципа Кюри. Результаты проведённого анализа позволяют уверенно констатировать: анизотропия пространственной конфигурации структур Лизеганга однозначно определяется группой предельной симметрии, соответствующей спонтанному либо индуцированному нарушению изотропии в данной реакционной системе.

Благодаря указанной групповой подчинённости структур Лизеганга основные количественные закономерности их образования можно выявить, рассмотрев одномерную диффузию в изотропной реакционной среде, т.е. проанализировав формирование слоёв Лизеганга. При этом рассмотрении мы будем опираться на два положения.

Во-первых, при формировании слоя Лизеганга диффузия ионов внешнего электролита в растворе внутреннего электролита происходит в отсутствие конвекции. Это позволяет использовать для описания пространственно-временного распределения концентрации $\tilde{c}$ внешнего электролита в растворе внутреннего электролита стандартные приёмы математической теории диффузии [18]:

$$\tilde{c}(r;t) = \frac{\tilde{c}_0}{2\sqrt{\pi\mathcal{D}t}} \exp\left(-\frac{r^2}{4\mathcal{D}t}\right), \quad (13)$$

где $\tilde{c}_0$ – “входная” концентрация внешнего электролита, $\mathcal{D}$ – его коэффициент диффузии, $\mathbf{r}$ – радиус-вектор, t – время.

Во-вторых, ионы внешнего электролита при диффузионном переносе в растворе внутреннего электролита вступают с ним в реакцию и образуют седиментационно устойчивую взвесь, частицы которой в пределах формируемого ими слоя Лизеганга замещают в данном растворе внешний электролит. Следовательно, коэффициент диффузии внешнего электролита в растворе внутреннего электролита должен рассматриваться как комплексная величина:

$$\mathcal{D} = D - i\Gamma, \quad (14)$$

где D – вещественная часть, характеризующая приток внешнего электролита в зону реакции, Γ – мнимая часть, характеризующая необратимое замещение внешнего электролита в зоне реакции её продуктом, i – мнимая единица.

Равенства (13), (14) дают:

$$\tilde{c}(r; t) = \tilde{c}_0 \sqrt{\frac{\tilde{D}}{\pi t}} \exp\left(-\frac{\varsigma r^2}{t}\right) \cos\left\{\frac{\varpi r^2}{t} - \frac{\tilde{\varphi}}{2}\right\}, \quad (15)$$

где

$$\tilde{D} = \frac{1}{4\sqrt{D^2 + \Gamma^2}}, \quad \tilde{\varphi} = \arctg \frac{\Gamma}{D}, \quad \varsigma = \tilde{D} \cos \tilde{\varphi}, \quad \varpi = \tilde{D} \sin \tilde{\varphi}.$$

Слоям Лизеганга соответствуют значения $\tilde{c} < 0$, т.к. частицы взвеси продукта реакции замещают внешний электролит в растворе внутреннего электролита, занимая при своём образовании в объёме этого раствора квазистационарное положение. С учётом данного неравенства из (15) получаем общее соотношение, определяющее пространственно-временную ритмичность слоёв Лизеганга:

$$\pi(4N - 3) \leq \left| \frac{2\varpi r^2}{t} - \tilde{\varphi} \right| \leq \pi(4N - 1), \quad (16)$$

где N – порядковый номер слоя.

Из (16) следует, что слой Лизеганга с порядковым номером N образуется на расстоянии

$$r_N = \sqrt{\frac{\tilde{\varphi} \pm \pi(4N - 3)}{2\varpi} t} \quad (17)$$

и имеет толщину

$$\delta_N = \left| \sqrt{\tilde{\varphi} \pm \pi(4N - 1)} - \sqrt{\tilde{\varphi} \pm \pi(4N - 3)} \right| \cdot \sqrt{\frac{t}{2\varpi}}. \quad (18)$$

Равенства (17) и (18) показывают, что с ростом порядкового номера слоя Лизеганга расстояния между соседними слоями и их толщины изменяются симбатно. Верхний знак в равенствах (17) и (18) соответствует случаю

$$\frac{2\varpi r^2}{t} > \tilde{\varphi}, \quad (19)$$

обычно реализующемуся на практике. А именно, при выполнении условия (19) расстояния между соседними слоями Лизеганга и их толщины с ростом порядкового номера увеличиваются. Нижний знак в равенствах (17) и (18) соответствует случаю

$$\frac{2\varpi r^2}{t} < \tilde{\varphi}. \quad (20)$$

При выполнении условия (20) толщины слоёв и расстояния между ними с ростом порядкового номера будут уменьшаться. С таким случаем экспериментаторы встречаются очень редко и считают его аномальным (см., например, [19]). В действительности варианты (19) и (20) альтернативны.

Особой разновидностью структур Лизеганга являются радиально-лучистые образования. На практике они обычно встречаются в минеральных сростаниях [20], но могут быть получены и в лабораторных условиях [21, с. 68–80]. После эмпирического обобщения, сделанного авторами классической монографии [21], эта разновидность структур Лизеганга не подвергалась теоретическому анализу. Чтобы выявить химическую природу таких структур, рассмотрим реакцию систему, занимающую объём V , и выделим внутри неё малый объём $\hat{v} \ll V$, задавая его расположение радиус-вектором $\mathbf{r}$. Состояние реакционной смеси будем оценивать по величине концентрации $C(t)$ некоторого контролируемого компонента этой смеси в фиксированном объёме $\hat{v}$. Если колебательная реакция не локализована на стационарной макроскопической фазовой границе, а протекает во всём объёме V , то при любом выборе $\hat{v}(\mathbf{r})$ зависимость $C(t)$ окажется непрерывной функцией времени t . Эти нелокальные колебания концентрации, в свою очередь, вызовут колебания массы $\hat{m} = \rho \hat{v}$ вещества в объёме $\hat{v}$, а точнее, колебания средней плотности ρ этого вещества:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \wp \frac{\partial C}{\partial t}, \quad (21)$$

где $\wp = \partial \rho / \partial C$. Практический интерес представляют только периодические колебания. К таким колебаниям применима теорема Фурье, благодаря чему без ущерба для строгости можно записать

$$\frac{\partial C}{\partial t} \sim C(t). \quad (22)$$

Из (21), (22) следует: при колебательном протекании гомофазной реакции возникают пространственные волны, обусловленные колебаниями плотности, отстающими по фазе от колебаний концентрации.

Применительно к рассмотренным в предыдущем разделе гомогенным гомофазным реакциям это означает, что при распространении фронта реакции, протекающей с чередованием полуциклов (I), (II), возникнет пространственное чередование областей с повышенной концентрацией компонента X и областей с повышенной концентрацией компонента Z. При гетерогенных гомофазных реакциях конфигурация вышеупомянутых пространственных волн зависит от эффективной размерности реакционной системы.

Если реакционная система квазиодномерна (сферически-симметричное либо радиально-симметричное реакционное пространство), то ритмически-регулярное осадкообразование также квазиодномерно {слои Лизеганга (15) – (20)}, т.к. в этом случае радиус-вектор $\mathbf{r}$ вырождается в скаляр, равно как величины D и Γ в выражении (14).

Если же реакционная система не является квазиодномерной, то величины D и Γ в выражении (14) окажутся векторами соответствующей размерности. Вследствие этого ту же размерность будет иметь пространственная периодичность структуры Лизеганга: эта структура в об-

шем (трёхмерном) случае окажется периодической не только по модулю r , но также по зенитному и по азимутальному углам. В квазидвумерном случае (квазиплоское реакционное пространство) структура Лизеганга будет периодической по модулю r и по полярному углу; именно такие наблюдения (“лучистые розетки”) описаны в монографии [21].

Закключение

I. Критеризовано протекание гомофазных реакций в режиме свободных колебаний, определены условия возникновения свободных колебаний концентрации в закрытой гомогенной реакционной системе [соотношения (3), (5), (9), (10)].

II. Дано аналитическое описание закономерностей ритмически-регулярного осадкообразования (структур Лизеганга). Если реакционная система квазиодномерна, то ритмически-регулярное осадкообразование также квазиодномерно {слои Лизеганга (15) – (20)}. Если же реакционная система не является квазиодномерной, то в общем случае структуры Лизеганга периодичны не только по модулю радиус-вектора, но также по зенитному и по азимутальному углам. В квазиплоском реакционном пространстве структура Лизеганга будет периодической по модулю радиус-вектора и по полярному углу (“лучистые розетки”).

ԱԶԱՏ ՏԱՏԱՆՈՒՄՆԵՐԸ ՀՈՄՈԳԵՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

ՅԱ. Օ. ՇԱԲԼՈՎՍԿԻ

Հոդվածում ուսումնասիրված են հոմոգեն և հետերոգեն ռեակցիաների ալիքային ռեժիմները: Որոշված են փակ հոմոգեն համակարգում ջերմաստիճանի և ազատ կոմպենտրացիոն տատանումների առաջացման պայմանները: Հատուկ ուշադրություն է դարձվում այն փաստին, որ քիմիական տատանումները առաջանում են ոչ միայն դրական կամ բացասական արձագանքների պատճառով: Ռեակցիայի տատանումները պայմանավորված են ռեակցիոն խառնուրդի ազատ էներգիայի նվազմամբ, և այս նվազումը բոլոր քիմիական ռեակցիաների շարժիչ գործոնն է:

FREE OSCILLATIONS OF HOMOPHASE REACTIONS

YA. O. SHABLOVSKY

Homogeneous and heterogeneous homophase reactions in their wave regimes are studied. Conditions for arising free concentrational oscillations in a closed homogeneous reaction system are determined. Quantitative description for the wave regime of a heterogeneous homophase reaction is given with special attention to forming Liesegang patterns. In an oscillating chemical reaction, the concentrations of

some components of the reaction mixture pass repeatedly through the same value, but the reaction proceeds continuously toward completion. Thermodynamical mechanism of such reactions is revealed, along with the phenomenology that these reactional systems exhibit, from single-frequency chemical oscillations to concentrational waves and Liesegang patterns. Special attention is paid to the fact that chemical oscillations arise not only due to positive or negative feedback. The oscillations in a reaction are driven by the decrease in free energy of the reaction mixture, and this decrease is the driving factor of all chemical reactions, but not all chemical reactions exhibit oscillations. Chemical oscillations have at least three common features. First, the reaction mixture is far from stable equilibrium. Second, the reaction is to be able to follow two different pathways. Third, one of these pathways produces a certain intermediate, while another pathway consumes it, and the concentration of this intermediate acts as a trigger that switches the reaction repeatedly from one pathway to the other.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Давтян С.П., Давтян Д.С.* – Фронтальная полимеризация как новый метод синтеза полимерных материалов // Хим. ж. Армении, 1998, т. 51, № 3–4, с. 191.
- [2] *Давтян С.П., Тоноян А.О.* – Теория и практика адиабатической и фронтальной полимеризации. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2014, с. 660
- [3] *Тоноян А.О., Kotikyan S.Y., Davtyan S.P.* – Analogies between chemical and biological processes occurring in autowave mode // Review Journal of Chemistry, 2016, v. 6, № 3, p. 218.
- [4] *Икрамов Р.Д., Мустафина С.А.* – Алгоритм поиска констант скоростей колебательной реакции на примере реакции Белоусова-Жаботинского // Башкирский химический журнал, 2015, т. 22, № 1, с. 87.
- [5] *Поваров В.Г.* – О некоторых издержках современного моделирования колебательных химических процессов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 4: Химия. 2007. № 3, с. 75.
- [6] *Кольцов Н.И.* – Автоколебания химических реакций в закрытой изотермической системе // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва). 2023. Т. LXVII, № 2, с. 21.
- [7] *Тоноян А.О., Котикян С.Ю., Минасян А.А., Сираванян М.А., Давтян С.П.* – Исследование кинетики потери стационарности автоволн в реакции Белоусова-Жаботинского по аналогии с фронтальной полимеризацией // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, № 4, с. 565.
- [8] *Шабловский Я.О.* – Колебательные и асимптотические режимы криохимических реакций // Хим. ж. Армении, 2022, т. 75, № 3–4, с. 272.
- [9] *Glansdorff P., Prigogine I.* – Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations // London, New York: 'John Wiley & Sons Ltd', 1971. 306 p.
- [10] *Walz D., Caplan S.R.* – Chemical oscillations arise solely from kinetic nonlinearity and hence can occur near equilibrium // Biophys. J., 1995, v. 69, № 5, p.p. 1698.
- [11] *Hedges E.S., Myers J.E.* – The problem of physico-chemical periodicity // New York, London: 'Longmans, Green & Co.'; 'E. Arnold & Co.', 1926, p. 95.
- [12] *Michalakos Ch., Fouillou J., Lupton R.C.* – Calculating the chemical exergy of materials // J.Ind.Ecol. 2021, v. 25, № 2, p. 274.

- [13] *Vukojević V.B., Pejić N.D., Stanisavljev D.R., Anić S.R., Kolar-Anić L.Z.* – Determination of Cl^- , Br^- , I^- , Mn^{2+} , malonic acid and quercetin by perturbation of a non-equilibrium stationary state in the Bray–Liebhafsky reaction // *The Analyst*, 1999, v. 124, № 2, p. 147.
- [14] *Ito Y., Nogawa M., Yoshida R.* – Temperature control of the Belousov-Zhabotinsky reaction // *Langmuir*, 2003, v. 19, № 23, p. 9577.
- [15] *Novak J., Thompson B.W., Wilson M.C., Taylor A.F., Britton M.M.* – Low frequency temperature forcing of chemical oscillations // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, v. 13, № 26, p. 12321.
- [16] *Nabika H., Itatani M., Lagzi I.* – Pattern formation in precipitation reactions: The Liesegang phenomenon // *Langmuir*, 2020, v. 36, № 2, p. 481.
- [17] *Beneke K.* – Liesegang named in literature (Published 1826–2005) // *Kiel, Christian-Albrechts Univ.*, 2006, p. 145.
- [18] *Bird R.B.* – Theory of diffusion // *Adv. Chem. Eng.*, 1956. v. 1, p. 155–239.
- [19] *Flicker M., Ross J.* – Mechanism of chemical instability for periodic precipitation phenomena // *Chem. Phys. J.*, 1974, v. 60, № 9, p. 3458.
- [20] *Макагонов Е.П.* – Структура сростков минеральных индивидов (симметрия, соподчинение, классификация, свойства) // Дисс. канд. геол.-минер. наук: 04.00.20, Миасс: Ин-т минералогии УНЦ АН СССР, 1983, с. 231.
- [21] *Шемякин Ф.М., Михалёв П.Ф.* – Физико-химические периодические процессы // Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1938, с. 186.

**БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ СОРБЕНТЫ,
ПОЛУЧЕННЫЕ МИКРОВОЛНОВОЙ КАРБОНИЗАЦИЕЙ
СКОРЛУП КОСТОЧЕК АБРИКОСА**

Օ. Ա. ԿԱՄԱԼՅԱՆ^{1, 3}, Տ. Բ. ՄԽԻՏԱՐՅԱՆ¹, Տ. Մ. ՎԱՐԺԱՊԵՏՅԱՆ²

¹ Национальный аграрный университет Армении
Армения, 0009, г. Ереван, ул. Теряна, 74
E-mail: sevda.mkhitaryan@mail.ru

² Ереванский государственный университет
Армения, 0025, г. Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: swardapet@ysu.am

³ Институт химической физики им. А.Б.Налбандяна НАН Республики Армения
Армения 0014, г. Ереван, ул. П.Севака 5/3
E-mail: kamalyan@ysu.am

Поступило 01.07.2024

Представлены некоторые результаты изучения текстурных параметров и сорбционных свойств бифункциональных сорбентов, полученных окислением поверхности карбонизатов скорлуп косточек абрикоса. Показано, что образцы сорбентов, полученные микроволновой карбонизацией скорлуп, по сравнению с сорбентами, полученные традиционным способом нагревания, характеризуются более однородным распределением пор по размерам, большей удельной поверхностью, адсорбционной емкостью и низкой фрактальной размерностью поверхности.

Библ. ссылок 4, табл. 3, рис.3.

Ключевые слова: микроволновая карбонизация, бифункциональные сорбенты, окисленные угли, фрактальная размерность, сорбция тяжелых металлов.

Введение: Процессы адсорбции и ионного обмена наряду с традиционными областями применения, ныне широко используется в пищевой промышленности – для очистки разных биологических жидкостей от токсинов, обезвреживания сточных вод и в других областях [1, 2]. В

настоящее время разработано много способов получения разнообразных углеродных сорбентов на основании растительного сырья, имеющих высокую сорбционную емкость и селективность по отношению к тем или иным адсорбтивам. По мере глобального ухудшения экологической обстановки и загрязнения окружающей среды различными техногенными выбросами-пестицидами, а также соединениями тяжелых металлов и других токсинов, спрос на новые дешевые и высокоселективные сорбенты резко растет. По этой причине вопросы по разработке новых многофункциональных углеродных высокоселективных сорбентов находятся в сфере интересов не только исследователей, но и других специалистов – пищевиков, фармацевтов, экологов и др.

В данной статье приводятся некоторые результаты исследований по разработке нового способа получения бифункциональных углеродных сорбентов из скорлупы плодово-ягодных косточек, являющихся многотоннажным отходом пищевой промышленности, в том числе и в Армении.

Экспериментальная часть: Карбонизацию (обугливание) предварительно промытых водой, высушенных при температуре $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ и измельченных (размеры частиц – около 1 мм) скорлуп косточек абрикоса (СКА) осуществляли как способом прямого нагревания в электрической печи во вращающемся кварцевом реакторе в токе воздуха или азота (скорость потока $0,1\text{--}0,5\text{ л/мин}$ с программированным режимом нагревания со скоростью $50\text{ }^{\circ}\text{C/час}$, в интервале температур $200\text{--}700\text{ }^{\circ}\text{C}$) [3], так и в микроволновой печи марки “CE1073AR” фирмы “Samsung”, переделанной для проведения химических процессов в токе воздуха, азота или другого газа (рис. 1). Частота микроволн – $2,45\text{ ГГц}$, мощность микроволновой печи – 900 Вт . После достижения требуемой температуры образцы были изъятые из реактора, охлаждены в эксикаторе до комнатной температуры, взвешены для определения потери массы.

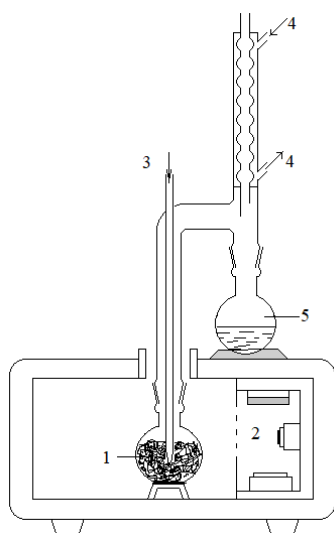


Рис.1. Схема установки для получения карбонизатов микроволновой карбонизацией скорлуп косточек абрикоса.

1 – измельченное сырье, 2 – узел микроволновой радиации, 3 – подача азота или воздуха, 4- обратный водяной холодильник, 5 – сборник смолы

Окисление карбонизатов СКА 10–50% растворами перекиси водорода осуществляли при комнатной температуре при интенсивном перешивании магнитной мешалкой. После сушки образцов при 105 °С было определено содержание кислородсодержащих поверхностных функциональных групп на поверхности окисленных углей избирательной нейтрализацией по методике, описанной в [4].

ИК-спектры поглощения были получены спектрофотометром **SPECORD 75 IR** в области 4000–400 см⁻¹. Образцы сорбентов в виде тонких пластинок были получены прессованием смеси с КВг в массовом соотношении 1:200.

Сорбцию ионов меди (II) в динамических условиях осуществляли пропусканием через слой 10 г сорбента водного раствора с концентрацией ионов Cu²⁺ 5 ммоль/л при pH=5.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 приведены данные, описывающие динамику потери массы исходной СКА при нагревании обычным способом (во вращающейся печи) и в микроволновой печи с обратным холодильником. Как свидетельствуют приведенные данные, при всех температурах нагревания потеря массы при нагревании в микроволновой печи значительно ниже. В результате этого выход конечного карбонизата при 500 °С составляет, соответственно, 31,6% и 53,2%, а при 700 °С – 23,5 и 35,2%.

Таблица 1

Динамика потери массы при нагреве исходной СКА

<i>t</i> , °С	<i>m</i> ₀ , г	После нагревания, <i>m</i> ₁ , г		Δm , г		Потеря массы, %	
		электр. печь	микроволн. печь	электр. печь	микроволн. печь	электр. печь	микроволн. печь
200	10,00	9,48	9,85	0,52	0,15	5,2	1,5
300	9,48	4,50	6,48	5,50	3,52	55	35,2
400	4,50	3,48	5,32	6,52	4,68	65,2	46,8
500	3,48	3,16	4,15	6,84	5,85	68,4	58,5
600	3,16	2,54	3,85	7,46	6,15	74,6	61,5
700	2,54	2,35	3,52	7,65	6,48	76,5	64,8

Нужно отметить, что при карбонизации растительного сырья в микроволновой печи не только существенно уменьшается потеря массы по сравнению с нагреванием обычным способом, но и уменьшается количество выделившейся при этом смолы.

Полученные карбонизаты существенно отличаются также по основным физико-механическим и сорбционным характеристикам. Как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 2, удельные поверхности, объем пор и сорбционная емкость карбонизатов, полученных нагреванием исходного сырья в микроволновой печи существенно выше по

сравнению с карбонизатами, полученными обычным способом нагреванием во вращающейся печи.

Таблица 2

**Некоторые физико-химические характеристики карбонизатов
СКА, полученные в токе азота при 700 °С**

Характеристика	Способ карбонизации	
	обычный	микроволн.
Удельная поверхность по Арановичу, $\text{м}^2/\text{г}$	175±5	215±5
Средний диаметр пор, нм	14±3	18±3
Объем пор по воде, $\text{см}^3/\text{г}$	0,35±0,05	0,48±0,05
Механическая прочность на раздавливание, $\text{кг}/\text{см}^2$	32±3	43±3
Фрактальная размерность поверхности	2, 2250	2,0150
Насыпная плотность, $\text{кг}/\text{м}^3$	420±5	415±5
Сорбционная емкость по йоду, $\text{мг}/\text{г}$	30±3	35±2
Сорбционная емкость по метиленовому синему, $\text{г}/\text{г}$	15±2	17±3
Зольность, %	2,1±0,2	2,8±0,2

В табл. 3 приведены сравнительные данные по удельному содержанию различных функциональных групп на поверхности окисленных карбонизатов, полученных обычным нагреванием и нагреванием в микроволновой печи. Полученные результаты свидетельствуют, что при окислении 30%-ным раствором перекиси водорода содержание функциональных групп, содержащиеся на поверхности карбонизатов, полученных обычным нагреванием, доходит до 0,68 ммол-экв./г, а в случае карбонизатов, полученных в микроволновой печи – до 0,55 ммол/г. Причем, если по содержанию поверхностных кислотных групп карбонизаты, полученные обычным нагреванием, в определенной степени превосходят карбонизаты, полученные микроволновым нагреванием СКА, то по содержанию поверхностных лактонных и фенольных групп они значительно уступают им. Такая закономерность сохраняется также при окислении поверхности обычных и микроволновых карбонизатов (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты окисления поверхности карбонизатов СКА,
полученных при 700 °С, растворами перекиси водорода**

	Содержание функциональных групп, ммол/г							
	суммарный		-COOH		лактонный		фенольный	
Н ₂ O ₂ , %	Способ карбонизации СКА							
	обычное	мкв	обычное	мкв	обычное	мкв	обычное	мкв
10	0,50	0,56	0,15	0,08	0,17	0,28	0,18	0,20
15	0,54	0,55	0,25	0,15	0,12	0,19	0,17	0,21
30	0,68	0,55	0,43	0,22	0,11	0,15	0,14	0,18
45	0,56	0,50	0,45	0,25	0,08	0,10	0,03	0,15
50	0,51	0,44	0,43	0,24	0,08	0,12	0,04	0,08

При окислении микроволнового карбонизата 10%-ным раствором пероксида водорода содержание лактонных и фенольных поверхностных групп составляет 0,28 и 0,20 ммоль/г, в случае обычных карбонизатов они составляют 0,17 и 0,18 ммоль/г, соответственно. В результате этого бифункциональные окисленные сорбенты, полученные микроволновой обработкой СКА, по динамической сорбции ионов Cu^{2+} (рис. 2) существенно превосходят данные сорбентов, полученных традиционным способом нагревания.

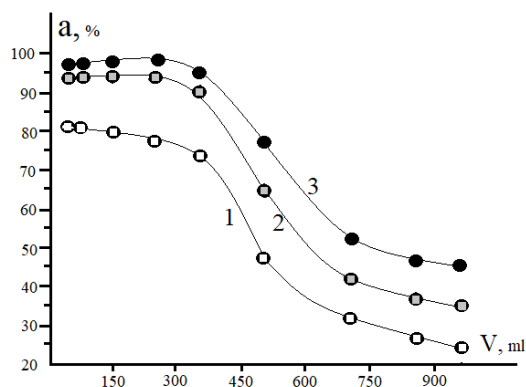


Рис. 2 Зависимость степени извлечения ионов Cu^{2+} различными сорбентами от объема раствора, пропущенного через слой сорбента.
1 – карбонизат, полученный обычным способом, 2 – микроволновый карбонизат, 3 – окисленный микроволновый карбонизат.

Как свидетельствуют ИК спектры микроволнового карбонизата (рис. 3), окисленного сорбента до и после сорбции ионов Cu^{2+} , для всех образцов характерно наличие на их поверхности ароматических фрагментов. Об этом свидетельствуют как наличие полосы поглощения (п.п.) при 2927 см^{-1} , которая характерна для валентных колебаний - С-Н групп, так и полос поглощения при 1034 и 1054 см^{-1} , характерных для деформационных колебаний С=С групп ароматического ядра. Кроме этого в ИК спектрах присутствуют полосы поглощения при 1626 см^{-1} , характерные для - С=О карбонильных групп ароматических и алифатических кислот, сложных эфиров и лактонов. Во всех спектрах присутствуют достаточно интенсивные полосы поглощения при 3431 см^{-1} , характерные для валентных колебаний поверхностных - ОН групп. При анализе приведенных ИК спектров выясняется, что окисление карбонизатов различными окислителями не приводит к существенным изменениям этих спектров. Однако, существенное увеличение количества поверхностных функциональных групп (ароматических и алифатических кислот, их сложных эфиров и лактонов) не проявляется в ИК спектрах, так как их концентрации достаточно малы. При сорбции Cu^{2+} ионов интенсивности полосы поглощения, характерные для поверхностных - ОН и - С=О групп, существенно не меняются. Однако, полоса поглощения - С=О смещается в сторону низких частот (около 1605 см^{-1}). Это может свиде-

тествовать о том, что сорбция Cu^{2+} ионов протекает в основном за счет образования комплексов с поверхностными карбоксильными группами. Сорбция Cu^{2+} ионов за счет ионного обмена с кислотными протонами поверхности, по-видимому не происходит, так как никаких изменений ИК спектра в области поглощения поверхностных -ОН групп не наблюдается.

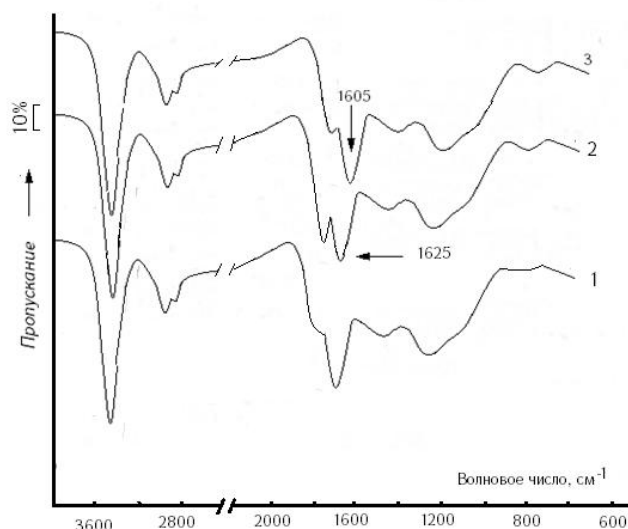


Рис. 3. ИК спектры карбонизата СКА (1), после окисления его поверхности пероксидом водорода (2) и после предельной сорбции ионов Cu^{2+} на окисленном сорбенте (3).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно заключить, что углеродные бифункциональные сорбенты, полученные микроволновой карбонизацией растительного сырья, в частности, скорлуп плодово-ягодных косточек, не только характеризуются лучшими физико-механическими и сорбционными свойствами, но и легко поддаются поверхностному окислению как обычными окислителями, так и окислению электрохимическим способом [3].

ԾԻՐԱՆԻ ԿՈՐԻՋՆԵՐԻ ՄԻԿՐՈԱՎԻՔԱՅԻՆ ԿԱՐԲՈՆԱՑՄԱՄԲ ՍՏԱՅՎԱԾ ԲԻՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԱՇԽԱՅԻՆ ՍՈՐԲԵՆՏՆԵՐ

Օ. Ա. ՔԱՄԱՋԱՆՆ^{1,3}, Ս. Բ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ¹, Ս. Մ. ՎԱՐԴԱՊԵՏՅԱՆ²

Ներկայացված են ծիրանի կորիզների կեղևների կարբոնացման արգասիքների մակերևույթի օքսիդացմամբ ստացված բիֆունկցիոնալ սորբենտների տեքստուրային պարամետրերի և սորբումային հատկությունների ուսումնասիրության որոշ արդյունքներ: Ցույց է տրված, որ կեղևների միկրոավիքային կար-

բոնացմամբ ստացված սորբենտները, համեմատած տաքացման ավանդական եղանակներով կարբոնիզատներից ստացված սորբենտների հետ, բնութագրվում են ըստ չափերի ծակոտիների ավելի հավասարաչափ բաշխվածությամբ, մեծ տեսակարար մակերեսով ու սորբումային տարողությամբ, ինչպես նաև մակերևութի փոքր ֆրակտալային չափողականությամբ:

BIFUNCTIONAL CARBON SORBENTS OBTAINED BY MICROWAVE CARBONIZATION OF APRICOT KERNEL SHELLS

O. A. KAMALYAN^{1,3}, S. B. MKHITARYAN¹, S. M. VARDAPETYAN²

Some results of studying the textural parameters and sorption properties of bifunctional sorbents obtained by oxidation of the surface of apricot kernel shell carbonizates are presented. It is shown that the sorbent samples obtained by microwave carbonization of shells, compared to sorbents obtained by the traditional heating method, are characterized by a more uniform pore size distribution, a larger specific surface area and adsorption capacity, and a low fractal surface dimension.

ЛИТЕРАТУРА

- [1]. Пьянова Л.Г. – Углеродные сорбенты в медицине и протеомике // Химия в интересах устойчивого развития, 2011, № 19, с. 113–122.
- [2]. Камалян О.А., Саргсян А.В., Камалян Т.О. – Активированные угли из виноградных косточек как сорбенты для очистки вин // Межд. Конф. “Химия и полная переработка биомассы леса”. – тезисы докл. конф. Санкт-Петербург, 2010, с. 44.
- [3]. Mkhitarian S. – Preparation and study of sorption preparaties of oxidized sorbents from the ossicles of fruits and berries // *Bulletin of National Agrarian University of Armenia*, 2018, № 4, pp. 79–82.
- [4]. Бозм Х.П. – Химическая идентификация поверхностных групп // «Стереохимия и механизмы каталитических реакций», М.: Мир, 1968, с. 186–288.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.3-4-301

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИЙ N- и O-
АЦИЛИРОВАНИЯ**

**А. У. ИСАХАНИЯН*, Н. З. АКОПЯН, З. А. ОВАСЯН,
Г. М. СТЕПАНИЯН, А. А. АРУТЮНЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26;
E-mail*: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступило 12.11.2024

Обобщены систематические исследования по синтезу новых производных различных арилалкилфатических и гетероциклических кислот, включая карбоксилаты, карбоксамиды, аминокислотамины, диамины, карбогидразиды, тиосемикарбазиды. Обсуждаются исследования по синтезу производных замещенных бензгидрилукусовых кислот и бигетероциклических систем, содержащих тиадиазольные и триазольные циклы и функционализированных различными фармакофорными группами, включая различные продукты реакций N- и O- ацилирования. Рассмотрены биологические свойства синтезированных соединений (антибактериальные, холинолитические, антиоксидантные, анти-МАО. Цель проведенных исследований – установление взаимосвязей между строением соединений и их биологической активностью и изыскание новых активных и малотоксичных фармакологических препаратов для медицинской химии.

Библ. ссылок 18, табл. 5, рис. 1, схем. 10.

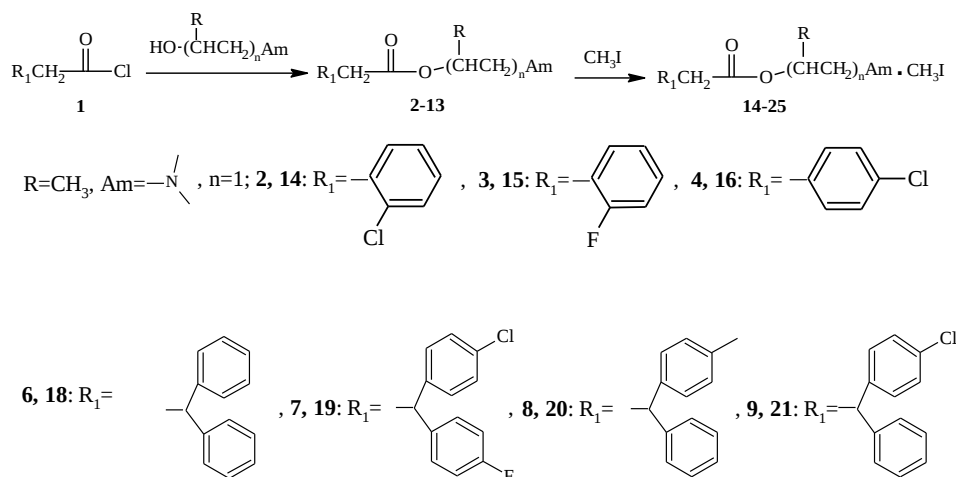
Ключевые слова: карбоксилаты, карбоксамиды, аминоклиламины, диамины, карбогидразиды, тиосемикарбазиды, биологические свойства.

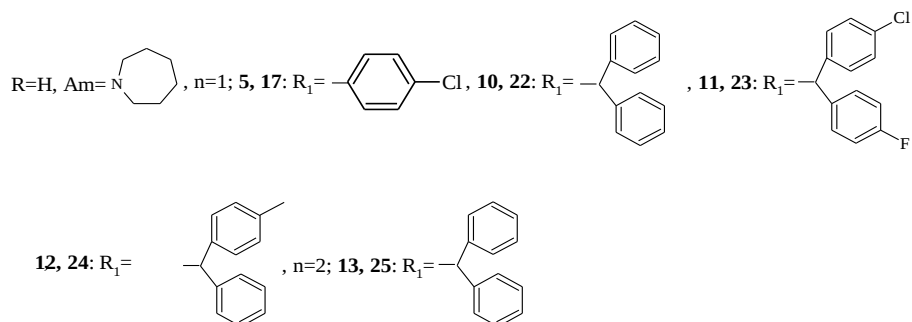
Реакции N- и O- ацилирования

Реакции N- и O- ацилирования – один из важнейших методов структурной модификации органических молекул с целью получения биологически активных соединений для медицинской и фармацевтической химии [1- 9].

В работе [10] представлен синтез (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил) этан-1-оловых эфиров и 4-азепан-1-илбутан-1-оловых эфиров некоторых замещенных уксусных и пропионовых кислот. Этот синтез дает возможность выяснить не только влияние состава и строения аминоклипировых и кислотных остатков на антибактериальные и холеролитические свойства, но и установить зависимость между химическим строением и физиологическими свойствами соединений этой группы. Взаимодействием некоторых аминоклипанолов с хлорангидридами замещенных уксусных и пропионовых кислот **1** осуществлен синтез (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил)этиловых эфиров вышеуказанных кислот **2-13**. Для проведения биологических испытаний получены йодметилаты (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил)алкиловых эфиров **14-25**, по схеме 1.

Схема 1





Строение синтезированных соединений подтверждено методом спектроскопии ЯМР¹H и данными ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений (**2-13** и **14-25**) наблюдается характеристическая полоса валентных колебаний СО-группы при 1730-1733 $см^{-1}$.

Исследование антибактериальных свойств полученных солей показало, что йодметилаты аминокислотных эфиров замещенных пропионовых кислот проявляют высокую антибактериальную активность, а некоторые из них обладают также и сильно выраженной периферической Н-холинолитической активностью. Исследования антибактериальной активности методом “диффузии в агаре” [2] показали, что производные уксусной кислоты (**14-17**) проявили слабую активность в отношении всех использованных штаммов, подавляя рост микробов в зоне диаметром 10-13 мм (табл.1).

Полученные данные указывают на то, что, хотя некоторые видоизменения в структуре соединений (**14-17**) не влияли на антимикробное действие веществ, переход от остатка уксусной кислоты к пропионовой оказывает существенное влияние на активность сложных эфиров. Так, производные пропионовой кислоты (**18-25**) проявили высокую антибактериальную активность, особенно в отношении грамположительных микробов ($d=22-32$ мм), несколько превосходя контрольный препарат фуразолидон ($d=23-24$ мм). Указанные активные вещества (**18-25**) изучены также методом серийных разведений на штаммах *S. aureus* 209 р и *S. aureus* 1. Установлено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединений составляет 62.5-125 $мкг/мл$ (табл.1). В этом отношении они несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (МПК=31.2 $мкг/мл$).

Таблица 1

Антибактериальная активность соединений 14–25

Соединение	Величина диаметра зон угнетения, в мм				МПК в мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>		<i>S.dysenteriae</i> <i>flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55	<i>S. aureus</i> 209 p	<i>S. aureus</i> 1
	209 p	1				
14	10	10	13	13	-	-
15	12	11	10	11	-	-
16	13	15	10	10	-	-
17	10	11	12	10	-	-
18	26	24	14	14	62.5	125
19	30	25	17	17	31.2	62.5
20	32	26	15	15	62.5	62.5
21	28	26	13	13	62.5	125
22	28	26	14	12	62.5	62.5
23	32	27	18	17	62.5	62.5
24	22	24	14	13	-	-
25	32	29	3	12	62.5	125
фуразолидон	24	24	23	23	31.2	31.2

Изучение периферической Н-холинолитической активности йод-метилатов аминокислотных эфиров замещенных пропионовых кислот (**18, 19, 22**) показало, что они обладают никотинолитической активностью. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о более сильной по сравнению с известным препаратом циклодолом периферической Н-холинолитической активностью соединений **18, 19, 22**. Полученные результаты достоверны, различия статистически значимы, для всех соединений $P.R > f_{pr}$, при $P=0.05$. Анализируя полученные результаты, выявлена определенная зависимость между химической структурой соединений и их биологической активностью. Так, в кислотной части молекулы замена замещенной фенильной группы на бензгидрильную приводит к повышению как антибактериальной, так и периферической Н-холинолитической активности, то есть имеется положительный параллелизм между двумя разными видами биологической активности.

Таблица 2

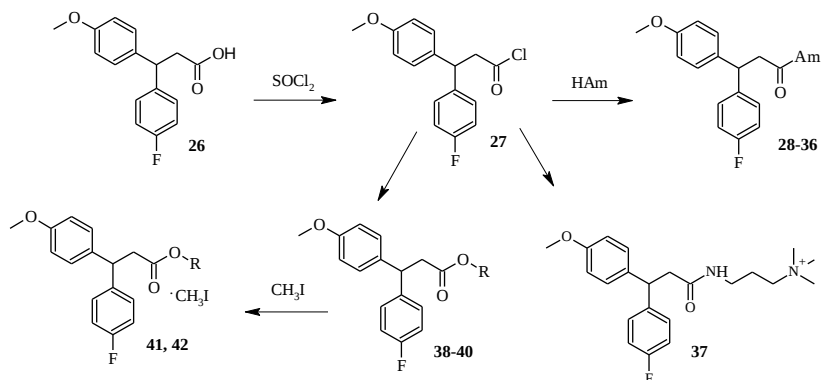
**Периферическая Н-холинолитическая активность йодметилатов
аминоалкиловых эфиров замещенных пропионовых кислот
(18, 19, 22)**

Соединение	Концентрация, расслабляющая ацетилхолиновую контрактуру прямой мышцы живота лягушки на 50 % (г/мл)
18	$4.9 \cdot 10^{-6}$ ($1.92 \cdot 10^{-6}$ – $12.85 \cdot 10^{-6}$)
19	$1.8 \cdot 10^{-6}$ ($0.14 \cdot 10^{-6}$ – $22.86 \cdot 10^{-6}$)
22	$4.7 \cdot 10^{-6}$ ($1.69 \cdot 10^{-6}$ – $13.07 \cdot 10^{-6}$)
циклодол	$1.9 \cdot 10^{-5}$ ($0.1 \cdot 10^{-5}$ – $3.7 \cdot 10^{-5}$)

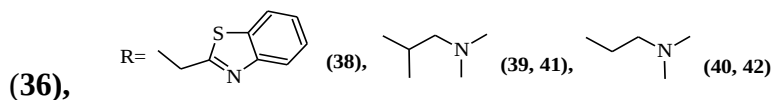
Примечание: $P=0.05$ по отношению к циклодолу.

В работе [11] исследованы производные 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты из ряда аммониевых солей диалкиламиноалкиловых эфиров и алкил(арил)амидов данной кислоты. В качестве исходного реагента для получения данных соединений использовали 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту (**26**). N-Ацилированием хлорангидридом 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (**27**) некоторых первичных алкил-, арил- и гетероциклических аминов получены амиды **28–36** (схема 2). Взаимодействие N,N-диметилпропан-1,3-диамина и соединения **27** с последующим метилированием иодистым метилом приводит к 3-{[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноил]амино}-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодиду(**37**). О-Ацилированные соединения–1,3-бензотиазол-2-илметил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат(**38**) и 2-диметиламиноалкил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноаты **39, 40** получены при нагревании смеси соответствующих соединений с хлорангидридом **27** в абсолютном бензоле. При взаимодействии соединений (**39, 40**) с эфирным раствором иодистого метила получены N,N,N-триметилалкиламмонийиодиды **41, 42**, по схеме 2.

Схема 2



Am = N-(C₂H₅)₂ (**28**), NHC₆H₄CH₃O-*n* (**29**), NH(4-*i*-PrO)C₆H₄ (**30**), пирролидин-1-ил (**31**), пиперидин-1-ил (**32**), морфолин-4-ил (**33**), фуран-2-илметиламино (**34**), тиазол-2-иламино (**35**), фенэтиламино



Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **28–42**. Исследования показали, что соединения **28–35** не проявляют антибактериальной активности, и лишь соединения **29** и **33** оказывают слабое действие на грамположительные бактерии, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10–11 мм. При изучении антибактериальной активности соединений **36–38, 41, 42** выявлено, что они обладают некоторой активностью в отношении всех использованных штаммов (табл. 3). Соединения **37** и **42** проявляют умеренную активность (d 15–16 мм), а остальные соединения – выраженную антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 18–35 мм. Среди них (1,3-бензотиазол-2-ил)метил 3-(4-метокси фенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат **38** и 2-{[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноил]окси}-N,N,N-триметилэтанаминайодиод **41** на двух штаммах (*S. flexneri* 6858, *B. subtilis*) по активности (d 30–35 мм) превосходят фуразолидон (контрольный препарат, d 24–25 мм). Остальные соединения по активности значительно уступают контрольному препарату.

Таблица 3

Антибактериальная активность соединений 11–13, 16, 17*

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов в мм			
	<i>S. aureus</i> 209 p	<i>B. subtilis</i>	<i>S. Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
36	17	20	20	18
37	15	16	15	16
38	25	35	30	20
41	18	35	35	20
42	16	16	16	15
фуразолидон	25	15	24	24

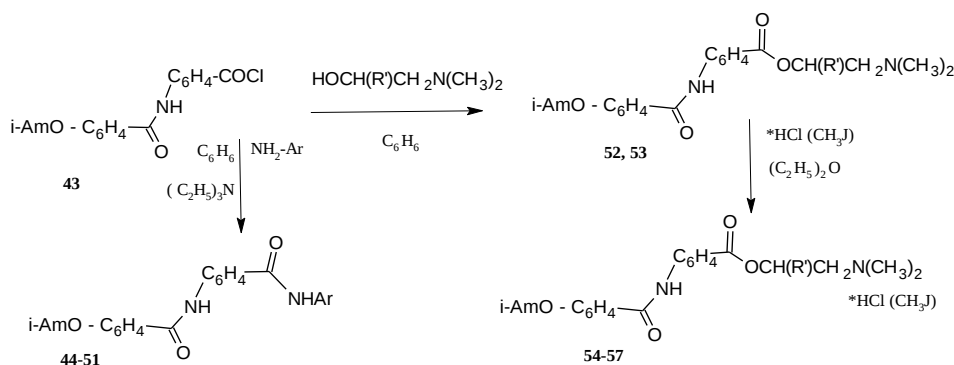
*в таблице приведены данные только активных соединений

Так как биологическая активность соединений зависит от характера функциональных групп, было интересно ввести в алифатическую цепь целевых соединений фенильный заместитель, вторичные и трети-

чные аминогруппы и проследить влияние введенных заместителей на биологическое действие соединений.

Авторами в работе [12] представлен синтез новых бензамидов **44-51** реакцией N-ацилирования первичных аминов 4-(4-изопентилокси-фенилкарбоксамидо)-1-бензоилкарбонилхлоридом и новых 4-(4-изопентилоксифенилкарбоксамидо)бензоатов **52, 53** по реакции O-ацилирования аминоалканолов, с последующим выделением их в виде гидрохлоридов и йодметилатов по схеме 3.

Схема 3



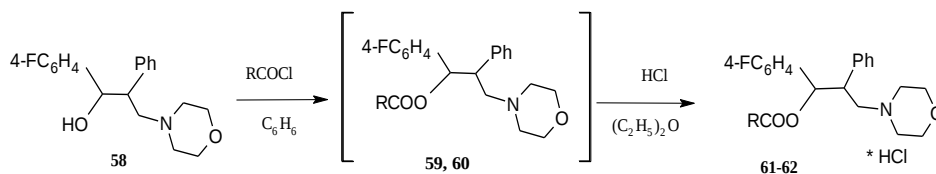
Ar = 3-NO₂C₆H₄ (**44**), 4-Br C₆H₄ (**45**), 3-CH₃OC₆H₄ (**46**), 4-CH₃C₆H₄ (**47**), 2-CH₃OC₆H₄ (**48**),

2-CH₃C₆H₄ (**49**), 4-CH₃OC₆H₄ (**50**), 3-CH₃C₆H₄ (**51**); R' = H (**52**), гидрохлорид (**54**), йодметилат (**56**); R' = CH₃ (**53**), гидрохлорид (**55**), йодметилат (**57**).

Изучены антибактериальные свойства соединений в отношении грамположительных стафилококков и грамотрицательных палочек. Установлено, что гидрохлориды и йодметилаты 4-(4-изопентилоксифенилкарбоксамидо)бензоатов обладают выраженной антибактериальной активностью.

Синтез соединений **59, 60** осуществлен реакцией O-ацилирования 1-(4-фторфенил)-3-морфолино-2-фенил-1-пропанола (**58**) хлорангидридами уксусной и бензойной кислот, которые далее переведены в гидрохлориды **61, 62** (схема 4). Аминопропанол **58** получен по методу [9], восстановлением 1-(4-фторфенил)-3-морфолино-2-фенил-1-пропанола алюмогидридом лития в абсолютном эфире, по схеме 4.

Схема 4



R=CH₃ (**59**), гидрохлорид (**61**); R=C₆H₅ (**60**), гидрохлорид (**62**).

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК-спектрах всех бензамидов **44-51** обнаружены интенсивные полосы поглощения амидных фрагментов при 3348-3308 см⁻¹ (NH) и в области 1656-1644 см⁻¹ (NHC=O). В ИК-спектрах соединений **52-57**, **61**, **62** наблюдаются сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп COO⁻ при 1723-1788 см⁻¹, эфирной C-O в области 1100-1170 см⁻¹ и NH⁺ гидрохлоридов в области 2347-2726 см⁻¹.

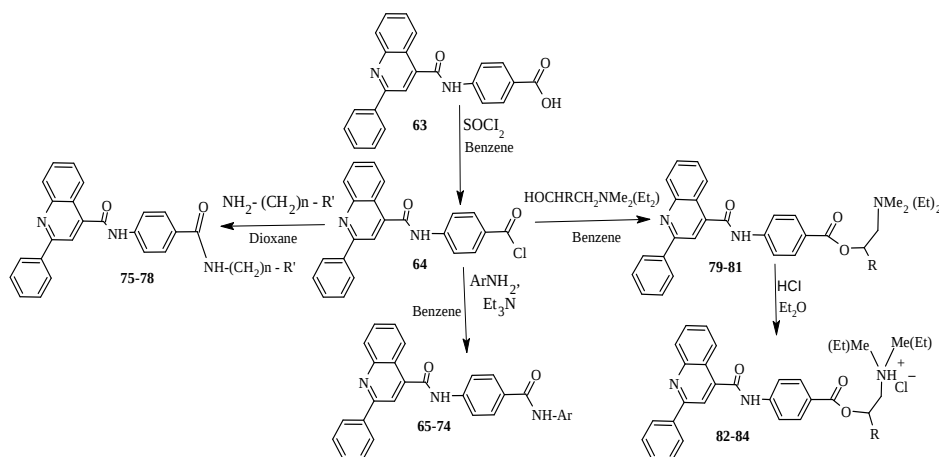
Синтезированные соединения **44-51**, **54-57**, **61**, **62** испытаны на антибактериальную активность в отношении грамположительных стафилококков (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*S. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55).

Установлено, что бензамиды **44-51** и гидрохлориды **61**, **62** проявляют слабую противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов (d=10-14 мм), гидрохлориды **54**, **55** и йодметилаты **56**, **57** обладают выраженной активностью (d=16-22 мм), однако, несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (d=24-25 мм).

N-и O-ацилирование 2- замещенными хинолинкарбоновыми кислотами

Авторами [13] в результате реакции N-ацилирования хлорангидридом 4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)бензойной кислоты некоторых первичных ароматических аминов и замещенных алкиламинов получены новые бензамиды-N¹-(замещенные фенил)-4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)-(**65-74**), N¹-(замещенные алкил)-4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)бензамиды (**75-78**). O-ацилированием получены 2-диалкиламиноалкил-4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)бензоаты(**79-81**) и N,N-диалкил-2-[(4-{2-фенил-4-хинолил бензамидо}бензоил)окси]этан-, пропан-1-аммоний хлориды (**82-84**), по схеме 5.

Схема 5

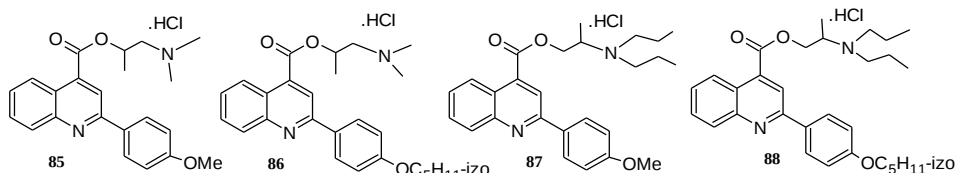


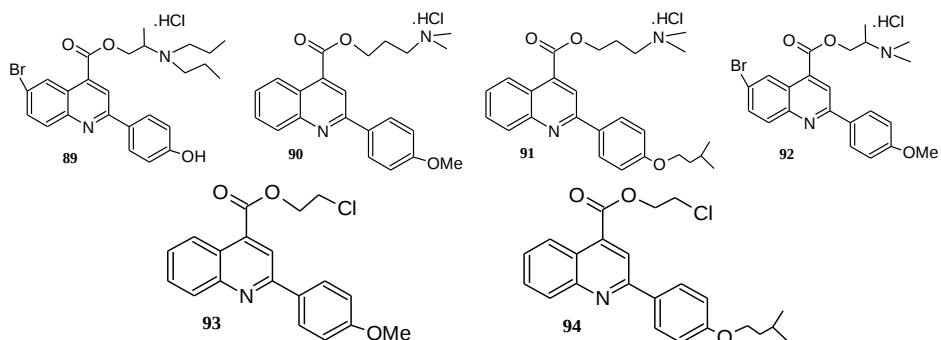
65-74: Ar = 4-Br-C₆H₄ (**65**), 3-NO₂-C₆H₄ (**66**), 4-NO₂-C₆H₄ (**67**), 2-CH₃-C₆H₄ (**68**), 3-CH₃-C₆H₄ (**69**), 4-CH₃-C₆H₄ (**70**), 2-CH₃O-C₆H₄ (**71**), 3-CH₃O-C₆H₄ (**72**), 4-CH₃O-C₆H₄ (**73**), 6-метил-2-пиридил (**74**). **75-78:** n = 2, R' = NMe₂ (**75**), NEt₂ (**76**), C₆H₅ (**77**); n = 3, R' = OCH₃ (**78**); **79-81:** R = H, NMe₂ (**79**), NEt₂ (**80**); R = CH₃, NMe₂ (**81**); **82-84:** R = H, NMe₂·HCl (**82**), NEt₂·HCl (**83**); R = CH₃, NMe₂·HCl (**84**).

Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **65-84**. Установлено, что продукты N-ацилирования **65-78** проявляют слабую противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов (d=10-14 мм). Замена бензамидной группировки на диалкиламиноалкильную приводит к существенному усилению антибактериальной активности соединений **79-84** до (d=16-22 мм), однако, и в этом случае они несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (d=24-25 мм).

В работе [14] гидрохлориды карбоксилатов 2-замещенных и 5-бром-2-замещенных хинолин-4-карбоновых кислот **85-94** (схема 6) подвергли скринингу на антибактериальную активность в отношении грамположительных стафилококков (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*S. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55).

Схема 6





Исследования антибактериальной активности соединений **85-94** показали (таблица 4), что некоторые из них обладают противомикробными свойствами. Выяснилось, что соединения **86, 88, 91, 94** с 4-(3-метилбutoкси)фенильным радикалом в положении 2 хинолинового кольца проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10-13 мм. При замене в положении 2 хинолинового кольца 4-(3-метилбutoкси)фенильного радикала на 4-метоксифенильный **85, 87, 90** активность веществ значительно повышается ($d=17-21$ мм). Введение 4-гидроксифенильного радикала приводит к заметному снижению активности соединения **89**. Как видно из таблицы, аминоалкильная часть молекулы сильно влияет на активность соединений.

Таблица 4

Антибактериальная активность соединений (**85-94**)

Соединение	<i>S. aureus</i> 209p	<i>S. aureus</i> 1	<i>S. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
85	15.0±1.0	15.3±2.0	17.3±1.2	17.0±1.0
86	12,3±0.6	12.0±1.0	16.6±0.6	15.0±1.0
87	18.0±2.0	17.0±1.0	16.3±1.5	16.6±0.6
88	11.0±1.0	12.3±0.6	11.0±0	10.0±0
89	12.3±0.6	10.0±0	10.0±0	10.0±0
90	11.0±0	11.6±0.6	12.3±0.6	12.0±1.0
91	10.0±0	10.3±0.6	12.0±1.0	11.3±0.6
92	17.6±1.3	16.3±0.6	21.0±2.0	21.3±1.5
93	11.0±1.0	12.3±0	10.0±0	10.0±0
94	11.0±1.0	12.0±1.0	10.0±0	10.0±0
фуразолидон	25.0±2.0	4.0±1.0	4.6±1.0	24.3±0.6

В соединениях **93**, **94**, в которых отсутствует третичная аминная (NR_2) группа, антибактериальная активность резко падает, хотя присутствуют другие фармакофорные группы (сложноэфирная, 2-метоксифенильная, хинолиновая). Это позволяет предположить, что третичная аминная ($-\text{NR}_2$) группа вносит существенный вклад в появление активности. Однако, следует отметить, что изученные соединения по активности уступают контрольному препарату фуразолидону ($d=24-25$ мм).

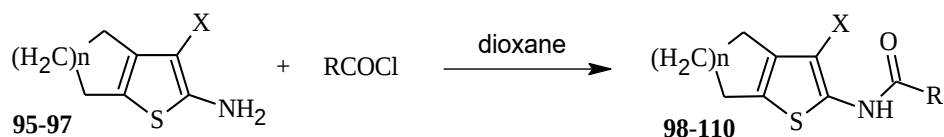
Таким образом, целесообразно продолжить исследования в области синтеза новых производных в ряду диалкиламиноалкильных эфиров 2-замещенных и 5-бром-2-замещенных хинолинкарбоновых кислот с целью получения соединений, обладающих антибактериальной активностью.

N-ацильные производные 2-аминотиофенов

В сообщении [15] описан синтез новых 2-N-ацильных производных конденсированных тиофенов - продуктов реакции Гевальда **95**, **96**, **97**. Известно, что замещенные ациламинотиофены обладают местноанестезирующей, противовоспалительной, антибактериальной, анальгетической, противосудорожной, фунгицидной активностями.

Ацилированием в сухом диоксане карбонитрилов **95**, **96** хлорангидридами различных кислот при комнатной температуре синтезированы амиды **98–105**. Кипячение этил 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-циклогепта[b]тиофен-3-карбоксилата **97** с хлорангидридами некоторых кислот в безводном диоксане приводит к соответствующим амидам **106–110** [8] (схема 7).

Схема 7



X = CN: $n=1$ (**95**), $n=3$ (**96**); X = COOC_2H_5 , $n=3$ (**97**); $n=1$, X = CN: R = 4-OMeC₆H₄ (**98**), 4-C₃H₇OC₆H₄ (**99**), 4-изо-C₅H₁₁OC₆H₄ (**100**); $n=3$, X = CN: R = C₄H₉ (**101**), R = трет-C₄H₉ (**102**), R = 4-OMeC₆H₄ (**103**), 4-C₃H₇OC₆H₄ (**104**), 4-NO₂C₆H₄ (**105**); $n=3$, X = COOC_2H_5 : R = CH(Br)CH₃ (**106**), R = 2-BrC₆H₄ (**107**), R = 2,5-Cl₂C₆H₃OCH₂ (**108**), 4-C₃H₇OC₆H₄ (**109**), 4-*i*-C₅H₁₁OC₆H₄ (**110**).

Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **98–110**. Исследования показали, что изученные вещества обладают антибактериальной активностью, за исключением соединения **108**, которое полностью лишено противомикробной активности. Остальные

вещества проявляют слабую активность, подавляя рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов в зоне диаметром 10–14 мм. Только некоторые соединения **101–104** и **110**, вызывают умеренную активность ($d = 16–17$ мм) в отношении более чувствительного штамма (*B. subtilis* 6633). Изученные соединения по активности существенно уступают контрольному препарату – фуразолидону ($d = 23–25$ мм).

Изучена также антиоксидантная активность соединений **98–110** [16]. Результаты исследования показали, что соединения обладают слабой антиоксидантной активностью. Соединения **104–106** в концентрации 10^{-3} М ингибируют процесс окисления липидов в виде снижения количества МДА на 23–25% по сравнению с контролем. Аналогичное, но менее выраженное ингибирующее действие обнаружено у соединений **99, 101, 102** в той же концентрации 15–18%. Действие остальных соединений незначительно (в пределах 10%) или сопоставимо с контрольными данными.

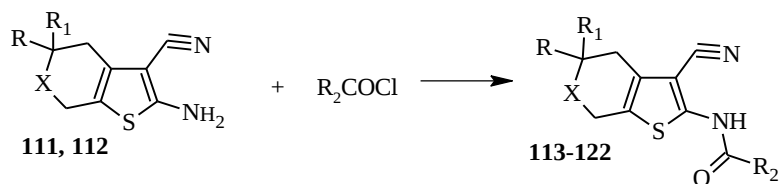
Таким образом, ни изменение в размере алицикла, сочлененного с кольцом тиафена, ни варьирование заместителей в гетероцикле не приводит к заметному изменению их антибактериального и антиоксидантного действия.

Новые замещенные производные тиафена могут быть потенциальными препаратами для лечения некоторых заболеваний, таких как неврологические расстройства, эпилепсия, глаукома, язва желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве ингибиторов изоферментов карбоангидразы, а также для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

С целью поиска соединений среди производных аминотиафена, обладающих анти-МАО активностью, нами синтезированы амиды аннелированных 2-аминотиафенов.

Исходные соединения – 2-амино-5,6-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбонитрил (**111**) и 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиафен-3-карбонитрил (**112**) являются производными 2-аминотиафена, аннелированными 2,2-диметилтетрагидропираном и циклогексаном. Ацилированием в сухом диоксане карбонитрилов **111** и **112** хлорангидридами различных кислот при комнатной температуре синтезированы соответствующие амиды **113–122** (схема 8).

Схема 8



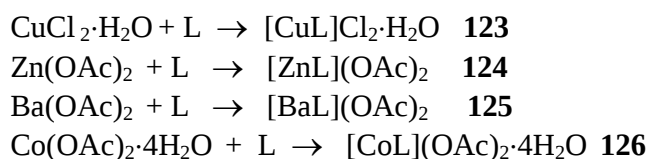
X = O, R=R¹=Me (**111**); X = CH₂, R=R¹=H (**112**); X = O, R=R¹=Me: R² = (CH₂)₃Cl (**113**), C₆H₁₁ (**114**), 4-OMeC₆H₄ (**115**), 4-*i*-C₅H₁₁OC₆H₄ (**116**), CH(C₆H₅)₂ (**117**), 2,5-Cl₂C₆H₃OCH₂ (**118**), 5-Br-фуран-2-ил (**119**); X = CH₂, R=R¹=H: R²= 4-C₃H₇OC₆H₄ (**120**), 4-*i*-C₅H₁₁OC₆H₄ (**121**), 5-Br-фуран-2-ил (**122**).

Металлоорганические комплексы являются перспективными соединениями для разработки на их основе лекарственных препаратов. Ионы металлов переходного ряда с нитрилсодержащими соединениями образуют комплексы по типу так называемой терминальной координации, когда в образовании координационной связи участвуют неподеленная пара атома азота нитрильной группы.

4-Хлор-*N*-(3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пиран-2-ил)бутанамид (**113**) способен выступить в качестве лиганда (L) и при взаимодействии с хлоридом меди и ацетатами цинка, кобальта и бария образовывать стабильные комплексы.

Образование новых координационных соединений хлорида меди (II), ацетатов цинка (II), кобальта (II) и бария (II) с соединением **113** можно представить в виде следующих реакций, по схеме 9.

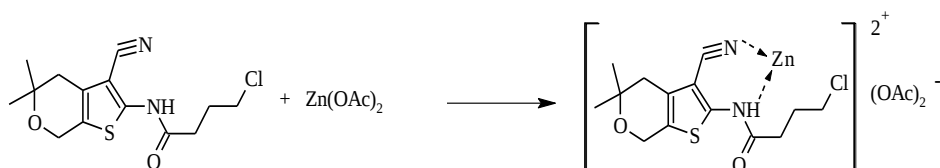
Схема 9



Комплексы **123–126** получены кипячением раствора хлорида меди или ацетатов цинка, кобальта, бария с соединением **113** в этаноле в течение 1.5–2 часов. В процессе разработки методики синтеза комплексов использовали соотношение металл-лиганд 1:1. Выход комплексов от 50 до 65%. Комплексы – устойчивые кристаллические вещества, идентифицированные на основе их ИК-спектров [17, 18].

В ИК спектрах наблюдается сдвиг полосы валентного колебания цианогруппы ($\nu_{\text{CN}} = 2223 \text{ см}^{-1}$) в область больших значений ($\nu_{\text{CN}} = 2229 \text{ см}^{-1}$), что является доказательством участия нитрильного азота в образовании координационной связи. Координация с ионом металла имеет место и за счет неподеленной пары атома азота аминогруппы. В ИК спектрах наблюдается сдвиг полос валентного колебания аминогруппы ($\nu_{\text{NH}} = 3265$ и 3220 см^{-1}) в область малых значений ($\nu_{\text{NH}} = 3263\text{–}3261$ и $3214\text{–}3211 \text{ см}^{-1}$). Исходя из этого образование комплекса на примере Zn (II) можно представить в виде следующей схемы, по схеме 10.

Схема 10



Изучена анти-МАО активность соединений **113–126**. Исследования показали, что соединения **113, 117, 119** в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявили значительную анти-МАО активность, угнетая дезаминирование серотонина на 84, 80, 80% соответственно (табл. 5). Указанные соединения в концентрации 0.5 мкмоль/мл проявили слабую анти-МАО активность. Остальные соединения либо оказывают слабое анти-МАО действие (**115, 116, 118, 122, 125**), либо неактивны (**114, 120, 121, 123, 124, 126**), в том числе комплексы соединения **113** с Cu (II) **123** (40%), Zn (II) **124** (40%), Co (II) **126** (20%). Соединение **113** проявляет близкую к контролю (индопан) анти-МАО активность в концентрациях 0.5 и 1.0 мкмоль/мл (52 ± 2.8 и $84 \pm 3.2\%$ соответственно, рис. 1) и может быть рекомендовано для дальнейших исследований антидепрессивной активности.

Таблица 5

**Влияние комплексов металлов на дезаминирование серотонина
МАО бычьего мозга *in vitro*^a.**

Соединение	Ингибирование активности МАО, %		<i>p</i>
	0.5 мкмоль/мл	1.0 мкмоль/мл	
113	52 ± 2.8	84 ± 3.2	<0.05
115	38 ± 1.2	62 ± 2.4	<0.05
116	-	45 ± 1.2	<0.05
117	40 ± 2.2	80 ± 2.8	<0.05
118	-	54 ± 1.2	<0.05
119	42 ± 2.4	80 ± 2.6	<0.05
122	34 ± 1.8	64 ± 2.2	<0.05
125	28 ± 1.2	62 ± 1.8	<0.05
Контроль	54 ± 5.8	86 ± 6.0	

^aЗа 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

Контроль – 1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (индопан) [1].

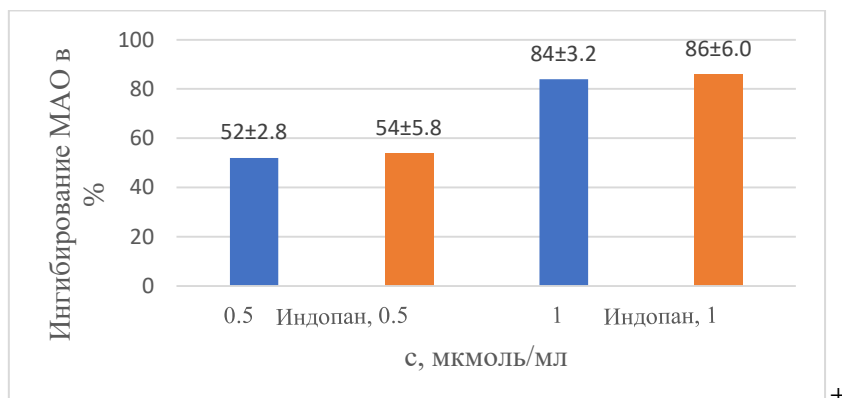


Рис. 1. Влияние соединения **113** на угнетение МАО-активности в разных концентрациях в процентном отношении к контролю (индопан).

Таким образом, в результате исследований выявлены соединения, обладающие выраженным антибактериальным действием, в частности, производные пропионовой кислоты **18-25**, которые по некоторым показателям ингибируют рост микроорганизмов особенно в отношении грамположительных микробов ($d=22-32$ мм) и соединения **38, 41** на двух штаммах (*S. flexneri* 6858, *B. subtilis*) по активности (d 30–35 мм) несколько превосходят контрольный препарат фуразолидон ($d=23-24$ мм). Производные **18, 19, 22** обладают более сильной периферической Н-холинолитической активностью по сравнению с известным препаратом циклодолом. Соединения **113, 117, 119** – амиды аннелированных 2-аминотиофенов в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявили значительную анти-МАО активность, угнетая деаминацию серотонина на 84, 80, 80% соответственно.

N-, O- ածխաջրային Ռեպրոդուկտիվ Պրոպիոնատի Սինթեզի Եվ Կենսաբանական Հետազոտությունների Արդյունքներ

**Ա. Ռ. ԻՍԱԽԱՆՅԱՆ, Ն. Զ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Զ. Ա. ՕՎԱՍՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ**

Ակնարկային հոդվածն ամփոփում է վերջին 10 տարիների հետազոտությունները ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ կարբոնաթթուների N- և O-ացիլ ածանցյալների սինթեզի վերաբերյալ, ներառյալ կարբոքսամիդների, հիդրազիդների, թիոսեմիկարբազիդների, քվատերնացված ամոնիումային ազերի սինթեզը: Քննարկվում են բենզհիդրիլացետիկ թթուների ածանցյալների և հետերոցիկլիկ կարբոնաթթուների ածանցյալների սինթեզները, որոնք պատկանում են թիազոլի, ֆուրանի, պիրրոլի, բենզոթիազոլի, քինոլինի, ցիկլոպենտա[Ե]թիոֆենի, բենզո[Ե]թիոֆենի, թիենո[2,3-Կ]պիրանի շարքերին և ֆունկցիոնալացված են տարբեր ֆարմակոֆոր խմբերով: Քննարկվում են նշված կարբոնաթթուների ածանցյալների բարդ միացությունները, մասնավորապես բենզո[Ե]թիոֆենի և թիենո[2,3-

Շլաիրանի շարքերի ամինոնիտրիլները՝ որպես լիգանդներ Cu, Zn, Ba, Co մետաղական իոնների հետ: Տրվում են տվյալներ նկարագրված միացությունների կենսաբանական ակտիվության մասին, ներառյալ հակամոնոամինօքսիդազային, հակաբակտերիալ, հակաօքսիդիչ, խոլինոլիտիկ: Նկարագրված միացությունների որոշ շարքերի համար կատարվում են նախնական ընդհանրացումներ կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապերի վերաբերյալ: Աշխատանքը նախատեսված է կարբոնաթթուների N- և O-ացիլ ածանցյալների շարքում կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ռացիոնալ նախագծման մեջ ներգրավված հետազոտողների համար և, հաշվի առնելով ստացված արդյունքները, կարող է ծառայել որպես որոշակի ուղեցույց այս ոլորտում հետագա հետազոտությունների համար:

SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY N- and O-ACYLATION REACTION PRODUCTS

A. U. ISAKHANYAN*, N. Z. HAKOBYAN, Z. A. OVASYAN,
G. M. STEPANYAN, A. A. HARUTYUNYAN

Scientific and technological center of organic and pharmaceutical chemistry
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan Ave., 26;
e-mail*: anush.isakhanyan.51@mail.ru

This review consolidates research from the past 10 years on the synthesis of N- and O-acyl derivatives of aliphatic, aromatic, and heterocyclic carboxylic acids, including the synthesis of carbamides, hydrazides, thiosemicarbazides, and quaternary ammonium salts. Special attention is given to the synthesis of derivatives of benzhydriyl acetic acids and derivatives of heterocyclic carboxylic acids such as thiazole, furan, pyrrole, benzothiazole, quinoline, cyclopenta[b]thiophene, benzo[b]thiophene, and thieno[2,3-c]pyrane, functionalized with various pharmacophore groups. The review also covers the complex compounds of these carboxylic acid derivatives, particularly aminonitriles from the series of benzo[b]thiophene and thieno[2,3-c]pyrane, acting as ligands with metal ions such as Cu, Zn, Ba, and Co. Data on the biological activity of the described compounds are presented, including anti-monoamine oxidase, antibacterial, antioxidant, and cholinolytic activities. Preliminary generalizations are made regarding the structure–activity relationships for some of the described compound series. The reviewed work is intended for researchers involved in the rational design of biologically active compounds based on N- and O-acyl derivatives of carboxylic acids and can serve as a guideline for further studies in this area, taking into account the results obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Машковский М.Д. – Лекарственные средства. Москва, Новая волна, 2010, с. 851.
- [2] Герольд М. – Антибиотики // Москва, Медицина, 1966, с. 95–101.

- [3] Харкевич Д.А. – Руководство к практическим занятиям по фармакологии // Москва, 1981, с. 104.
- [5] Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. – Исследование синтеза и антимикробной активности ряда новых производных акридонна // Успехи в химии и химической технологии, 2013, т. XXVII, № 4, с. 92.
- [6] Миронов А.Н. – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств // М.: Медицина, 2012, с. 509.
- [7] Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Назаров Г.В., Климова Л.Г. – Синтез и антимикробная активность производных 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин // Электронный научный журнал Курского гос. университета, 2015, № 4 (08).
- [8] Mndzhoyan, O.L., Gamburyan A.A., Isakhanyan A.U., Kocharov S.L., Papoyan L.S., Bogdasaryan A.L., Melkonyan D.A., Azlivyan A.S., Akopyan N.E., Gerasimyan D.A., Vlasenko V. – Hydrochlorides of γ -xamethyleneiminopropyl esters of α -alkoxydiphenylacetic and α -phenylcyclohexyl glycolic acids and their pharmacological properties // Pharm. Chem. J. 1990. v. 24. p. 170. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF00771694>
- [9] Mndzhoya O.L., Gamburyan A.A., Isakhanyan A.U., Vasilyan S. S., Pogosyan V., Bagdasaryan, A.L., Melkonyan D.A. – Synthesis of 2-hydroxy-3-diethylaminopropyl esters of substituted acetic acids and their pharmaceutical activity// Pharm. Chem. J., 1983, vol. 17, № 5, p.p. 338–341. // [Mndzhoyan O.L., Gamburyan A.A., Isakhanyan A.U. et al.- Pharm Chem J (1983). Translated from 'Khimikofarmatsevticheskii Zhurna 'l, vol. 17, № 5, p.p. 550–553, May, 1983].
- [10] Исакханиян А.У., Геворгян Г.А., Арутюнян Н.С., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В., Татевосян А.А., Шахатуни А.А. – Синтез и некоторые биологические свойства йодметилатов аминокислотных эфиров замещенных уксусных и пропионовых кислот // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, № 9, с. 97. Doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2013-47-9-29-32>
- [11] Исакханиян А.У., Акопян Н.З., Овасян З.А., Арутюнян Н.С., Степанян Г.М., Авакисян Дж.А., Паносян Г.А. – Синтез и антибактериальная активность 1-арил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамидов и пропаноатов // ЖОХ, 2022, т. 92, № 6, с. 843–848. Doi: 10.31857/S0044460X22060026
- [12] Исакханиян А.У., Геворгян Г.А., Пароникян Р.В., Мхитарян Р.П., Паносян Г.А. – “Синтез и антибактериальная активность продуктов N- и O-ацилирования первичных аминов и аминокислотных спиртов”, ЖОХ, 2016, vol.52, №10, p.1520. Doi:<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28367384> // [Isakhanyan, A.U., Gevorgyan, G.A., Ovasyan, Z.A. et al. - Synthesis and antibacterial activity of N- and O-acyl derivatives of primary amines and aminoalcohols // Russ. J. Org. Chem, 2016, vol. 52, p.p. 1514–1517. Doi:<https://doi.org/10.1134/S1070428016100249>
- [13] Isakhanyan A.U. and Stepanyan G.M., Paronikyan R.V. and Shahatuni A.A. – Synthesis and antibacterial activity of new hydrochlorides of 2-dialkylaminoalkyl 2-substituted quinoline-4-carboxylates // Хим. ж. Армении, 2020, т. 73, № 4, с. 359–366.
- [14] Акопян Н.З., Арутюнян Н.С., Овасян З.А., Паносян Г.А., Мурадян Р.Е., Тумаджян А.Е. и Геворгян Г.А. – Синтез и биологическая активность продуктов ацилирования и алкилирования этил 2-амино-5,7- диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилата // Хим.ж. Армении, 2021, т. 74. №1–2, с. 122–130.
- [15] Isakhanyan A.U., Akopyan N.Z., Stepanyan G.M., Arakelyan A.G., Buniatyán Zh.M., Muradyan R.E., Panosyan G.A. and Harutyunyan A.A. – Synthesis, antibacterial and

- antioxidant activity of N-acryl derivatives of annelated 2-aminothiophene // Russ. J Gen. Chem., 2022, v. 92, № 11, p.p. 2465–2469. Doi: 10.1134/S1070363222110317
- [16] *Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Panosyan G.A., Harutyunyan A.A.* - Synthesis and antibacterial activity of the cyclic 2-substituted thienopyrimidin-4-ones by bubbling with hydrochloric gas of cycloalkane[b]-2-(N-acylamino)-3-cyanothiophenes // Russ. J. Org. Chem. 2023, v. 59, No 9, p.p. 1152–1157. doi: 10.31857/S0514749223090057, EDN: XUEYVX
- [17] *Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Grigoryan A.S., Navoyan K.G., Gasparyan G.V., Mkhitarian R.P., Panosyan G.A., and Harutyunyan A.A.* – Synthesis and anti-MAO activity of acylation products of annelated thiophene-2-amine and -N-(5,5-dimethyl-3-cyano-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2yl)-4-chlorobutanamide and their complexes with Cu(II), Zn(II), Ba(II), and Co(II) // Russ. J of Gen. Chem., 2022, v. 92, № 11, p.p. 2516-2520. Doi: 10.1134/S1070363222110391.
- [18] *Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Mkhitarian R.P., Harutyunyan A.A., Grigoryan A.S.* - Synthesis of acylation products of annelated 2-amino thiophenes and complexes of 4-chloro-(N-3-cyano-5,5-dimethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3c]pyran-2-yl)butanamide with Cu (II), Zn (II), Ba (II), and Co (II) // Polychar 20 World Forum on Advanced Materials. Yerevan, 2022, p. 87–88.

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛ 1-АМИНО-3-МЕТИЛ-3-ПРОПИЛ-3,4-ДИГИДРОНАФТАЛИН-2-КАРБОКСИЛАТА

**А. И. МАРКОСЯН, С. В. ДИЛАНЯН, А. Ш. ОГАНИСЯН,
Д. Г. АЛАВЕРДИЕВА, А. С. БАГДАСАРЯН, М. Ю. ДАНГЯН**

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

Поступило 03.09.2024

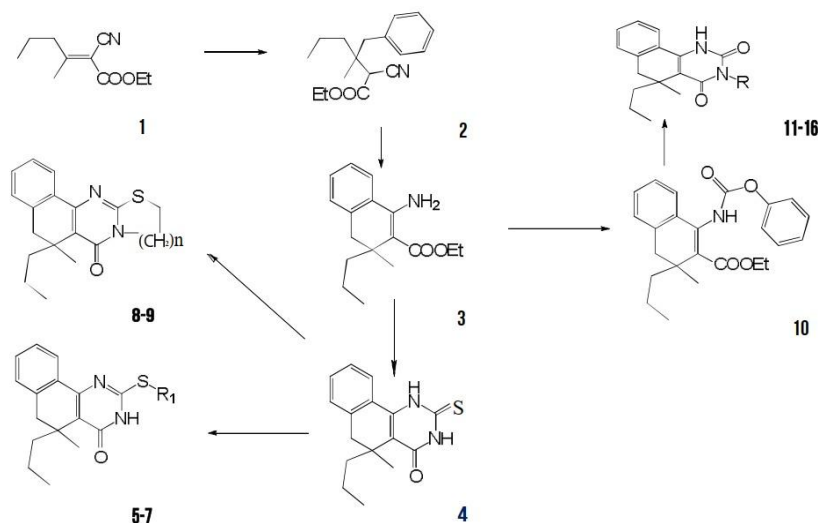
Взаимодействием этил 2-циано-3-метилгекс-2-еноата с бензилмагнийхлоридом синтезирован этил 3-бензил-2-циано-3-метилгексаноат, который в среде концентрированной серной кислоты циклизирован в этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (аминоэфир). Взаимодействием аминоэфира с бензоилизотиоцианатом и с последующей циклизацией получившейся тиомочевины синтезирован 5-метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (тиоксобензохиназолин). В результате алкилирования тиоксобензохиназолина алкилгалогенидами, 1,2-дибромэтаном и 1-бром-3-хлорпропаном синтезированы 2-сульфанилзамещённые 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны, 6-метил-6-пропил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он и 6-метил-6-пропил-5,6,10,11-тетрагидробензо[*h*][1,3]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-7(9*H*)-он, соответственно. Взаимодействием аминоэфира с фенилхлорформиатом синтезирован этил 3-метил-1-((феноксикарбонил)амино)-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат, конденсацией которого с аммиаком или первичными аминами различного строения синтезированы 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.

Библ. ссылок 28.

Ключевые слова: синтез, циклизация, бензо[*h*]хиназолин, конденсация, аминоэфир, карбамат.

Изучение литературных данных последнего десятилетия свидетельствует о перспективности проведения новых исследований среди бензо[*h*]хиназолиновых соединений [1–21]. Ранее проведённые нами исследования бензо[*h*]хиназолинов, содержащих два заместителя в пятом положении, показали, что подобные соединения проявляют противоопухолевую, антимоноаминоксидазную и антибактериальную активности [22–28]. В настоящем сообщении приводятся данные о синтезе 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов на базе 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата.

С этой целью этил 2-циано-3-метилгекс-2-еноат (**1**) поставлен в реакцию Михаэля с бензилмагнийхлоридом, что привело к получению 3-бензил-2-циано-3-метилгексаноата (**2**). Поскольку в последнем соединении существуют асимметрические центры, в ЯМР спектрах соединения 2 резонансные поглощения проявляются в виде набора двух сигналов. Соединение **2** в конц. H₂SO₄ подвергнуто внутримолекулярной циклизации с образованием этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата (**3**) (аминоэфир) с выходом около 60%. Осуществлены некоторые превращения аминоэфира, в частности, в среде этанола он введён во взаимодействие с бензоилизотиоцианатом с последующей циклизацией посредством щелочи, промежуточно образовавшейся, тиомочевины. Получившийся в результате реакции 5-метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (**4**) (тиоксобензохиназолин) в присутствии KOH поставлен в реакцию с алкилгалогенидами различного строения, что привело к получению 2-сульфанил-замещённых 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов **5–7**. Взаимодействием тиоксобензохиназолина **4** с 1,2-дибромэтаном и 1-бром-3-хлорпропаном в аналогичных условиях синтезированы 6-метил-6-пропил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло [2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (**8**) и 6-метил-6-пропил-5,6,10,11-тетрагидробензо[*h*][1,3]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-7(9*H*)-он (**9**) соответственно. В результате взаимодействия аминоэфира **3** с фенилхлорформиатом и последующей конденсацией полученного карбамата **10** с первичными аминами различного строения или аммиаком синтезированы 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **11–16** по схеме:



Экспериментальная часть

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

Этил 3-бензил-2-циано-3-метилгексаноат (2). К эфирному раствору бензилмагнийхлорида, полученному из 14.4 г (0.6 моля) магниевых стружек и 76 г (0.6 моля) бензилхлорида в 300 мл абс. эфира, при перемешивании прибавляли по каплям раствор 72.5 г (0.40 моля) этил 2-циано-3-метилгекс-2-еноата (1) в 150 мл абс. эфира, поддерживая температуру реакционной смеси при 10-15 °С. По окончании прибавления перемешивали при той же температуре 5 ч, затем, при охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 180 мл 20% раствора соляной кислоты, поддерживая температуру смеси при 10-15 °С. Продолжали перемешивать реакционную смесь при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяли, промывали водой и сушили безводным Na_2SO_4 , после отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход 78.0 г (71%) цианоэфира 2, т.кип. 180–181 °С/8мм, вязкая жидкость. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1030 (C-O-C); 1496, 1603 (C=C аром); 1742 (C=O); 2246 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H : 0.90-0.99 м (6H, 2CH₃ (2 изомера)), 1.02 с и 1.08 с (6H, 2CH₃ (2 изомера)), 1.33 т и 1.34 т (6H, J=7.1, 2CH₃ (2 изомера)), 1.36-1.51 м (2*4H, 2*2CH₂ (2 изомера)), 2.75 д и 2.82 д (2H, J=13.5, CH₂ (по 1 изомеру)), 2.78 с (2H, CH₂ (1 изомер)), 3.52 с и 3.54 с (2H, 2CH₂ (2 изомера)), 4.24 к и 4.25 к

(4H, J=7.1, 2CH₂ (2 изомера)), 7.13-7.30 м (10H, Ar (2 изомера)). Спектр ЯМР ¹³C: 13.5 (2CH₃ (2 изомера)), 14.0 и 14.0 (2CH₃ (2 изомера)), 16.2 и 16.3 (2CH₂ (2 изомера)), 21.9 и 22.1 (2CH₂ (2 изомера)), 38.6 и 38.9 (2CH₂ (2 изомера)), 40.4 и 40.4 (2C*(2 изомера)), 42.4 и 42.4 (2CH₂ (2 изомера)), 45.3 и 45.5 (2CH (2 изомера)), 61.4 и 61.4 (2CH₂ (2 изомера)), 115.3 и 115.3 (2 изомера), 126.1 (2CH (2 изомера)), 127.5 (2*2CH (2 изомера)), 130.0 и 130.1 (2*2CH (2 изомера)), 135.9 и 136.0 (2 изомера), 164.6 (2 изомера). Найдено, %: С 74.83; Н 8.59; N 5.30. С₁₇H₂₃NO₂. Вычислено, %: С 74.69; Н 8.48; N 5.12.

Этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (3). В 250 мл реакционную колбу помещали 27.3 г (0.10 моля) цианоэфира (2) и при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 60 мл конц. H₂SO₄, поддерживая температуру реакционной смеси при 0–7 °С. Смесь перемешивали при этой температуре 4 ч. и оставляли на ночь. Реакционную смесь при охлаждении нейтрализовали 20% раствором аммиака и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт промывали водой и сушили безводным Na₂SO₄. После отгонки растворителя в колбе осталось 18.0 г продукта (выход 60%, R_f 0.80 (этилацетат-гептан, 2:1)). Неочищенный аминоэфир 3 без дополнительной очистки использовали в следующей стадии для получения 5-метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (4).

5-Метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (4). В реакционной колбе помещали смесь 17.4 г (0.1 моля) аминоэфира 3, 100 мл абс. этанола и 16.3 г (0.1 моля) бензоилизотиоцианата. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. К реакционной смеси прибавляли раствор 11.2 г (0.02 моля) КОН в 50 мл воды и кипятили 4 ч, после чего смесь охлаждали и подкисляли 18% HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из *n*-бутанола. Выход 16.5 г (58%) 2-тиоксохиназолина 4. т. пл. 255-257 °С, R_f 0.50 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1550; 1613 (C=C аром.), 1654 (C=O), 3292 (NH). Спектр ЯМР ¹H: 0.80 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.07-1.27 м (2H, CH₂), 1.26 с (3H, CH₃), 1.32-1.43 м и 1.69-1.81 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.84 д (2H, J=15.5, CH₂), 7.13-7.17 м (1H, Ar), 7.22-7.36 м (2H, Ar), 7.90-7.95 м (1H, Ar), 11.82 с (1H, NH), 11.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH₃), 17.6 (CH₂), 24.2 (CH₃), 35.5, 39.7 (CH₂), 41.0 (CH₂), 117.2, 124.6 (CH), 125.4, 126.1 (CH), 127.6 (CH), 130.4 (CH), 136.8, 144.5, 159.9, 174.8. Найдено, %: С 67.24; Н 6.17; N 9.94; S 11.36. С₁₆H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 67.10; Н 6.33; N 9.78; S 11.20.

2-Сульфанилзамещённые 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны (общая методика). В круглодонной колбе с об-

ратным холодильником помещали смесь 2.86 г (0.01 моля) 2-тиоксохиназолина **4**, 0.56 г (0.01 моля) КОН в 30 мл абс. этанола и кипятили 30 мин, затем прибавляли 0.01 моль алкилгалогенида и продолжали кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, прибавляют 20 мл 5% раствора КОН. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

5-Метил-2-(метилтио)-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (5). Выход 2.80 г (93%), т.пл. 199-200 °С, R_f 0.59 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1561; 1604 (C=C аром.), 1637 (C=O), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.08-1.28 м (2H, CH₂), 1.32 с (3H, CH₃), 1.35-1.48 м и 1.84-1.97 м (2H, CH₂), 2.60 с (3H, CH₃), 2.61 д и 2.88 д (2H, J=15.7, CH₂), 7.06-7.12 м (1H, Ar), 7.18-7.30 м (2H, Ar), 8.05-8.10 м (1H, Ar), 12.32 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃), 17.6 (CH₂), 24.2 (CH₃), 35.5, 39.7 (CH₂), 41.0 (CH₂), 117.2, 124.6 (CH), 125.4, 126.1 (CH), 127.6 (CH), 130.4 (CH), 136.8, 144.5, 159.9, 174.8. Найдено, %: С 67.29; Н 6.46; S 11.01. C₁₆H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 67.10; Н 6.33; S 11.20.

2-(Аллилтио)-5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (6). Выход 2.6 г (79%), т.пл. 203-204 °С, R_f 0.70 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590; 1600 (C=C аром.), 1637 (C=O), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.08-1.30 м (2H, CH₂), 1.32 с (3H, CH₃), 1.36-1.47 м и 1.83-1.96 м (2H, CH₂), 2.61 д и 2.88 д (2H, J=15.7, CH₂), 3.90 д (2H, J=6.9, CH₂), 5.13 дд (1H, J=10.0, 1.5, =CH₂), 5.33 дд (1H, J=17.0, 1.5, =CH₂), 6.01 ддт (1H, J=17.0, 10.0, 1.5, =CH), 7.06-7.12 м (1H, Ar), 7.18-7.29 м (2H, Ar) 8.01-8.06 м (1H, Ar), 12.31 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 32.3 (CH₂), 36.0 (C*), 40.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 117.5 (CH₂), 120.6, 125.0 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 129.4 (CH), 132.0, 133.0 (CH), 136.6, 153.2, 157.4, 161.9. Найдено, %: С 69.75; Н 6.96; S 9.99. C₁₉H₂₂N₂OS. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.79; S 9.82.

2-(Бензилтио)-5-метил-5-пропил-5, 6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (7). Выход 3.3 г (87%), т.пл. 200-202 °С, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1558; 1604 (C=C аром.), 1633 (C=O), 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.83 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.12-1.31 м (2H, CH₂), 1.33 с. (3H, CH₃), 1.37-1.49 м и 1.85-1.97 м (2H, CH₂), 2.63 д и 2.90 д (2H, J=15.7, CH₂), 4.49 д и 4.52 д (2H, J=13.4, CH₂), 7.08-7.13 м (1H, Ar), 7.18-7.31 м (5H, Ar), 7.39-7.44 м (2H, Ar), 8.07-8.11 м (1H, Ar), 12.34 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 33.8 (CH₂), 36.0, 40.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 120.7, 125.0 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 127.1(CH), 128.0 (2CH), 128.5 (2CH), 129.5 (CH),

132.0, 136.6, 136.7, 153.2, 157.8, 161.9. Найдено, %: С 73.55; Н 6.27; S 8.71. $C_{23}H_{24}N_2OS$. Вычислено, %: С 73.37; Н 6.42; S 8.52.

6-Метил-6-пропил-9, 10-дигидро-5H-бензо[h]тиазоло[2,3-b]хиназолин-7(6H)-он (8). Смесь 2.86 г (0.01 моль) 2-тиоксохиназолина **4**, 1.12 г (0.02 моля) КОН и 40 мл этанола кипятили в реакционной колбе с обратным холодильником до растворения хиназолина, прибавляли 2.0 г (0.01 моля) дибромэтана и продолжали кипятить еще 20 ч. По окончании кипячения к смеси прибавляли 20 мл воды, осадок отфильтровывали, промывают водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.5 г (80%) тиазолосоединения **8**, т.пл. 180 °С, R_f 0.43 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1604 (C=C аром.), 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H : 0.83 т (3H, J=7.2, CH_3), 1.08-1.28 м (2H, CH_2), 1.33 с (3H, CH_3), 1.36-1.48 м и 1.82-1.94 м (2H, CH_2), 2.63 д и 2.89 д (2H, J=15.7, CH_2), 3.52 т (2H, J=7.7, CH_2), 4.40 т (2H, J=7.7, CH_2), 7.08-7.12 м (1H, Ar), 7.19-7.30 м (2H, Ar), 7.98-8.03 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH_3), 17.6 (CH_2), 24.7 (CH_3), 25.6 (CH_2), 36.1, 40.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 48.5 (CH_2), 119.8, 125.2 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.6 (CH), 131.4, 136.4, 153.8, 159.5, 161.5. Найдено, %: С 69.03; Н 6.60; S 10.00. $C_{18}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: С 69.20; Н 6.45; S 10.26.

6-Метил-6-пропил-5,6,10,11-тетрагидробензо[h][1,3]тиазино[2,3-b]хиназолин-7(9H)-он (9). Аналогично из 2.86 г (0.01 моль) 2-тиоксохиназолина **4**, 1.12 г (0.02 моля) КОН 1.6 г (0.01 моля) 1-хлор-3-бромпропана и 40 мл этанола получили 2.9 г (выход 89%) тиазиносоединения **9**, т.пл. 181-183 °С, R_f 0.52 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C аром.), 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH_3), 1.08-1.28 м (2H, CH_2), 1.33 с (3H, CH_3), 1.35-1.48 м и 1.83-1.95 м (2H, CH_2), 2.23-2.33 м (2H, CH_2), 2.63 д и 2.90 д (2H, J=15.7, CH_2), 3.18-3.23 м (2H, CH_2), 3.98-4.03 м (2H, CH_2), 7.07-7.12 м (1H, Ar), 7.18-7.30 м (2H, Ar), 7.99-8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH_3), 17.6 (CH_2), 22.4 (CH_2), 24.7 (CH_3), 26.8 (CH_2), 36.3, 40.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 40.9 (CH_2), 119.3, 125.1 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.5 (CH), 131.3, 136.5, 151.8, 156.0. Найдено, %: С 69.74; Н 6.96; S 9.66. $C_{19}H_{22}N_2OS$. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.79; S 9.82.

Этил 3-метил-1-((феноксикарбонил)амино)-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (10). Смесь 20 г (0.07 моля) аминоэфира **2**, 11.0 г (0.07 моля) фенилхлорформиата и 70 мл абсолютного бензола кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из 80% этанола. Выход 26.6 г (97%) карбамата **10**. т.пл. 135-136 °С, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1590, 1627 (C=C аром); 1687 (C=O); 1752 (C=O карбамат); 3239 (NH). Спектр ЯМР 1H : 0.86 т (3H, J=7.2, CH_3),

1.16 с (3H, CH₃), 1.20-1.40 м (2H, CH₂), 1.35 т (3H, J=7.1, CH₃), 1.44-1.62 м (2H, CH₂), 2.66 д и 2.90 д (2H, J=15.4, CH₂), 4.24 к (2H, J=7.1, CH₂), 7.04-7.28 м (6H, Ar), 7.30-7.39 м (2H, Ar), 7.39-7.47 м (1H, Ar), 9.13 шир. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 13.9 (CH₃), 14.4 (CH₃), 17.2 (CH₂), 23.7 (CH₃), 37.4, 39.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 59.5 (CH₂), 121.2 (2CH, C*), 123.7 (CH), 124.3 (CH), 126.0 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.4, 128.5 (2CH), 132.4, 135.0, 150.8, 152.2, 166.6. Найдено, %: С 73.42; Н 6.78; N 3.69. С₂₄H₂₇NO₄. Вычислено, %: С 73.26; Н 6.92; N 3.56.

3-Замещённые 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы (11-16) (общая методика). Смесь 3.94 г (0.01 моля) карбамата **10**, 0.01 моля первичного амина и 20 мл абс. этанола кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. К реакционной смеси прибавляли раствор 1.1 г (0.02 моля) КОН в 10 мл воде и продолжали кипячение ещё 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и подкисляли 18% HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из *n*-бутанола.

5-Метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (11). Выход 2.6 г (98%), т.пл. 318-320 °C, R_f 0.78 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1561; 1610 (C=C аром.), 1697 (4-C=O), 1709 (2-C=O), 3160 (NH). Спектр ЯМР ¹H: 0.80 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.05-1.25 м (2H, CH₂), 1.27 с (3H, CH₃), 1.30-1.43 м и 1.72-1.83 м (2H, CH₂), 2.58 д и 2.83 д (2H, J=15.5, CH₂), 7.11-7.16 м (1H, Ar), 7.21-7.34 м (2H, Ar), 7.81-7.87 м (1H, Ar), 10.69 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 35.3, 40.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 112.4, 123.8 (CH), 126.1 (CH), 126.3, 127.6 (CH), 130.0 (CH), 136.8, 143.8, 151.1, 163.2. Найдено, %: С 71.27; Н 6.90; N 10.18. С₁₆H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 71.09; Н 6.71; N 10.36.

3,5-Диметил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (12). Выход 2.6 г (92%), т.пл. 177-179 °C, R_f 0.79 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1566; 1619 (C=C аром.), 1639 (4-C=P), 1702 (2-C=O), 3188 (NH). Спектр ЯМР ¹H: 0.80 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.05-1.25 м (2H, CH₂), 1.28 с (3H, CH₃), 1.32-1.44 м и 1.72-1.85 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.85 д (2H, J=15.5, CH₂), 3.22 с (3H, CH₃), 7.11-7.18 м (1H, Ar), 7.22-7.35 м (2H, Ar), 7.83-7.89 м (1H, Ar), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 26.3 (CH₃), 35.5, 40.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 112.7, 123.7 (CH), 126.1, 126.2 (CH), 127.5 (CH), 130.0 (CH), 136.7, 142.2, 151.1, 162.0. Найдено, %: С 71.65; Н 7.26; N 9.68. С₁₇H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 71.81; Н 7.09; N 9.85.

3-Этил-5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (13). Выход 2.3 г (77%), т.пл. 160-162 °C, R_f 0.45 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1567; 1615 (C=C аром.), 1640 (4-C=O),

1704 (2-C=O), 3190 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.81 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.04-1.24 м (2H, CH₂), 1.20 т (3H, J=7.0, CH₃), 1.27 с (3H, CH₃), 1.30-1.43 м и 1.74-1.86 м (2H, CH₂), 2.58 д и 2.85 д (2H, J=15.5, CH₂), 3.90 к (2H, J=7.0, CH₂), 7.11-7.17 м (1H, Ar), 7.21-7.35 м (2H, Ar), 7.82-7.89 м (1H, Ar), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 12.7 (CH₃), 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.7 (CH₃), 34.4 (CH₂), 35.6, 40.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 111.9, 123.7 (CH), 126.11, 126.12 (CH), 127.6 (CH), 130.0 (CH), 136.7, 142.2, 150.8, 161.5. Найдено, С 72.58; Н 7.60; N 9.55. C₁₈H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 72.46; Н 7.43; N 9.39.

5-Метил-3,5-дипропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*, 3*H*)-дион(14). Выход 2.35 г (76%), т.пл. 130-132 °С, R_f 0.56 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1567; 1615 (C=C аром.), 1644 (4-C=O), 1698 (2-C=O), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.81 т (3H, J=7.2, CH₃), 0.97 т (3H, J=7.4, CH₃), 1.02-1.25 м (2H, CH₂), 1.26 с (3H, CH₃), 1.29-1.42 м и 1.76-1.89 м (2H, CH₂), 1.55-1.69 м (2H, CH₂), 2.57 д и 2.86 д (2H, J=15.6, CH₂), 3.75-3.83 м (2H, CH₂), 7.12-7.17 м (1H, Ar), 7.21-7.34 м (2H, Ar), 7.82-7.89 м (1H, Ar), 10.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 11.0 (CH₃), 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 20.5 (CH₂), 24.7 (CH₃), 39.6, 40.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 111.8, 123.7 (CH), 126.1, 126.1 (CH), 127.6 (CH), 130.0 (CH), 136.7, 142.2, 150.9, 161.7. Найдено, %: С 73.22; Н 7.89; N 8.86. C₁₉H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 73.05; Н 7.74; N 8.97.

3-Бензил-5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4 (1*H*,3*H*)-дион (15). Выход 3.3 г (92%), т.пл. 162-163 °С, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1568; 1621 (C=C аром.), 1643 (4-C=O), 1654 (2-C=O), 3120-3226 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.8 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.03-1.26 м (2H, CH₂), 1.28 с (3H, CH₃), 1.31-1.44 м и 1.77-1.90 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.87 д (2H, J=15.5, CH₂), 5.04 с (2H, CH₂), 7.14-7.41 м (8H, Ar), 7.84-7.90 м (1H, Ar), 11.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.7 (CH₃), 35.7, 40.1 (CH₂), 41.4 (CH₂), 42.5 (CH₂), 111.8, 123.8 (CH), 126.0, 126.1 (CH), 126.5 (CH), 127.56 (2CH), 127.59 (CH), 127.9 (2CH), 130.1 (CH), 136.8, 137.3, 142.5, 151.0, 161.7. Найдено, %: С 76.47; Н 6.88; N 7.60. C₂₃H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 76.64; Н 6.71; N 7.77.

5-Метил-3-фенетил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4 (1*H*,3*H*)-дион (16). Выход 3.3 г (88%), т.пл. 205-207 °С, R_f 0.58 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1567; 1619 (C=C аром.), 1646 (4-C=O), 1700 (2-C=O), 3100-3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.03-1.24 м (2H, CH₂), 1.28 с (3H, CH₃), 1.32-1.44 м и 1.76-1.88 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.86 д (2H, J=15.5, CH₂), 2.84-2.89 м (2H, CH₂), 4.00-4.08 м (2H, CH₂), 7.11-7.19 м (2H, Ar), 7.22-7.37 м (6H, Ar), 7.85-7.90 м (1H, Ar), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃),

17.7 (CH₂), 24.7 (CH₃), 33.3 (CH₂), 35.6, 40.2 (CH₂), 40.8 (CH₂), 41.5 (CH₂), 111.8, 123.7 (CH), 125.6 (CH), 126.0, 126.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (2CH), 128.3 (2CH), 130.0 (CH), 136.7, 138.4, 142.3, 150.8, 161.6. Найдено, %: C 77.12; H 7.16; N 7.66. C₂₄H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 76.98; H 7.00; N 7.48.

էթիլ 1-ԱՄԻՆՈ-3-ՄԵԹԻԼ-3-ՊՐՈՊԻԼ-3,4-ԴԻՀԻԴՐՈՆԱՎԹԱԼԵՆ-2-ԿԱՐԲՈՔՍԻԼԱՏԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Վ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ, Ա. Շ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Դ. Գ. ԱԼԱՀՎԵՐԴԻԵՎԱ, Ա. Ս. ԲԱԶԴԱՍԱՐՅԱՆ, Մ. ՅՈՒ. ԴԱՆԴՅԱՆ

էթիլ 2-ցիան-3-մեթիլհեքս-2-ենոատը, բենզիլմագնիզիումի քլորիդի հետ փոխազդելով, սինթեզվել է էթիլ 3-բենզիլ-2-ցիանո-3-մեթիլհեքսանոատ, որը խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում ցիկլացվել է էթիլ 1-ամինո-3-մեթիլ-3-պրոպիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոքսիլատի (ամինոէսթեր): Ամինոէսթերի և բենզոիլիդթիոցիանատի փոխազդեցությունը և առաջացած թիոմիզանյութի ցիկլացումը հանգեցրել են 5-մեթիլ-5-պրոպիլ-2-թիոքսո-2,3,5,6-տետրահիդրո-բենզո[հ]քինազոլին-4(1H)-ոնի (թիոքսոբենզոքինազոլին) ստացման: Թիոքսո-բենզոքինազոլինի մոնոհալոգենիդներով, 1,2-դիբրոմէթանով և 1-բրոմ-3-քլորոպրոպանով ակիլացման արդյունքում սինթեզվել են համապատասխանաբար 2-սուլֆանիլ տեղակալված 5-մեթիլ-5-պրոպիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]քինազոլին-4(3H)-ոններ, 6-մեթիլ-6-պրոպիլ-9,10-դիհիդրո-5H-բենզո[հ]թիազոլո[2,3-b]քինազոլին-7(6H)-ոն և 6-մեթիլ-6-պրոպիլ-5,6,10, 11-տետրահիդրոբենզո[հ] [1,3] թիազոլինո[2,3-b]քինազոլին-7(9H)-ոն: Էթիլ 3-մեթիլ-1-((ֆենօքսիկարբոնիլ)ամինո)-3-պրոպիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոքսիլատը (կարբամատ) սինթեզվել է ամինոէսթերի կոնդենսումով ֆենիլքլորֆորմիատի հետ: Կարբամատի և ամոնիակի կամ տարբեր կառուցվածքի առաջնային ամինների փոխազդեցությամբ արդյունքում ստացվել են 5-մեթիլ-5-պրոպիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]քինազոլին-2,4(1H,3H)-դիոններ:

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF ETHYL 1-AMINO-3-METHYL-3-PROPYL-3,4-DIHYDRONAPHTHALENE-2-CARBOXYLATE

I. MARKOSYAN, S. W. DILANYAN, A. SH. HOVHANNISYAN, D. G. ALAHVERDIEVA, A. S. BAGHDASARYAN, M. YU. DANGHYAN

Scientific and technological center of organic and pharmaceutical chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia.
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan Ave. 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

By reacting ethyl 2-cyano-3-methylhex-2-enoate with benzyl magnesium chloride ethyl 3-benzyl-2-cyano-3-methylhexanoate was synthesized, which was cyclized in

concentrated sulfuric acid to ethyl 1-amino-3-methyl-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (amino ester). By reacting the amino ester with benzoylisothiocyanate followed by cyclization of the resulting thiourea, 5-methyl-5-propyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-4(1*H*)-one (thioxobenzoquinazoline) was synthesized. As a result of alkylation of thioxobenzoquinazoline with monohalides, 1,2-dibromoethane and 1-bromo-3-chloropropane, 2-sulfanylbstituted 5-methyl-5-propyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ones, 6-methyl-6-propyl-9,10-dihydro-5*H*-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-7(6*H*)-one and 6-methyl-6-propyl-5,6,10,11-tetrahydrobenzo[*h*][1,3]-thiazino[2,3-*b*]quinazolin-7(9*H*)-one were synthesized, respectively. By condensation of amino ester with phenylchloroformate, ethyl 3-methyl-1-((phenoxycarbonyl)amino)-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate was synthesized, by condensation of which with ammonia or primary amines of various structures, 5-methyl-5-propyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. – 10-Dimethylamino Derivatives of Benzo[*h*]quinoline and Benzo[*h*]quinazolines: Fluorescent Proton Sponge Analogues with Opposed *peri*-NMe₂-N= Groups. How to Distinguish between Proton Sponges and Pseudo-Proton Sponges. // J. Org. Chem., 2016, v. 81 (3), p.p. 5574–5587. Doi 10.1021/acs.joc.6b00917
- [2] Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharskii A.F. – Tandem Synthesis of 10-Dimethylaminobenzo[*h*]quinazolines from 2-Ketimino-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes via Nucleophilic Replacement of the Unactivated Aromatic NMe₂ Group // Org. Lett., 2016, v. 18 (12), p.p. 2872–2875. Doi 10.1039/C6RA03323G
- [3] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. – Recyclable task-specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄: Microwave-assisted, efficient one-pot, two-step tandem synthesis of fused thiazolo[2,3-*b*]quinazolinone and thiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivatives // Res. Chem. Intermed., 2016, v.42, Issue 4, p.p. 3863–3873. Doi 10.1007/s11164-015-2249-1
- [4] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. – A new route towards dithienoquinazoline and benzo[*f*]thieno[3,2-*h*]quinazoline systems using Pd-catalyzed intramolecular cyclization under microwave irradiation // ARKIVOC 2016, (iv), p.p. 204–216. Doi 10.3998/ark.5550190.p009.623
- [5] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. – Synthesis of polybenzoquinazolines via an intramolecular dehydration of photocyclization // Tetrahedron, 2016, v. 72, Issue 33, p.p. 5037–5046. Doi 10.1016/j.tet.2016.04.080
- [6] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. – Synthesis of 4-phenyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolines and their evaluation as growth inhibitors of carcinoma cells // RSC Advances, 2016, v. 22 (6), p.p. 18607–18618. Doi 10.1039/C5RA24429C
- [7] Wu. L., Zh. Ch. – Synthesis and antitumor activity evaluation of novel substituted 5*H*-benzo[*i*][1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*]quinazoline-6,7-diones // RSC Advances, 2016, v. 34 (6), p.p. 28755–28562. Doi 10.1039/C6RA03323G

- [8] Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. – Virtual Screening for Potential Inhibitors of NS₃ Protein of Zika Virus // *Genomics Inform*, 2016, v. 14 (3), p.p. 104–111. Doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
- [9] Gomha S.M., Abbas E.M. H., Farghaly T. – Antimicrobial Activity of Novel Tetra- and Penta-azaheterocyclic Ring Systems // *J. Het. Chem*, 2017, v. 54, p.p. 610–617. Doi 10.1002/jhet.2632
- [10] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. – *p*-TSA-promoted syntheses of 5H-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline and indeno[1,2-*d*] thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine analogs: molecular modeling and in vitro antitumor activity against hepatocellular carcinoma // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017, v. 11, p.p. 1623–1642. Doi 10.2147/DDDT.S136692
- [11] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. - Synthesis and antimicrobial evaluation of some tricyclic substituted benzo[*h*]quinazolines, benzo[*h*]quinolines and naphthaleno[*d*]thiazoles // *J. Adv. Pharm. Res.* 2017, v. 1 (4), p.p. 216–227. Doi 10.21608/aprh.2017.4043
- [12] Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U. Raj. V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B, Nath S, Prakash A, Saha S. – 5H-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolines ameliorate NDEA-induced hepatocellular carcinogenesis in rats through IL-6 downregulation along with oxidative and metabolic stress reduction // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.p. 2981–2995. Doi 10.2147/DDDT.S143075
- [13] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. – Synthesis of acynaphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines // *Arkivoc*, 2018, p.p. 248–265. Doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [14] Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. – Green Chemistry Preparation of thiochromeno[4,3-*b*]pyran and benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline Derivatives using HSBM Technique over ZnAl₂O₄ Nano-Powders // *Comb. Chem. High Throughput Screening*. 2019, v. 22, Issue 6, p.p. 422–427. Doi 10.2174/1386207322666190617164617
- [15] Malinowski Z., Fornal E., Warpas, M. Nowak A. - Synthesis of benzoquinoline derivatives from formyl naphthylamines via Friedländer annulation under metal-free conditions // *Monats für Chemie*, 2018, Volume 149, Issue 11, p.p. 1999–2011. Doi 10.1007/s00706-018-2268-x
- [16] Wu L., Liu Y., Li Y. – Synthesis of Spirooxindole-*O*-Naphthoquinone-Tetrazolo[1,5-*a*]Pyrimidine Hybrids as Potential Anticancer Agents // *Molecules* 2018, 23(9), 2330. Doi:10.3390/molecules23092330
- [17] Ramadan A., Kamel G., Awad N.E., Shokry A.A., Faye H.M. - The pharmacological effect of apricot seeds extracts and amygdalin in experimentally induced liver damage and hepatocellular carcinoma // *J Herbmed Pharmacol.* 2020, v. 9(4), p.p. 400–407. Doi 10.34172/jhp.2020.50.
- [18] Gauni B., Mehariya K., Shah A., Duggirala S.M – Tetralone scaffolds and their potential therapeutic applications // *Lett. Drug Des. & Disc.*, 2021, v. 18(3), p.p. 222–238. doi.org/10.2174/1570180817999201013165656
- [19] Bora D., Kaushal A., Shankaraiah N. – Anticancer potential of spirocompounds in medicinal chemistry: A pentennial expedition // *Europ. J Med. Chem.*, 2021, v. 215(5), p.p. 113263. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113263.
- [20] Luan M.Z., Zhang X.F., Yang Y., Meng Q.G., Hou G.G. – Anti-inflammatory activity of fluorine-substituted benzo[*h*]quinazoline-2-amine derivatives as NF- κ B inhibitors // *Bioorganic Chem.*, 2023, 106360. Doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106360.

- [21] Constantine V., Milyutin N., Komogortsev A., Lichitsky B.V., Minyaev M.E., Melekhina V.G. – Synthesis of substituted 8H-benzo[h]pyrano[2,3-f]quinazolin-8-ones via photochemical 6 π -electrocyclization of pyrimidines containing an allomaltol fragment // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2023, 19, p.p.778–788. <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.58>.
- [22] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A. – Synthesis and antibacterial properties of benzo[h]quinazolines on the base of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*. 2016, 2(27), p.p. 3–7.
- [23] Markosyan A.I., Dilanyan S.V., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S. – Synthesis and some conversions of 1-amino-3-methyl-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*. 2016, 27(2), p.p. 23–27.
- [24] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A. – Synthesis and antibacterial activity of derivatives of carboxylic acids dihydrobenzo[h]quinoxaline series // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*. 2018, 30(2), p.p. 35–38.
- [25] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. – Синтез и превращения (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамата. *Хим. ж. Армении*. 2018, т. 71, № 1–2, с. 204–214.
- [26]. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С. – Некоторые превращения 5, 5-диметил-2-(хлорметил)-5, 6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она // *ЖОрХ*. 2018, 54 (4), с. 604–611. Doi 10.1134/S1070428018040152
- [27]. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Мурадян Р.Е. – Синтез и биологические свойства производных бензо[h]хиназолин-2-карбоновой кислоты // *Хим. ж. Армении*. 2019, т. 72, № 1-2, с. 123–133.
- [28]. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А. – Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронафталина и дигидробензохиназолина // *Хим.-фарм. ж.*, 2019, т. 53, № 1, с. 17–24. Doi 10.30906/0023-1134-2019-53-1-17-23

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИЙ 3-АЛЛИЛ- И 3-МЕТАЛЛИЛ-5,5-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСО-2,3,5,6-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-4(1H)-ОНОВ С АМИНОСОЕДИНЕНИЯМИ

А.И. МАРКОСЯН, А.С. АЙВАЗЯН, С.А. ГАБРИЕЛЯН

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

Поступило 20.12.2024

Изучены взаимодействия 3-аллил- и 3-металлил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-онов с азотсодержащими соединениями. Выявлено, что реакции указанных тиоксобензохиназолинов с избытком гидразин гидрата протекают нормально - с образованием 2-гидразинил-5,5-диметил-3-аллил(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Аналогичные реакции с 2-этаноламином и 3-пропаноламином протекали аномально - с образованием 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она соответственно. Взаимодействие указанных тиоксобензохиназолинов с бензиламином, играющим роль катализатора, приводило к внутримолекулярной циклизации исходных тиоксосоединений с образованием 6,6,10-триметил-9,10-дигидро-5H-бензо[h]тиазоло[2,3-b]хиназолин-7(6H)-она и 6,6,10,10-тетраметил-9,10-дигидро-5H-бензо[h]тиазоло[2,3-b]хиназолин-7(6H)-она соответственно.

Библ. ссылок 22, схем. 3.

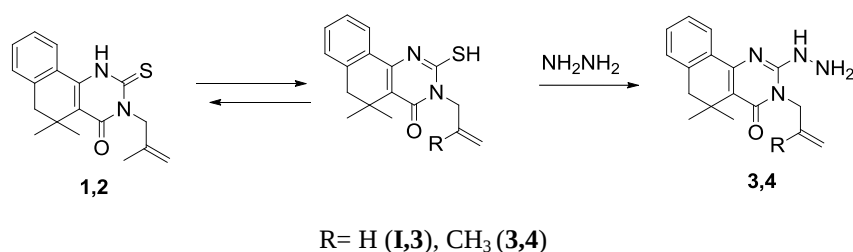
Ключевые слова: закономерности, аномальное, гидразинопроизводные, циклизация, расщепление, аминоканолы.

Литературные данные показывают, что производные бензо[h]хиназолина проявляют противоопухолевую, антибактериальную, противо-

грибковую, противовирусную, психотропную и другие полезные свойства. [1-9]. Ранее проведенные нами исследования в области 2-тиоксо 5,5-дизамещенных бензо[*h*]хиназолинов и 2-тиоксобензо[*h*]хиназолинов спироциклического строения показали, что указанные соединения, содержащие в третьем положении различные заместители (кроме аллила и метиллила) при взаимодействии с гидразином и аминсоединениями образуют соответствующие 2-гидразино- и 2-аминозамещенные производные бензо[*h*]хиназолинов [10-19].

В представленной работе приводятся данные о некоторых превращениях 3-аллил- и 3-метиллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-онов взаимодействием с азотсодержащими соединениями. Реакции 3-аллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (**1**) и 3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (**2**) в избытке гидразина завершались в течение 4 часов с образованием 2-гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она (**12**) с выходами 77% и 88% соответственно (схема 1).

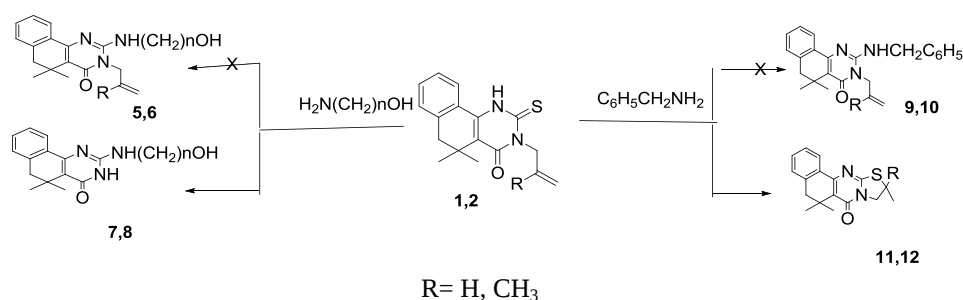
Схема 1



Тиоксобензохиназолины **1,2** были поставлены по взаимодействию с 2-этанол амином и 3-пропанол амином при температуре кипения последних, однако вместо ожидаемых 2-(2-гидроксиэтил)амино- и 2-(2-гидроксипропил)аминосоединений **5,6** были получены продукты отщепления аллильной и метиллильной групп - 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (**7**) и 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (**8**). Соединение **7** нами ранее было получено конденсацией 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она с 2-этанол амином [20]. С целью синтеза 2-бензиламино-3-аллил(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов **9,10** соединения **1,2** ввели в реакцию с избытком бензиламина при температуре кипения последнего, однако вместо ожидаемых 2-бензиламинсоединений **9,10** были получены продукты внутримолекулярной циклизации исходных тиоксобензохиназолинов - 6,6,10-триметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (**11**) и 6,6,10,10-тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (**12**). Пос-

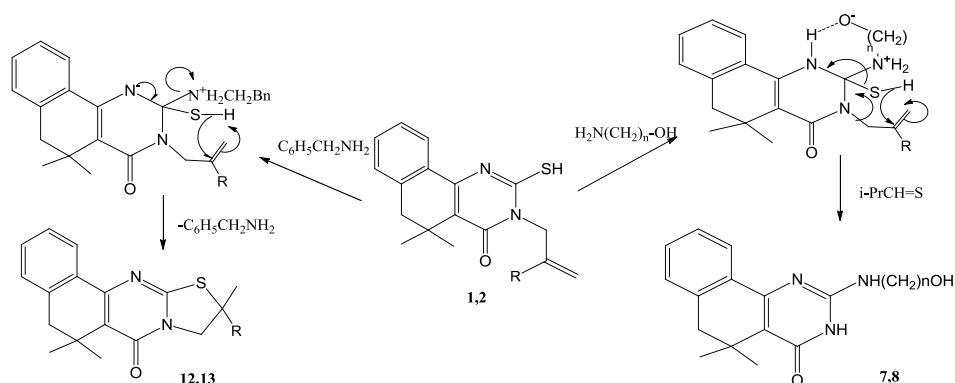
кольку в конечных продуктах **11,12** бензильная группа отсутствует, можно предположить, что в последних случаях бензиламин играет роль катализатора (схема 2). Исходя из вышеизложенного следует, что формально происходит внутримолекулярное присоединение тиокси-группы к двойной связи подобно правилу Марковникова (водород присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода)

Схема 2



Первой общей стадией всех превращений, очевидно, является присоединение амина по связи C=N тиольного таутомера соединений **1,2**. Дальнейшая судьба аддукта определяется природой заместителя у атома азота. Для гидразина это замещение тиольной группы, для аддукта с бензиламином с наиболее основным атомом азота N1 это внутримолекулярная циклизация с последующим отщеплением бензиламина, выступающего как катализатор, а для аддуктов с алканоламинами, в которых возможен перенос протона от гидроксильного атома азота N1, реализуется перестройка с последующим разрывом связей C-S и C-N1 и отщеплением тиюизобутиральдегида или продуктов его распада, и, после таутомеризации, образованием продуктов **7,8** (схема 3).

Схема 3



Таким образом, изучено взаимодействие 3-аллил(металлил)-бензо[*h*]хиназолинов с гидразин гидратом, 2-этаноламином и 3-пропаноламином. В первом случае происходит образование 2-гидразинопроизводного с сохранением аллильной или метилаллильной группировки, в то время, как реакция с аминокананолами происходит аномально, с расщеплением указанных групп. Реакция тиоксохиназолинов с бензиламином также протекает аномально - вместо образования 2-бензильного производного происходит циклизация согласно правилу Марковникова. Среди синтезированных соединений выявлены отдельные производные с выраженным антибактериальным действием, близким к активности препарата сравнения – фуразолидону, что указывает на целесообразность продолжения поиска в данном ряду [21,22].

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6 /CCl $_4$ 1/3) и ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6 /CCl $_4$ 1/3) зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты – ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках «SilufolR», проявитель – пары йода.

3-Аллил-2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (3). Смесь 4.48 г (15 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** [21] и 15 г (30 ммоль) гидразин гидрата кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли 30 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из 70% этанола. Выход 3.4 г (77%), т. пл. 166-168 °С, R_f 0.64 (хлороформ-метанол, 1:10). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1604 (C = C аром.), 1640 (C = O), 3100-3320 (NH, NH $_2$). Спектр ЯМР ^1H : 1.30 с (6H, 5-Me $_2$), 2.71 с, (2H, 6-CH $_2$), 4.25 ш, (2H, NH $_2$), 4.56 дт, (2H, J=5.4, 1.5, =CH $_2$), 5.13 ддт, (1H, J=10.2, 1.6, 1.5, =CH $_2$), 5.21 ддт, (1H, J=17.2, 1.6, 1.5, =CH $_2$), 5.82 ддт, (1H, J=17.2, 10.2, 5.4, =CH), 7.08-7.13 м, (1H, аром.), 7.19-7.23 м, (2H, аром.), 7.95 ш, (1H, NH), 8.11-8.18 м, (1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C : 26.1 (5-Me $_2$), 32.7 (5-C), 40.9 (6-CH $_2$), 44.8 (NCH $_2$), 114.3, 116.4 (=CH $_2$), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 127 (CH), 128.9 (CH), 131.6 (=CH), 132.5, 136.5, 151.6, 153.6, 160.3. Найдено, %: C 68.97; H 6.90; N 18.71. C $_{17}$ H $_2$ O $_4$ N $_4$ O. Вычислено, %: C 68.89; H 6.80; N 18.90.

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (4). Аналогично из 9.4 г (30 ммоль) 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (**2**) [22] и 50 мл гидразин гидрата получили 8.2 г (88%) соединения **2**, т. пл. 214-216 °С, R_f 0.51 (метанол-бензол, 1:1). ИК спектр, ν ,

см⁻¹: 1604 (C = C, аром.), 1631 (C = N), 1663 (C = O), 3150-3330 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.30 с, (6H, 5-Me₂), 1.76-1.78 м (3H, CH₃), 2.72 с (2H, 6-CH₂), 4.21 ш.с (2H, NH₂), 4.47-4.51 м (1H, =CH₂), 4.76-4.79 м (1H, =CH₂), 7.08-7.13 м (1H, аром.), 7.20-7.29 м (2H, аром.), 7.8 ш.с (1H, NH), 8.11-8.17 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.8 (CH₃), 26.1 (5-Me₂), 32.7 (5-C), 43.7 (NCH₂), 44.7 (6-CH₂), 109.3 (=CH₂), 114.3, 125.0 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.5, 138.8, 151.6, 153.9, 160.3 (CO). Найдено, %: C 69.79; H 7.02; N 18.21. C₁₈H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.05.

2-(2-Гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (7).

Способ а. Смесь 4.48 г (15 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** и 20.4 г (30 ммоль) аминокэтанола кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч, охлаждали, добавляли 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 60% этанола. Выход 2.0 г (47%), т. пл. 170-172 °C, R_f 0.68 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C = C аром.), 1640 (C = O), 3100-3400 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H: 1.28 с, (6H, 5-Me₂), 2.66 с, (2H, 6-CH₂), 3.49 дт, (2H, J=5.3, 5.0, NHCH₂CH₂OH), 3.62 т, (2H, J=5.0, NHCH₂CH₂OH), 4.64 ш, (1H, OH); 6.21 уш.т, (1H, J=5.3, NHCH₂), 7.03-7.08 м, (1H, аром.), 7.16-7.23 м, (2H, аром.), 7.99-8.04 м, (1H, аром.), 10.38 ш, (1H, 3-NH). Спектр ЯМР ¹³C: 26.4 (5-Me₂), 32.9 (5-C), 42.8 (6-CH₂), 44.9 (NCH₂), 60.1 (OCH₂), 114.9; 125.2 (CH), 125.7 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 133.0, 136.6, 152.6, 154.2, 162.1. Найдено, %: C 67.19; H 6.55; N 14.89. C₁₆H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 67.35; H 6.71; N 14.73.

Способ б. Смесь 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[h]хиназолина **2** и 15 мл аминокэтанола кипятили в течение 20 ч и добавляли 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 60% этанола. Выход 1.5 г (44%). Температуры плавления, ИК-спектры, ЯМР ¹H, и ЯМР ¹³C спектры соединения **7**, полученные обоими способами идентичны.

2-(3-Гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (8).

Способ а. Смесь 4.48 г (15 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** и 22.5 г (30 ммоль) 3-аминопропанола кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч, охлаждали, добавлял 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 60% этанола. Выход 1.5 г (33%) соединения **8**, т. пл. 82-83 °C, R_f 0.46 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1589 (C = C аром.), 1637 (C = O), 3150-3400 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H: 1.28 с, (6H, 5-Me₂), 1.70-1.80 м, (2H, CH₂), 2.66 с, (2H, 6-CH₂), 3.47-3.57 м, (4H, NCH₂ и OCH₂), 4.30 ш, (1H, OH),

6.04 уш.т, (1H, J=5.6, NHCH_2), 7.03-7.10 м, (1H, аром.), 7.16-7.23 м, (2H, аром.), 7.99-8.05 м, (1H, аром.), 10.37 ш, (1H, 3-NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 26.3 (5- Me_2); 31.8 (CH_2), 32.8 (5-C), 37.2 (6- CH_2), 44.9 (NCH_2), 58.3 (OCH_2), 114.7, 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 133.0, 136.5, 152.5, 154.1, 162.0. Найдено, %: C 68.40; H 6.89; N 14.18. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

Способ б. Аналогично из 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **2** и 15 мл аминопропанола получили 1.6 г (54%) соединение **8**. Температуры плавления, ИК-спектры, ЯМР ^1H , и ЯМР ^{13}C спектры соединения **8**, полученные обоими способами идентичны.

6,6,10-Триметил-9,10-дигидро-5H-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6H)-он (11). Смесь 2.0 г (6.7 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** и 21.4 г (20 ммоль) бензиламина кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. После отгонки избытка бензиламина остаток перекристаллизовывали из 75% этанола. Получили 1.2 г (60%) соединения **11** т. пл. 204-206 °C, R_f 0.79 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1603 (C = C аром.), 1648 (C = O). Спектр ЯМР ^1H : 1.32 с, (3H, 6- CH_3), 1.34 с, (3H, 6- CH_3), 1.58 д, (3H, J=6.4, 10- CH_3), 2.74 с, (2H, 5- CH_2), 4.00-4. м, 16 (2H, 10-CH, 9-CHa), 4.47 дд, (1H, J=11.8, 6.6, 9-CHb), 7.08-7.16 м, (1H, аром.), 7.19-7.32 м, (2H, аром.), 7.97-8. м, 05 (1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C : 20.5 (10- Me), 25.6 (6- Me_2), 32.9 (6-C), 37.6 (10-CH), 44.2 (5- CH_2), 55.0 (9- CH_2), 120.7, 125.2 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 129.5 (CH), 131.4, 136.0, 153.3, 159.4, 161.1. Найдено, %: C 68.20; H 6.25; N 9.53; S 10.91. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 68.42; H 6.08; N 9.39; S 10.75.

6,6,10,10-Тетраметил-9,10-дигидро-5H-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6H)-он (12). Аналогично из 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **2** и 15 мл бензиламина получили 2.2 г (71%), т. пл. 178-180 °C, R_f 0.75 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1602 (C = C, аром.), 1638 (C = O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 с (6H, 5- Me_2), 1.69 с (6H, (CH_3)₂), 2.75 с (2H, 6- CH_2), 4.18 с (2H, NCH_2), 7.10-7.15 м (1H, аром.), 7.20-7.32 м (2H, аром.), 7.99-8.04 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.6 (5- Me_2), 28.3 (CH_3)₂, 32.9 (5-C), 44.1 (6- CH_2), 49.6 (NCH_2), 60.3 (C), 120.8, 125.2 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 129.5 (CH), 131.4, 136.0, 153.2, 159.4, 161.1 (CO). Найдено, %: C 69.33; H 6.30; N 8.81; S 10.33. M^+ 314.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 69.20; H 6.45; N 8.97; S 10.26.

3-ԱԼԻԼ-ԵՎ 3-ՄԵՏԱԼԻԼ-5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ԹԻՈՔՍՈ-2,3,5,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈԲԵՆՉՈ[Խ]ՔԻՆԱԶՈԼԻՆ-4(1H)-ՈՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄԻՆՈՄԵՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՕՐԻՆԱԶԱՓՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են 3-ալիլ- և 3-մետալիլ-5,5-դիմեթիլ-2-թիոքսո-2,3,5,6-տետրահիդրոբենզո[h]քինազոլին-4(1H)-ոնների փոխազդեցություններն ազոտ պարունակող միացությունների հետ: Պարզվել է, որ նշված թիոքսոբենզոքինազոլինների ռեակցիան հիդրազին հիդրատի ավելցուկով ընթանում է նորմալ՝ 2-հիդրազինիլ-5,5-դիմեթիլ-3-ալիլ(2-մետալիլ)-5,6-դիհիդրոբենզո[h]քինազոլինների առաջացմամբ: Նմանատիպ ռեակցիաները 2-էթանոլամինի և 3-պրոպանոլամինի հետ ընթացել են անոմալ՝ համապատասխանաբար 2-(2-հիդրոքսիէթիլ)ամինո-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[h]քինազոլին-4(3H)-ոնի և 2-(3-հիդրոքսիպրոպիլ)ամինո-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[h]քինազոլին-4(3H)-ոնի ստացմամբ: Վերոհիշյալ թիոքսոբենզոքինազոլինների փոխազդեցությունը կատալիզատորի դեր խաղացող բենզիլամինի հետ հանգեցրել է սկզբնական թիոքսոմիացությունների ներմոլեկուլային ցիկլացմանը, առաջացնելով համապատասխանաբար 6,6,10-տրիմեթիլ-9,10-դիհիդրո-5H-բենզո[h]թիազոլո[2,3-b]քինազոլին-7(6H)-ոն և 6,6,10,10-տետրամեթիլ-9,10-դիհիդրո-5H-բենզո[h]թիազոլո[2,3-b]քինազոլին-7(6H)-ոն:

GENERAL REGULARITIES OF REACTIONS OF 3-ALLYL- AND 3-METALLYL-5,5-DIMETHYL-2-THIOXO-2,3,5,6-TETRAHYDROBENZO[h]QUINAZOLINE-4(1H)-ONES WITH AMINO COMPOUNDS

A. I. MARKOSYAN, A. S. AYVAZYAN, S. H. GABRIELIAN

The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia.
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan Ave. 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

The interactions of 3-allyl- and 3-methallyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-ones with nitrogen-containing compounds were studied. It was found that the reactions of the indicated thioxobenzoquinazolines with excess hydrazine hydrate proceed normally, with the formation of 2-hydrazinyl-5,5-dimethyl-3-allyl(2-methylallyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones. Similar reactions with 2-ethanolamine and 3-propanolamine proceeded abnormally - with the formation of 2-(2-hydroxyethyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one and 2-(3-hydroxypropyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one, respectively. The interaction of the indicated thioxobenzoquinazolines

with benzylamine, which plays the role of a catalyst, led to the intramolecular cyclization of the initial thioxo compounds with the formation of 6,6,10-trimethyl-9,10-dihydro-5*H*-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-7(6*H*)-one and 6,6,10,10-tetramethyl-9,10-dihydro-5*H*-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-7(6*H*)-one, respectively.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Liqiang W., Yunxia L., Yazhen Li. – Synthesis of Spirooxindole-*O*-Naphthoquinone-Tetrazolo[1,5-*a*]Pyrimidine Hybrids as Potential Anticancer Agents // *Molecules* 2018, v. 23, № 9, p. 2330; doi:10.3390/molecules23092330
- [2] Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. – Green Chemistry Preparation of thiochromeno[4,3-*b*]pyran and benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivatives using HSBM Technique over ZnAl₂O₄ nano-powders // *Comb. Chem. High Throughput Screening* 2019, v. 22, № 6, p.p. 422–427. Doi: 10.2174/1386207322666190617164617
- [3] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. – Synthesis of acynaphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines. // *Arkivoc.* 2018, vii, p.p. 248–265. doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [4] Ramadan A., Kamel G., Awad N.E., Shokry A.A., Fayed H.M. – The pharmacological effect of apricot seeds extracts and amygdalin in experimentally induced liver damage and hepatocellular carcinoma // *J. Herb. Pharm.* 2020, v. 9, № 4, p.p. 400–407. Doi: 10.34172/jhp.2020.50.
- [5] Pal A., Curtin J.F., Kinsella G.K. – In silico and in vitro screening for potential anticancer candidates targeting GPR120 // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, Jan 1:31: p. 127672. Doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127672.
- [6] Gauni B., Mehariya K., Shah A. – Duggirala S.M. Tetralone scaffolds and their potential therapeutic applications // *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 18, № 3, 2021, p.p. 222–238. _Doi.org/10.2174/1570180817999201013165656.
- [7] Bora D., Kaushal A., Shankaraiah N. – Anticancer potential of spirocompounds in medicinal chemistry: A pentennial expedition // *Europ. J. Med. Chem.* 2021, v. 215, №5, p. 113263. Doi:10.1016/j.ejmech.2021.113263.
- [8] Luan M.Z., Zhang X.F., Yang Y., Meng Q.G., Hou G.G. – Anti-inflammatory activity of fluorine-substituted benzo[*h*]quinazoline-2-amine derivatives as NF-κB inhibitors // *Bioorg. Chem.* 2023, March, p. 106360. Doi:10.1016/j.bioorg.2023.106360.
- [9] Constantine V., Milyutin N., Komogortsev A., Lichitsky B.V., Minyaev M.E., Melekhina V.G. – Synthesis of substituted 8*H*-benzo[*h*]pyrano[2,3-*f*]quinazolin-8-ones via photochemical 6π-electrocyclization of pyrimidines containing an allomaltol fragment // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2023, v. 19, p.p.778–788. Doi:10.3762/bjoc.19.58.
- [10] Markosyan A.I., Hakopyan Kh.S. – Synthesis and studying the biological activity of 3-benzyl-5-methyl-5-ethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazoline derivatives // *Electronic J. Nat. Sci NAS RA*, 2005, № 1(4), p.p. 9–13.
- [11] Gabrielyan S.H. – Synthesis and some conversions of 3-furfurel-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrospiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclohexanes) // *Electronic J. Nat. Sci NAS RA*, 2008, v.2, №11, p.p. 51–55.
- [12] Markosyan A.I., Hakopyan Kh.S., Arsenyan F.H. and Sukasyan R.S. – Synthesis, antimonooxidase and antitumor properties of the 3,5-dimethyl-5-ethyl-4-oxobenzo[*h*]quinazoline derivatives. // *Electronic J. Nat. Sci NAS RA*, 2011, 2(17), p.p. 21–25.

- [13] Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Papanyan N.J., Avakimyan J.A. – Some conversions of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2013, v. 1, № 20, p.p. 17–21.
- [14] Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Mkrtchyan D.A., Stepanyan H.M., Avakimyan J.A. – Synthesis and some conversions of 9-mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazolin-7(1H)-one // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2014, v. 1, № 22, p.p. 26–32.
- [15] Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. – Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино- 5',8'-диметил-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты и их антимоноаминоксидазная и противосудорожная активности // Хим.-фарм. ж., 2017, т. 51, № 8, с. 3–8.
- [16] Маркосян А.И., Багдасарян А.С., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Дангян М.Ю., Аракелян А.Г. – Синтез превращения 5,5-Диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она и антибактериальные свойства полученных соединений // Хим. ж. Армении, 2022, № 3–4, с. 294–303.
- [17] Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Айвазян А.А., Аракелян А.Г. – Синтез, некоторые превращения и антибактериальная активность 5H-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]-хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-онов // ЖОХ, 2023, т. 93 № 3, с. 485–494. Doi.10.1134/S1070363223030040L
- [18] Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.A., Mamyas S.S., Muradyan R.E. – Synthesis and antibacterial activity of new 3-benzylspiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-one derivatives // Russian J. Org. Chem., 2024, v. 60, № 3, p.p. 415–422. Doi: 10.1134/S1070428024030072
- [19] Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Дангян М.Ю., Авакимян Дж.А., Арсенян Ф.Г. – Синтез и некоторые превращения 2-хлорметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6H)-она // Хим.-фарм. ж., 2024, т. 58 № 7, с. 17–23. Doi: 10.30906/0023-1134-2024-58-7-17-23
- [20] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А. – Синтез и превращения 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 2, с. 303–309.
- [21] Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Дангян М.Ю., Аракелян А.Г. – Синтез и антибактериальная активность производных 3-аллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она. Хим. ж. Армении, 2023, т. 76 (3), с. 228–238.
- [22] Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Дангян М.Ю., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А. – Синтез и некоторые закономерности превращений 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она. Антибактериальные свойства полученных соединений. // ЖОХ, 2024, том 94, № 3, сс. 376–384. doi: 10.31857/s004446-0x24030083.

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(2,4-
ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1,5-ДИФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-1H-
ПИРАЗОЛА**

Յ. Ա. ՕՎԱՅԱՆ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26.
E-mail: zaruhi89@bk.ru

Поступило: 12.11.2024

Реакцией конденсации 1-(2,4-метоксифенил)этанона с ароматическими альдегидами в водно-этанольном растворе в присутствии NaOH получены (E)-1-(2,4-метоксифенил)-3-(арил)проп-2-ен-1-оны. Циклизацией фенилгидразином в кислой среде получены соответствующие пиразолиновые производные. Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены ^1H ЯМР, ^{13}C и ИК спектроскопии.

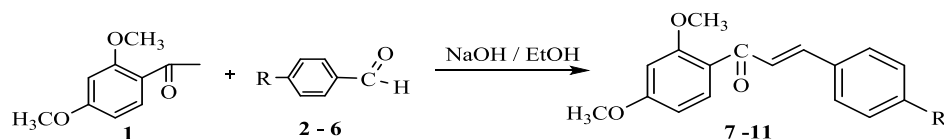
Библ. ссылок 10, схем. 2.

Ключевые слова: Халконы, циклизация, пиразолины, замещенные проп-2-ен-1-оны.

Халконы (1,3-диарил-2-пропен-1-оны), проявляют выраженные биологические свойства, включая противомаларийные [1], антибактериальные [2], цитотоксические [3] и противораковые [4–7]. Сообщается, что ряд халконов являются активными антимитотическими агентами [8]. Присутствие в структуре ароматических α , β -ненасыщенных кетонов (халконов) двух электрофильных центров делает их ценными синтонами в синтезах гетероциклических соединений. В реакциях с соединениями с двумя нуклеофильными центрами, в частности, 1,2- и 1,3-

бинуклеофильными азотсодержащими соединениями, такими как фенилгидразины, замещенные ароматические кетоны ведут себя как амбидентные электрофилы и, реагируя по типу 1,4-присоединения, приводят к гетероциклизации с образованием, соответственно, производных пиразола [9–10]. Реакцией конденсации 2,4-диметоксифенилэтано-на **1** с ароматическими альдегидами **2-6** в водно-этанольном растворе в присутствии NaOH получены (*E*)-1-(2,4-диметоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-оны **7-11**, по схеме 1:

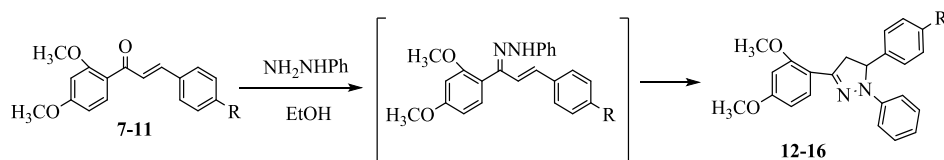
Схема 1



R = H (**2, 7**), CH₃O (**3, 8**), Br (**4, 9**), NMe₂ (**5, 10**), 3-бензодиоксол-5-ил (**6, 11**)

Реакция циклизации **7-11** с фенилгидразином в кислой среде приводит к ранее неизвестным пиразолинам **12-16** (схема 2). Синтез пиразолинов начинается с атаки карбонильной группы α,β -ненасыщенных кетонов первичной аминогруппой фенилгидразина с последующей внутримолекулярной циклизацией гидразонов за счет атаки вторичной аминогруппы по β -атому углерода (присоединение по Михаэлю). Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены ¹H ЯМР, ¹³C и ИК спектроскопии.

Схема 2



R = H (**12**), CH₃O (**13**), Br (**14**), NMe₂ (**15**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**16**)

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian (300, 75 МГц) в ДМСО-d₆-CCl₄; внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе Voetius.

3-(2,4-Диметоксифенил)-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (12). К раствору 0.2 г (0.0007) моль (*E*)-1-(2,4-диметоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она (**1-4**) и 0.08 г (0.0007 моль) фенилгидразина в 15 мл

этанолу при комнатной температуре добавляли 2 капли H_2SO_4 , кипятили 7 ч и оставляли на ночь. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.2 г (76.9 %), т. пл. 158–160°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1653 (C=O), 1601, 1574 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.17 д. д (1H, J 18.0, 7.2, CH), 3.80 с (3H, CH_3), 3.83 с (3H, CH_3), 3.96 д. д (1H, J 18.0, 12.1, CH), 5.18 д. д (1H, J 12.1, 7.2, CH), 6.47 д (1H, J 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, J 8.6, 2.4, Ar), 6.60–6.67 м (1H, Ar), 6.89–6.95 м (2H, Ar), 7.01–7.09 м (2H, Ar), 7.17–7.33 м (5H, Ar), 7.87 д (1H, J 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.3 (CH_2), 54.7 (CH_3), 54.9 (CH_3), 63.5 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.6 (2CH), 114.1, 117.7 (CH), 125.4 (2CH), 126.6 (CH), 128.0 (2CH), 128.4, 128.9 (CH), 142.7, 144.7, 145.8, 158.0, 161.0. Найдено, %: C 77.02; H 6.14; N 7.80. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено %, C 77.07; H 6.19; N 7.82.

3-(2,4-Диметоксифенил)-5-(4-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (13). Выход 0.2 г (80.0 %), т. пл. 130–132 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608, 1553. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.14 д. д (1H, J 17.9, 7.2, CH), 3.75 с (3H, CH_3), 3.80 с (3H, CH_3), 3.82 с (3H, CH_3), 3.90 д. д (1H, J 17.9, 12.0, CH), 5.12 д. д (1H, J 12.0, 7.2, CH), 6.47 д (1H, J 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, J 8.6, 2.4, Ar), 6.59–6.66 м (1H, Ar), 6.78–6.84 м (2H, Ar), 6.90–6.95 м (2H, Ar), 7.00–7.08 м (2H, Ar), 7.15–7.21 м (2H, Ar), 7.86 д (1H, J 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.4 (CH_2), 54.4 (CH_3), 54.7 (CH_3), 54.9 (CH_3), 63.0 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.6 (2CH), 113.8, 114.2 (CH), 117.6 (CH), 126.4 (2CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 134.5, 144.7, 145.8, 158.0, 158.2, 160.9. Найдено, %: C 74.19; H 6.20; N 7.17. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.21; H 6.23; N 7.21.

5-(4-Бромфенил)-3-(2,4-диметоксифенил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (14). Выход 0.2 г (53.0 %), т. пл. 129–130 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1611, 1595, 1574. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.18 д. д (1H, J 18.0, 7.2, CH), 3.82 с (3H, CH_3), 3.85 с (3H, CH_3), 3.96 д. д (1H, J 18.0, 12.0, CH), 5.20 д. д (1H, J 12.0, 7.2, CH), 6.57 д (1H, J 2.4, Ar), 6.60 д. д (1H, J 8.5, 2.4, Ar), 6.69–6.76 м (1H, Ar), 6.95–7.01 м (2H, Ar), 7.09–7.16 м (2H, Ar), 7.21–7.27 м (2H, Ar), 7.45–7.51 м (2H, Ar), 7.86 д (1H, J 8.5, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.2 (CH_2), 54.7 (CH_3), 54.9 (CH_3), 62.8 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.59 (2CH), 113.9, 117.9 (CH), 120.2, 127.4 (2CH), 128.1 (2CH), 128.9 (CH), 131.4 (2CH), 141.9, 144.5, 145.8, 158.1, 161.0. Найдено, %: C 63.15; H 4.80; Br 18.20; N 6.37. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.17; H 4.84; Br 18.27; N 6.41.

4-(3-(2,4-Диметоксифенил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-N,N-диметиланилин (15). Выход 0.1 г (27.0 %), т. пл. 172–174 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1551, 1523. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.93 с (6H, 2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 д. д (1H, J 18.0, 7.2, CH), 3.81с (3H, CH_3), 3.83 с (3H, CH_3), 3.90 д. д (1H, J 18.0, 12.0, CH), 5.08 д. д (1H, J 12.0, 7.2, CH), 6.47 д (1H, J 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, J 8.6, 2.4, Ar), 6.58–6.65 м (1, Ar),

6.69–6.79 м (2H, Ar), 6.90–6.97 м (2H, Ar), 6.99–7.09 м (2H, Ar), 7.10–7.16 м (2H, Ar), 7.85 д (1H, *J* 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 40.5 (2CH₃), 46.4 (CH₂), 54.7 (CH₃), 54.9 (CH₃), 63.2 (CH), 98.0 (CH), 105.3 (CH), 112.6 (2CH), 113.3 (2CH), 114.3, 117.5 (2CH), 126.2 (2CH), 127.7 (2CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 144.8, 145.8, 148.6, 158.0, 160.9. Найдено, %: С 74.70; Н 6.70; N 10.37. C₂₅H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 74.79; Н 6.78; N 10.47.

5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(2,4-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пира зол (16). Выход 0.2 г (52.63 %), т. пл. 68–69 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1597, 1499. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.15 д. д (1H, *J* 18.0, 7.2, CH), 3.81с (3H, CH₃), 3.83 с (3H, CH₃), 3.92 д. д (1H, *J* 18.0, 12.0, 1H), 5.11 д. д (1H, *J* 12.0, 7.2, 1H), 5.93 с (2H, CH₂), 6.47 д (1H, *J* 2.4, Ar), 6.51 д. д (1H, *J* 8.6, 2.4, Ar), 6.61–6.67 м (1H, Ar), 6.70–6.80 м (3H, Ar), 6.91–6.97 м (2H, Ar), 7.03–7.10 м (2H, Ar), 7.85 д (1H, *J* 8.6, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 46.4 (CH₂), 54.7 (CH₃), 54.9 (CH₃), 63.3 (CH), 98.0 (CH), 100.4 (CH₂), 105.3 (CH), 105.6 (CH), 107.9 (CH), 112.6 (2CH), 114.1, 117.7 (CH), 118.5 (CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 136.6, 144.7, 145.8, 146.2, 147.6, 158.0, 161.0. Найдено, %: С 71.60; Н 5.50; N 6.87. C₂₄H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

ՆՈՐ 3-(2,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1,5-ԴԻՖԵՆԻԼ-4,5-ԴԻՀԻԴՐՈ-1H-ՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Զ. Ա. ՀՈՎԱՍՅԱՆ

Սինթեզվել են տեղակալված խալկոններ—(E)-1-(2,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-3-ֆենիլ պրոպ-2-են-1-ոններ: Վերջիններս ռեակցիան ֆենիլհիդրազինի հետ սպիրտային միջավայրում բերել է տեղակալված 3-(2,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-1,5-դիֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-պիրազոլների ստացմանը: Միացությունների մաքրությունը և կառուցվածքը հաստատվել են ^1H ՄՄՌ, ^{13}C և ԻԿ սպեկտրասկոպիայի միջոցով:

SYNTHESIS OF NEW 3-(2,4-DIMETHOXYPHENYL)-1,5-DIPHENYL-4,5-DIHYDRO-1H-PYRAZOLE DERIVATIVES

Z. A. HOVASYAN

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia
E-mail: zaruhi89@bk.ru

Substituted chalcones_(E)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl prop-2-en-1-ones were synthesized. Reaction of the latter with phenylhydrazine in an alcoholic medium led to the formation of substituted 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,5-diphenyl-4,5-dihydro-

1*H*-pyrazoles. The purity and structure of the compounds were confirmed by ¹H, ¹³C MMR and IR spectroscopy.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Morsy N.M.; Hassan A.S. – Synthesis, reactions, and applications of chalcones: A review // *Eur. J. Chem.*, 2022, № 13, p. 241. Doi: 10.5155/eurjchem.13.2.241-252.2245
- [2] Khan S.A., Asiri A.M., Al-Ghamdi N.S.M., Asad M., Zayed M.E.M., Elroby S.A.K., Aqlan F.M., Wani M.Y., Sharma K. – Microwave assisted synthesis of chalcone and its polycyclic heterocyclic analogues as promising antibacterial agents: In vitro, in silico and DFT studies // *J. Mol. Struct.*, 2019, v. 1190, p. 77. Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.04.046
- [3] Yit C.C.; Das N.P. – Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation // *Cancer. Lett.*, 1994, v. 82, № 65, doi: 10.1016/0304-3835(94)90147-3
- [4] Satomi Y. – Inhibitory effects of 3'-methyl-3-hydroxy-chalcone on proliferation of human malignant tumor cells and on skin carcinogenesis // *Int. J. Cancer.*, 1993, v. 55, № 506. Doi: 10.1002/ijc.2910550330
- [5] Wattenberg L.W.; Coccia J.B.; Galhaith A.R. – Inhibition of carcinogen – induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure // *Cancer Lett.*, 1994, v. 83, № 165. Doi: 10.1016/0304-3835(94)90314-x
- [6] Dinkova-Kostova A.T.; Massiah M.A.; Bozak R.E.; Hicks J.R.; Talalay P.J. - Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups // *Med. Chem.*, 1998, v. 41, p. 5287. Doi: 10.1073/pnas.051632198
- [7] Edwards M.L.; Stemerick D.M.; Sunkara P.S.J. – Chalcones: a new class of antimitotic agents // *Med. Chem.*, 1990, v. 33, pp. 1948-1954. Doi: 10.1021/jm00169a021
- [8] Kumar K.A.; Govindaraju M. – Pyrazolines: versatile molecules of synthetic and pharmaceutical applications – a review // *Int. J. Chem Tech Res.*, 2015, № 8, p.p. 313–322.
- [9] Ardiansah B. - Pharmaceutical importance of pyrazoline derivatives: a mini review // *J. Pharm. Sci. Res.*, 2017, v.9 (10), p.p.1958–1960.
- [10] Matiadis D.; Sagnou M. – Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: an up-to-date overview // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, v.21 (15), p. 5507, Doi:10.3390/ijms21155507

**ДОКИНГ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ
АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И АМИНОФУРАНОВ.**

**К. С. БАРСЕГЯН¹, М. О. МАНУКЯН¹, А. А. АМБАРЦУМЯН²,
А. А. АРУТЮНЯН¹**

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26;

² Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения,
Армения, 0056 Ереван, ул. Гюрджяна, 14
E-mail: ask-karine@mail.ru

Получено: 27.12.2024

Проведено докинг-исследование некоторых ненасыщенных аммониевых солей и производных фурана в отношении комплекса RdRp с NSP7 и NSP8 SARS-CoV-2, киназным доменом EGFR человека и 2х-фосфорилированным MAPK14 человека в комплексе с ATF2 и моноаминоксидазой В человека. Согласно полученным результатам, сильным модулятором биомишеней RdRp, EGFR, MAPK и MAO В является N,N,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин.

Библ. ссылок 15, табл. 1.

Ключевые слова: ненасыщенные аммониевые соли, аминокфураны, РНК полимераза, протеинкиназа, рецептор эпидермального фактора роста, моноаминоксидаза, докинг.

Как известно, молекулярный докинг является одним из важнейших этапов структурно-ориентированного дизайна и разработки лекарственных препаратов и часто используется для прогнозирования конформаций связей и свободных энергий связывания, т. е. аффинности и ак-

тивности небольшой молекулы лекарства (лиганда) по отношению к макромолекулярному белку-мишени (рецептора).

Из литературных данных известно, что амины и аммониевые соединения обладают широким спектром биологической активности и являются активными компонентами многих действующих лекарств [1, 2].

Ранее было показано, что аммониевые соли, содержащие наряду с 4-диэтиламино-, пиперидино-, морфолино-, пиразолобут-2-инильной группой гидрофобную алкоксикарбонилметильную группу, обладают выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [3, 4, 5]. Как было установлено в результате проведенных исследований, антибактериальной активностью обладают также ненасыщенные аммониевые соли, содержащие наряду с алкоксикарбонилметильной 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную группу [6]. Как известно, производные фурана обладают широким спектром биологической активности [7].

Исходя из этого и с целью выявления других биологических свойств синтезированных нами соединений, интересно было исследовать возможность образования стабильных комплексов последних с биомишенями, в значительной степени ответственными за некоторые заболевания.

Общеизвестно, что РНК вирус SARS-Cov2 является возбудителем всемирной пандемии COVID-19 в 2020 г. и поэтому поиск ингибиторов ферментного комплекса воспроизводства этого вируса – РНК зависящего РНК полимеразы является актуальной проблемой [8].

Известно, что митоген активируемые протеинкиназы (МАРК) после активации фосфорилируют определенный спектр субстратов, которые включают ключевые регуляторные ферменты, белки цитоскелета, ядерные рецепторы, регуляторы апоптоза и многие факторы транскрипции [9]. МАРК – рецептор тесно связанный с воспалительными процессами.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является одной из четырех тирозинкиназ семейства рецепторов ErbB (или HER), которые также включают ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4). Сверхэкспрессия или сверхактивация рецепторов ErbB связана с несколькими различными видами рака человека, включая рак молочной железы и рак толстой кишки [10].

Известно, что моноаминоксигеназы внешней митохондриальной мембраны А и В являются I₂ рецепторами антигипертензивных препаратов, и поиск их модуляторов также является актуальной фармакологической проблемой [11].

Проведение докинг-анализа с указанными ферментами позволило бы наметить направления поиска биологической активности изучаемых в данной работе соединений.

С целью предсказания аффинности по отношению к возможным клеточным мишеням, спектра фармакологической активности и лучшего представления направления дальнейшей структурной модификации синтезированных ранее 4-((диэтиламино)метил)-*N,N*,5-триметил-2-фенилфуран-3-амин (1), *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (3), *N,N*,5-триметил-4-(морфолинометил)-2-фенилфуран-3-амин (5), а также их йодметилатов 2, 4, 6 [12], (*E*)-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-(алкокси)этил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммоний хлоридов (7-10) [6] и их *Z*-аналогов (11-14), 4-(диэтиламино)-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (15-18), *N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (19-22), *N,N*-диметил-4-морфолино-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (23-26) [3, 4] и *N,N*-диметил-*N*-(2-(алкокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (27-30) [5] (лигандов), проведено их докинг-исследование в отношении комплекса RdRp с NSP7 и NSP8 SARS-CoV-2, киназным доменом EGFR человека и 2х-фосфорилированным MAPK14 человека в комплексе с ATF2 и моноаминооксидазой В человека.

Согласно полученным результатам, приведенным в таблице 1, изучаемые соединения слабо или умеренно взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса SARS-CoV-2. Среди них сравнительно высокую энергию связывания (ΔG_o -6.4 ккал/моль) демонстрирует 4-((4-диметиламино-2-метил-5-фенилфуран-3-ил)метил)-4-метилморфолин-4-иум йодид (6).

Все изучаемые соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с EGFR- и MAPK-рецепторами. В случае киназного домена EGFR человека хорошие энергии взаимодействия (ΔG_o в интервале от -7 до -7.9 ккал/моль) демонстрируют *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (3), *N,N*,5-триметил-4-(морфолинометил)-2-фенилфуран-3-амин (5) и их йодметилаты (4, 6). Схожие энергии связывания наблюдаются также в случае *N*-(2-додецилокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорида (26) и *N,N*-диметил-*N*-(2-(ундецилокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорида (29).

Следует отметить, что исследуемые фуранамины (1, 3, 5), а также их кватернизированные аналоги (4, 6) взаимодействуют с фосфорилированными рецепторами MAPK14 человека с энергией ΔG_o от -7 до -8.4 ккал/моль, что позволит порекомендовать их в качестве противовоспалительных средств.

Интересные результаты были получены при изучении взаимодействий приведенных лигандов с ферментом моноаминооксидазой В человека. В данном случае хорошие результаты показывают не только

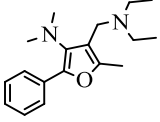
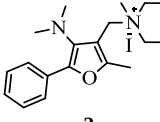
производные фурана **3**, **5**, **4**, **6** (ΔG_o от -7.0 до -8.9 ккал/моль), а также (*E*)-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-(нонилокси)этил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммоний хлорид (**7**) и (*E*)-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-(децилокси)этил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммоний хлорид (**8**) (ΔG_o - 7.6 ккал/моль), причем *E*-изомеры соединений **7-10** по своим параметрам (ΔG_o от -5.6 до -7.6 ккал/моль) показывают более сильное взаимодействие с ферментом по сравнению с *Z*-изомерами (ΔG_o от -5.2 до -7.2 ккал/моль), что оправдывает целесообразность синтеза *E*-изомеров данных соединений.

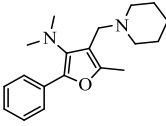
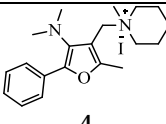
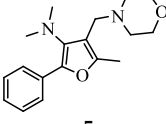
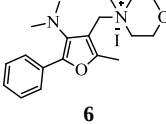
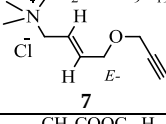
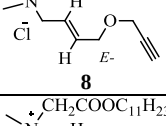
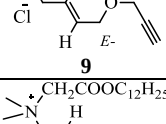
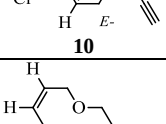
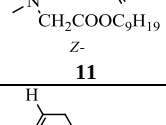
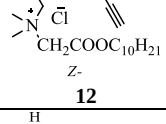
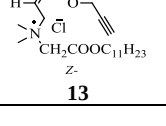
В отношении моноаминоксидазы В человека хорошие результаты проявляют также *N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-бут-2-ин-1-аммоний хлориды (**19**, **20**, **22**) (ΔG_o от -7.7 до -8.2 ккал/моль), *N,N*-диметил-4-морфолино-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлориды (**23-26**) (ΔG_o от -7.1 до -7.8 ккал/моль) и *N,N*-диметил-*N*-(2-(додецилокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (**30**) (ΔG_o -7.5 ккал/моль).

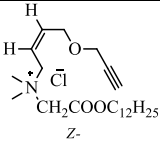
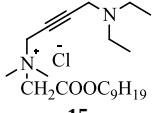
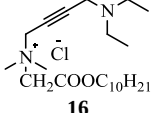
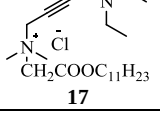
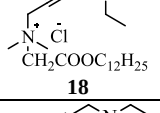
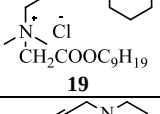
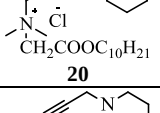
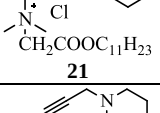
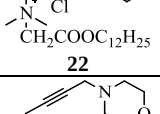
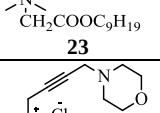
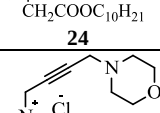
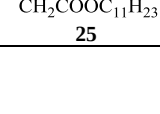
Согласно полученным результатам, сильным модулятором биоминеральной RdRp, EGFR, MAPK и MaoB является *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (**3**).

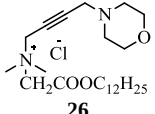
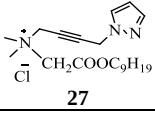
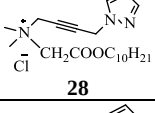
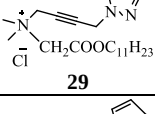
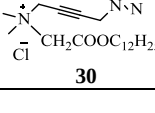
Таблица 1

Значения энергий связывания и констант диссоциации для взаимодействия синтезированных соединений с изучаемыми рецепторами (RdRp, EGFR, MAPK14, MaoB).

Лиганд (соед.)	Комплекс RdRp с NSP7 и NSP8 pdb 7btf		Киназный домен EGFR человека pdb 3W32		2х- фосфорилиро- ванный MAPK14 человека в комплексе с ATF2 pdb 6zqs		Моноаминокс- идаза В человека в комплексе с 2- (2-бензофура- нил)-2-имида- золом pdb 2xfn	
	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM
 1	-5.6	78.55	-6.9	8.754	-7.6	2.686	-6.3	24.101
 2	-5.1	182.66	-6.9	8.754	-6.6	14.5255	-6.4	20.358

 3	-6.3	24.10	-7.7	2.269	-7.9	1.619	-8.9	0.299
 4	-6.2	28.53	-7.9	1.619	-7.0	7.3948	-8.3	0.824
 5	-5.9	47.34	-7.4	3.765	-8.4	0.696	-7.0	7.395
 6	-6.4	20.36	-7.4	3.765	-8.2	0.9757	-7.1	6.246
 7	-4.2	834.37	-6.3	24.101	-6.8	10.364	-7.6	2.686
 8	-4.6	424.77	-6.4	20.358	-6.5	17.196	-7.6	2.686
 9	-4.4	595.33	-6.6	14.526	-6.7	12.270	-5.6	78.549
 10	-4.9	256.01	-6.1	33.778	-6.6	14.526	-5.8	56.045
 11	-5.3	130.33	-6.3	24.101	-6.1	33.778	-7.2	5.276
 12	-5.6	78.55	-5.7	66.350	-6.5	17.196	-5.2	154.293
 13	-4.5	502.87	-6.2	28.532	-5.9	47.341	-5.4	110.089

 14	-4.6	424.77	-6.1	33.778	-5.7	66.350	-5.7	66.350
 15	-4.6	424.77	-6.1	33.778	-6.1	33.778	-5.4	110.089
 16	-4.5	502.87	-6.1	33.778	-6.2	28.532	-5.7	66.350
 17	-4.3	704.78	-6.2	28.532	-5.9	47.341	-5.7	66.350
 18	-4.2	834.37	-6.1	33.778	-6.3	24.101	-5.6	78.549
 19	-4.9	256.01	-6.7	12.270	-7.1	6.246	-7.7	2.269
 20	-4.5	502.87	-6.7	12.270	-7.0	7.395	-7.8	1.917
 21	-4.9	256.01	-6.7	12.270	-6.8	10.364	-6.0	39.989
 22	-5.0	216.25	-6.9	8.754	-6.6	14.526	-8.2	0.976
 23	-4.9	256.01	-6.4	20.358	-6.5	17.196	-7.1	6.246
 24	-4.6	424.77	-6.6	14.526	-6.7	12.270	-7.8	1.917
 25	-5.2	154.29	-6.6	14.526	-6.3	24.101	-7.6	2.689

 26	-4.8	303.08	-7.0	7.395	-6.8	10.364	-7.8	1.917
 27	-4.8	303.08	-6.5	17.196	-7.0	7.395	-5.2	154.293
 28	-4.9	256.01	-6.5	17.196	-7.0	7.395	-5.6	78.549
 29	-4.9	256.01	-7.0	7.395	-6.6	14.526	-5.7	66.350
 30	-4.8	303.08	-6.5	17.196	-6.1	33.778	-7.5	3.180

Изучение пространственных моделей взаимодействия лиганда с мишенями и молекулярных механизмов взаимодействия с аминокислотными остатками рецепторов показало, что *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (**3**) присоединяется к рецепторам непосредственно под β-щитами в активном центре белка, вызывая эффект конкурентного ингибирования тестируемых рецепторов. Во всех случаях происходят Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия исследуемого лиганда с аминокислотными группами Asp⁷¹¹, Tyr³², Lys⁴⁷, Phe⁷²³, Lys⁵³, Ser³⁷, Ser¹⁵⁴, Arg⁶⁷ и Trp⁴⁶³ без вовлечения водородных связей.

Исходя из полученных данных можно утверждать, что лиганды показывающие сильные взаимодействия с изучаемыми биомишенями могут проявлять прогнозируемую биологическую активность в процессах с участием этих рецепторов.

Экспериментальная часть

Для проведения молекулярного докинга файлы pdb макромолекул были загружены из банка данных белков RSCB (<http://www.rcsb.org/pdb/home>). Молекулярные модели исследуемых соединений были созданы в формате PDB с использованием пакета программ ChemBioDraw Ultra 12.0 (<http://software.informer.com/getfree-chembio3d-ultra-12.0/>). Минимизацию свободной энергии соединений проводили с помощью программы MM2 в программном пакете ChemBioDraw Ultra 12.0. Молекулярные модели макромолекул и химических соединений были созданы в формате PDBQT с использованием программного пакета AutoDock Vina (<http://vina.scripps.edu/index.html>), как описано Троттом и Олсоном

[13]. AutoDock Vina также использовался для анализа результатов докинга.

В докинг исследованиях лигандов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) SARS-Cov-2 использована модель кристаллической структуры RdRpSARS-Cov-2 в комплексе с белками NSP7 и NSP8 того же вируса (pdb 7BTF) с разрешением 2,95 Å полученного криоэлектронным микроскопированием [8].

В докинг исследованиях лигандов с рецептором митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14 или p38α) использована модель кристаллической структуры дважды фосфорилированной MAPK14 человека в комплексе с ATF2 (pdb 6ZQS) с разрешением 1,95 Å полученного рентгеноструктурным анализом [14].

В докинг исследованиях лигандов с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) использована рентгеновская кристаллическая структура киназного домена EGFR человека в комплексе с нековалентным производным 19bпиримидо[4,5-b]азепинового каркаса (pdb 3W32) с разрешением 1,80 Å полученного рентгеноструктурным анализом [15].

В докинг исследованиях лигандов с ферментом моноаминоксидазой В (МАО-В) человека использована рентгеновская кристаллическая структура МАО-В человека в комплексе с 2-(2-бензофуранил)-2-2 имидазолом (pdb2xfn) с разрешением 1,60 Å полученного рентгеноструктурным анализом [11].

ՉՀԱԳԵՑԱԾ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ԵՎ ՖՈՒՐԱՆԱՄԻՆՆԵՐԻ ԴՈԿԻՆԳ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ

Կ. Ս. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ, Մ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Իրականացվել է որոշ չհագեցած ամոնիումային աղերի և ֆուրանի ածանցյալների դոկինգ հետազոտություն RdRp с NSP7 և NSP8 SARS-CoV-2 կոմպլեքսի, մարդու EGFR կինզային դոմենի, մարդու կրկնակի ֆոսֆորացված MAPK14 և ATF2 կոմպլեքսի, ինչպես նաև մարդու В ամինաօքսիդազայի նկատմամբ: Ըստ ստացված արդյունքների՝ նշված կենսաբանական թիրախների նկատմամբ ուժեղ մոդուլատոր է N, N, 5-եռմեթիլ-2-ֆենիլ-4-(պիրիդին-1-իլմեթիլ)ֆուրան-3-ամինը:

DOCKING STUDIES OF UNSATURATED AMMONIUM SALTS AND AMINOFURANS

K. S. BARSEGHYAN, M. O. MANUKYAN, A. A. HAMBARDZUMYAN,
A. A. HARUTYUNYAN

¹Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia
²Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of the National Academy of Sciences of
the Republic of Armenia, Yerevan, 0056 Armenia

A docking study of some unsaturated ammonium salts and furan derivatives was investigated in relation to the RdRp complex with NSP7 and NSP8 of SARS-CoV-2, the kinase domain of human EGFR and 2x-phosphorylated human MAPK14 in complex with ATF2 and human monoamine oxidase B. According to the obtained results, N,N,5-trimethyl-2-phenyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)furan-3-amine is a potent modulator of RdRp, EGFR, MAPK and MAO B biotargets.

A docking study of some unsaturated ammonium salts and furan derivatives was performed in relation to the RdRp complex with SARS-CoV-2 NSP7 and NSP8, the kinase domain of human EGFR and 2x-phosphorylated human MAPK14 in complex with ATF2 and human monoamine oxidase B. According to the obtained results, N,N,5-trimethyl-2-phenyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)furan-3-amine is a potent modulator of RdRp, EGFR, MAPK and MAO B biotargets.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Fedorowicz J., Saczewski J. – Advances in the synthesis of biologically active quaternary ammonium compounds. // Int. J. Mol. Sci. 2024, v. 25, p.p. 4649–4717. Doi: 10.3390/ijms25094649.
- [2] Машиковский М.Д. – Лекарственные средства // Москва: Новая волна. 2010. с. 851.
- [3] Манукян М.О., Барсегян К.С., Гюльназарян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С., Бабаханян А.В. – Синтез и изучение антимикробных свойств аммониевых солей, содержащих замещенную бутин-2-ильную группу // Хим. фарм. журнал, 2017, т. 51, № 9, с. 15–19.
- [4] Манукян М.О., Барсегян К.С., Гюльназарян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С., Бабаханян А.В. – Синтез аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу, и их антимикробные свойства // Хим. ж. Арм., 2018, Т. 71, № 1–2, с. 153–160.
- [5] Barseghyan K.S. – Synthesis of biologically active ammonium salts containing 4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-enyl group // Chem. J. Armenia, 2022, v. 75, № 1, p.p. 62–67. Doi:10.54503/0515-9628-2022.75.1-62.
- [6] Manukyan M.O., Barseghyan K.S., Babakhanyan A.V., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M., Shahkhatuni A.A., Gyulnazaryan A.Kh. – The synthesis and study of biological activity of new ammonium salts containing 4-(prop-2-en-1-yloxy)but-2-enyl group // Chem. J. Armenia, 2019, v. 72, № 1–2, p.p. 66–73.

- [7] Arce-Ramos L., Castillo J.-C., Becerra D. – Synthesis and biological studies of benzo[b]furan derivatives: A review from 2011 to 2022 // *Pharmaceuticals*, 2023, v.16, № 9, p. 1265–1358. Doi: 10.3390/ph16091265.
- [8] Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Zh., Rao Z. – Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus // *Science*, 2020, v. 368, № 6492, p.p. 779–782. Doi: 10.1126/science.abb7498.
- [9] Zhang Y.-Y., Wu J.-W., Wang Z.-X. – Mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 3-mediated cross-talk between MAPKs ERK2 and p38 α // *J. Biol. Chem.*, 2011, v. 286, № 18, p.p. 16150–16162. Doi: 10.1074/jbc.M110.203786.
- [10] Ferguson K.M., Berger M.B., Mendrola J.M., Cho H. S., Leahy D.J., Lemmon M.A. – EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization // *Mol. Cell.*, 2003, v. 11, № 2, p.p. 507–517. Doi: 10.1016/s1097-2765(03)00047-9.
- [11] Bonivento D., Milczek E.M., McDonald G.R., Binda C., Holt A., Edmondson D.E., Mattevi A. – Potentiation of ligand binding through cooperative effects in monoamine oxidase B // *J. Biol. Chem.*, 2010, v. 285, № 47, p.p. 36849–36856. Doi: 10.1074/jbc.M110.169482.
- [12] Манукян М.О., Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Бабаханян А.В., Минасян Н.С., Барсегян К.С. – Перегруппировка Стивенса ненасыщенных аммониевых солей. Синтез замещенных фуранов // *ЖОХ*, 2016, т. 86, № 12, с. 1956–1960.
- [13] Trott O., Olson A.J. – AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // *J. Comput. Chem.*, 2010, v. 31, № 2, p.p. 455–461. Doi: 10.1002/jcc.21334.
- [14] Kirsch K., Zeke A., Tőke O., Sok P., Sethi A., Sebő A., Kumar G. S., Egri P., Póti Á. L., Gooley P., Peti W., Bento I., Alexa A., Reményi A. – Co-regulation of the transcription controlling ATF₂ phosphoswitch by JNK and p. 38 // *Nat. Commun.*, 2020, v. 11, № 1, p. 5769. Doi: 10.1038/s41467-020-19582-3.
- [15] Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikawa T. – Design and synthesis of novel pyrimido[4,5-b]azepine derivatives as HER2/EGFR dual inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, v. 21, № 8, p.p. 2250–2261. Doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.014.

**ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿԵՆՏՐՈՆԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՄԲ (S)-5-(1-(2-ՔԼՈՐ-6-
ՖՏՈՐԲԵՆՉԻԼ)ՊԻՐՈԼԻԴԻՆ-2-ԻԼ)-4-ՖԵՆԻԼ-2,4-ԴԻՀԻԴՐՈ-3H-1,2,4-
ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈՆԻ ՍԻՆԹԵԶ**

Տ. Հ. ԵԳԱՆՅԱՆ

Երևանի պետական համալսարան,
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան 1
E-mail: tigran.eganyan@ysu.am

Ընդունված է 15.10.2024

Իրականացվել է քիրալային կենտրոնի պահպանմամբ (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի սինթեզ: Միացություններում առկա քիրալ կենտրոնի սկզբնաղբյուրը Լ-պրոլին է, որի կոնֆիգուրացիան պահպանվել է սինթեզի ողջ ընթացքում: Միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են NMR ^1H և ^{13}C , և HRMS սպեկտրալ մեթոդներով, իսկ քիրալ կենտրոնի կառուցվածքը՝ ECD սպեկտրալ մեթոդով:

Ծանոթ. 13, գծ. 3:

Բանալի բառեր. 1,2,4-տրիազոլ, Լ-պրոլին, քիրալ կենտրոն, շրջանաձև դիբրոիդմ, սինթեզ:

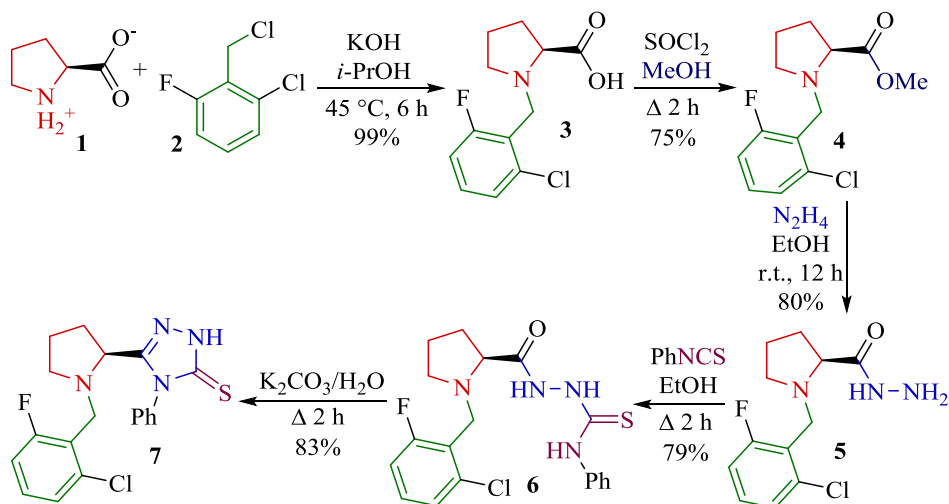
1,2,4-տրիազոլի ածանցյալները հայտնի են իրենց ցուցաբերած կենսաբանական ակտիվություններով, ինչպիսիք են ցավազրկող [1-2], հակաբակտերիալ [2-5], հակամանրէային [6-8], հակաօքսիդանտ [7], հակաուրեազային [7], հակաքաղցկեղային [2, 7], հակասնկային [2, 4], փսիխոակտիվ [4], հակավիրուսային [2, 4], հակաջղածգային [2], հակաթոքախտային [2, 9], հակամակաբուժային [2], հակաբորբոքային [2], հականեմատոդային [11] ազդեցությունները: Այդ իսկ պատճառով հետաքրքիր է զուգակցել 1,2,4-տրիազոլային օղակը քիրալ կենտրոն ունեցող, բնական ծագման Լ-պրոլինի հետ՝ ստանալով

նոր տեսակի միացություն, որը կարող է ցուցաբերել կենսաբանական ակտիվություն:

Աշխատանքի նպատակն է Լ-պրոլինի հենքի վրա քիրալ կենտրոնի պահպանմամբ պոտենցիալ կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերող (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ) պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ստացման մեթոդի մշակումը:

Վերոնշյալ միացության սինթեզն իրականացվել է ըստ գծագրի:

Սինթեզի առաջին փուլում իրականացվել է (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլինի սինթեզ Լ-պրոլինից և 2-քլոր-6-ֆտորբենզիլքլորիդից գրականության հայտնի մեթոդով [11]: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 99%: Հիդրազիդն ավելի օպտիմալ է ստանալ մեթիլ էսթերից, քան համապատասխան թթվից: Մեթիլ էսթերը ստացվել է (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլինից թթվի քլորանհիդրիդի *in situ* զենեացմամբ: Էսթերը ստանալու համար օգտագործվել է 1.5 համարժեք SOCl_2 : Ռեակցիայի ելքը կազմել է 75%:



Գծագիր 1: (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի սինթեզ

Հիդրազինոլիդի ռեակցիայի համար օգտագործվել է N_2H_4 -ի 24 Մ կոնցենտրացիայով ջրային լուծույթ: Ռեակցիան իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում, քանի որ ռեակցիոն խառնուրդի տաքացումն անսպասելիորեն բերում է կողմնակի հիդրոլիզի ռեակցիայի և նվազեցնում է հիդրազիդի առաջացման ելքը: Ռեակցիան հոմոգեն իրականացնելու համար օգտագործվել է էթանոլ: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 80%:

Թիրոսեմիկարբազիդի սինթեզն իրականացվել է մեր լաբորատորիայում լայնորեն կիրառվող մեթոդով [2, 12,13]: Ռեակցիան իրականացվել է էթանոլում, և ելքը կազմել է 79%: Պիրոլիդինի ածանցյալ պարունակող 1,2,4-տրիազոլային օղակը ստանալու համար հում 2-((2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլին)-N-ֆենիլհիդրազին-1-կարբոթիո-ամիդը ցիկլացրել ենք հիմնային պայմաններում: Որպես հիմք օգտագործել ենք կալիումի կարբոնատի ջրային լուծույթ: Ցիկլացման ելքը կազմել է 83%: Սովորաբար ցիկլացման համար օգտագործում են ուժեղ հիմքեր, ինչպիսիք են ալկալիները: Մեր նպատակների համար այս հիմքերը հարմար չեն, քանի որ դրանց օգտագործումը կարող է հանգեցնել քիրալ կենտրոնի ռացեմիզացիայի, իսկ կալիումի կարբոնատի օգտագործումը պահպանում է քիրալ կենտրոնը:

Միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են NMR ^1H և ^{13}C , և HRMS սպեկտրալ մեթոդներով: Քիրալային կենտրոնի կառուցվածքի պահպանման մասին վկայում են էլեկտրոնային շրջանաձև դիֆրոիզմի (ECD) սպեկտրոնները, որոնցում կան կլանման պիկեր: Հայտնի է, որ օպտիկական ակտիվություն չունեցող միացությունների ECD սպեկտրոնները գծային են և չունեն կլանումներ:

Արդյունքում մշակվել է կոմբիցիոն հասանելի ելանյութերից L-պրոլինի հենքի վրա քիրալ կենտրոնի պահպանմամբ պոտենցիալ կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերող (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ստացման մեթոդ:

Փորձնական մաս

^1H և ^{13}C NMR սպեկտրոնները գրանցվել են Varian Mercury-300 ՄՀց սպեկտրոմետրի կամ Bruker Avance Neo 400 ՄՀց սպեկտրոմետրի միջոցով DMSO- CCl_4 (1:3) խառնուրդում: Քիմիական շեղումները (δ) ppm-ով տրվել են որպես ներքին ստանդարտ օգտագործվող DMSO-d₆-ի մնացորդային ազդանշանների համեմատ (2,5 ^1H NMR-ի համար և 39,5 ^{13}C NMR-ի համար): Սպին-սպինային փոխազդեցության հաստատունները (J) տրված են Հերցով:

ESI-MS սպեկտրոնները չափվել են Waters Xevo G3 QTof զանգվածային սպեկտրոմետրի միջոցով:

ECD սպեկտրոնները գրանցվել են Appliedphotophysics Chirascan V100 ECD սպեկտրոմետրի միջոցով մեթանոլում 0,05 սմ լայնությամբ կյուվետում: Նմուշներից հանվել է մաքուր մեթանոլի սպեկտրը:

(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլին (3): L-պրոլինը (17,25 գ, 0,15 մոլ) և կալիումի հիդրօքսիդը (25,2 գ, 0,45 մոլ) խառնել ենք 40 °C -

ում իզոպրոպանոլում (100 մլ): Լուծվելուց հետո կաթեցնող ձագարով 2-քլոր-6-ֆտորբենզիլքլորիդ (29.535 գ, 0.165 մոլ) ենք ավելացրել ալնպես, որ ջերմաստիճանը 45 °C -ից չբարձրանա: Խառնուրդը խառնել ենք 6 ժամ 45 °C -ում: Ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացնում ենք 6 Մ-անոց HCl-ի ջրային լուծույթով մինչև pH 5-6, ապա ավելացրել ենք քլորոֆորմ (40 մլ) և խառնել սենյակային ջերմաստիճանում 1 ժամ: Խառնուրդը ֆիլտրել ենք, նստվածքը լվացել քլորոֆորմով: Ֆիլտրատը և քլորոֆորմի լուծույթը խառնել ենք, լուծիչը հեռացրել ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Ստացված զանգվածը խառնել ենք ացետոնում (300 մլ)՝ մինչև ձևավորվի պինդ զանգված: Պինդ զանգվածը ֆիլտրել ենք և չորացրել: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 99%: Սպիտակ պինդ զանգված, հալման կետը՝ 69-70 °C, ECD (c 0.05 մգ/մլ, MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon$): 223 (-1.43) նմ (U^{150}), ^1H NMR (400 ՄՀ, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 7.45 – 7.29 (մ, 1H_{arom}), 7.29 – 7.20 (մ, 1H_{arom}), 7.17 – 7.00 (մ, 1H_{arom}), 5.66 (ս, 1H, COOH), 4.17 (դդ, $J = 44.9$, 12.5 Հ, 2H, C₆H₃CH₂), 3.78 – 3.48 (մ, 1H, NCH), 3.22 – 3.02 (մ, 1H_a, NCH₂CH₂), 2.87 – 2.68 (մ, 1H_b, NCH₂CH₂), 2.27 – 2.07 (մ, 1H_a, NCHCH₂), 2.02 – 1.89 (մ, 1H_a, NCH₂CH₂), 1.88 – 1.75 (մ, 1H_b, NCHCH₂, 1H_b, NCH₂CH₂), ^{13}C NMR (101 ՄՀ, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 172.6, 162.8, 160.3, 135.8, 135.8, 130.0, 129.9, 125.2, 121.7, 114.0, 113.8, 64.3, 52.2, 46.6, 28.4, 22.4, HRMS (ESI) C₁₂H₁₄ClFNO₂ [M + H]⁺, հաշված՝ 258.0697 m/z, գտնված՝ 258.0721 m/z:

(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-Լ-պրոլինի մեթիլ էսթեր (4): (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-Լ-պրոլինը (27.63 գ, 0.1073 մոլ) լուծել ենք մեթանոլում և խառնման պայմաններում կաթեցնող ձագարով ավելացրել ենք SOCl₂-ը (0.1609 մոլ, 11.5 մլ): Ռեակցիոն խառնուրդը խառնել ենք 2 ժամ լուծիչի եռման պայմաններում, ապա հեռացրել ենք լուծիչը ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Խառնուրդը չեզոքացրել ենք NaHCO₃-ի ջրային լուծույթով և էքստրակտել DCM-ով: Օրգանական շերտը չորացրել ենք Na₂SO₄-ով, ապա ֆիլտրել: Լուծիչը հեռացրել ենք ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 75%: Նարնջագույն հեղուկ, ECD (c 0.1 մգ/մլ, MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon$): 236 (-1.52), 202 (0.07) նմ (U^{150}), ^1H NMR (300 ՄՀ, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 7.32 – 7.14 (մ, 2H_{arom}), 7.08 – 6.94 (մ, 1H_{arom}), 3.99 (դդ, $J = 12.8$, 2.5 Հ, 1H_a, C₆H₃CH₂), 3.87 (դդ, $J = 12.8$, 2.3 Հ, 1H_b, C₆H₃CH₂), 3.61 (ս, 3H, CH₃), 3.34 (դդ, $J = 8.9$, 4.5 Հ, 1H, NCH), 2.98 (տդ, $J = 7.8$, 3.7 Հ, 1H_a, NCH₂CH₂), 2.58 (դ, $J = 7.7$ Հ, 1H_b, NCH₂CH₂), 2.14 – 1.64 (մ, 2H, NCHCH₂, 2H, NCH₂CH₂), ^{13}C NMR (75 ՄՀ, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 172.6, 162.9, 159.6, 135.6, 135.5, 128.8, 128.6, 124.8, 124.7, 123.9, 123.7, 113.5, 113.2, 63.3, 51.7, 50.5, 46.2, 28.6, 22.7, HRMS (ESI):

$C_{13}H_{16}ClFNO_2$ $[M + H]^+$, հաշվված՝ 272.0854m/z, գտնված՝ 272.086 m/z:

(S)-1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոհիդրազիդ (5): (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլինի մեթիլ էսթերը (21.199 գ, 0,07808 մոլ) և 24 Մ-անոց հիդրազինի ջրային լուծույթը (9,8 մլ) 12 ժամ սենյակային ջերմաստիճանում խառնել ենք էթանոլում (60 մլ): Ռեակցիոն խառնուրդից ջուրը հեռացրել ենք ռոտորային գոլորշիացուցիչով բենզոլի և էթանոլի հետ ազեոտրոպ թորումով: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 80%: Սպիտակ պինդ զանգված, հալման կետ՝ 75-77 °C, ECD (c 0.2 մգ/մլ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 238 (-4.79), 222 (-6.82) նմ (U^{100}), 1H NMR (300 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 8.26 (ս, 1H, NH), 7.42 – 7.16 (մ, 2H_{arom}), 7.15 – 6.97 (մ, 1H_{arom}), 3.99 – 3.66 (մ, 2H, NH₂, 2H C₆H₃CH₂), 3.18 (դդ, J = 10.1, 4.4 Հց, 1H, NCH), 3.00 – 2.77 (մ, 1H_a, NCH₂CH₂), 2.59 – 2.42 (մ, 1H_b, NCH₂CH₂), 2.22 – 2.02 (մ, 1H_a, NCHCH₂), 1.90 – 1.54 (մ, 1H_b, NCHCH₂, 2H, NCH₂CH₂), ^{13}C NMR (75 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 171.9, 163.0, 159.7, 135.2, 135.2, 129.2, 129.1, 125.0, 125.0, 123.7, 123.4, 113.9, 113.6, 65.3, 52.8, 48.4, 29.8, 23.3, HRMS (ESI): $C_{12}H_{16}ClFN_3O$ $[M + H]^+$, հաշվված՝ 272.0966m/z, գտնված՝ 272.0972m/z:

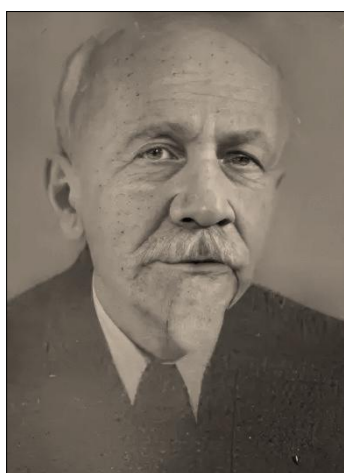
2-((2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլիլ)-N-ֆենիլհիդրազին-1-կարբոթիոամիդ (6): (S)-1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոհիդրազիդը (20.905 գ, 0.077 մոլ) և ֆենիլ իզոթիոցիանատը (0.0847 մոլ, 10 մլ) 2 ժամ լուծիչի եռման պայմաններում խառնում ենք էթանոլում (200 մլ), ապա ռոտորային գոլորշիացուցիչով հեռացնում ենք լուծիչը, մնացորդը էքստրակտում ջուր/DCM համակարգով, օրգանական շերտը չորացնում ենք Na₂SO₄-ով և ֆիլտրում: Լուծիչը հեռացնում ենք ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Հում պրոդուկտն օգտագործվում է առանց հետագա մաքրման: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 79%:

(S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոն (7): 2-((2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլիլ)-N-ֆենիլհիդրազին-1-կարբոթիոամիդը (29.137 գ, 0.075 մոլ) և K₂CO₃-ը (0.0825 մոլ, 11.385 գ) 2 ժամով լուծիչի եռման պայմաններում խառնել ենք ջրում (105 մլ): Խառնուրդը չեզոքացրել ենք HCl-ի 6M-անոց ջրային լուծույթով մինչև pH~8 և թողել 1 ժամ: Ստացված նստվածքը ֆիլտրել ենք և չորացրել: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 83%: Բաց շագանակագույն պինդ զանգված, հալման կետ՝ 100-101°C, ECD (c 0.1 մգ/մլ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 268 (+3.65), 219 (-9.84), 207 (-6.28) նմ (U^{100}), 1H NMR (300 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 13.59 (ս, 1H, NH), 7.53 – 7.12 (մ, 7H_{arom}), 7.08 – 6.94 (մ, 1H_{arom}), 3.91 (դդ,

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- [1] Ghochikyan T.V., Zhamharyan A.G., Afrikyan S.G., Frangyan V.R., Galstyan A.S. – Novel triazole-containing “dipeptides”: synthesis, molecular docking and analgesic activity studies // *ChemBioChem*, 2024, v. 25, e202300837.
- [2] Aggarwal R., Sumran G. – An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles // *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, v. 205, 112652.
- [3] Gao J., Hou H., Gao F. – Current scenario of quinolone hybrids with potential antibacterial activity against ESKAPE pathogens // *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, v. 247, 115026.
- [4] Kabi A.K., Gujjarappa R., Garg A., Roy A., Sahoo A., Gupta S., Malakar C.C. Overview on medicinal impacts of 1,2,4-triazole derivatives, *Springer Proc. Mater.*, 2021, 15, pp. 61-76.
- [5] Swiatek P., “1,2,4-Triazoles”, can be found under <https://encyclopedia.pub/entry/history/show/19764>.
- [6] Tian G., Song Q., Liu Z., Guo J., Cao S., Long S. – Recent advances in 1,2,3- and 1,2,4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: A critical review // *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, v. 259, 115603.
- [7] Kumari M., Tahlan S., Narasimhan B., Ramasamy K., Lim S.M., Shah S. A.A., Mani V., Kakkar S. – Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents // *BMC Chem.*, 2021, v. 15, 5.
- [8] Stingaci E., Zveaghinteva M., Pogrebnoi S., Lupascu L., Valica V., Uncu L., Smetanscaia A., Drumea M., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M., Kravtsov V., Geronikaki A., Macaev F. – New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, v. 30, 127368.
- [9] Zhang S., Xu Z., Gao C., Ren Q.C., Chang L., Lv Z.S., Feng L.S. – Triazole derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, v. 138, 501.
- [10] Galstyan A.S., Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Sarfraz M. – Synthesis, study of the biological activity of new 1,2,4-triazole derivatives and characteristics of the relationship of the structure and biological activity in a series of the latter // *ChemistrySelect*, 2019, v. 4, 12386.
- [11] Belokon' Y.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. – Improved procedures for the synthesis of (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)amino]benzophenone (BPB) and Ni(II) complexes of Schiff's bases derived from BPB and amino acids // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, pp. 4249–4252.
- [12] Petrosyan A.V., Ayvazyan A.G., Ghochikyan T.V., Galstyan A.S. – Ligand-free copper(0)-catalyzed C-S ullmann-type cross-coupling reaction: S-arylation of 5,4-disubstituted 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones // *Eur. J. Org. Chem.*, 2024, v. 27, e202400199.
- [13] Galstyan A.S., Grigoryan S.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Yeganyan T.H., Ayvazyan A.G., Ghochikyan T.V. – On features of halocyclization of 4-allyl-5-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thiones and synthesis of new derivatives of 1,2,3-triazoles // *ChemistrySelect*, 2022, v. 7, e202201283.

БИОГРАФИИ УЧЕНЫХ В ДОКУМЕНТАХ



ГАЗАР ТЕР-ГАЗАРЯН (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Видный учёный-химик, заслуженный педагог и общественно-политический деятель, профессор Газар Григорьевич Тер-Газарян в своей более чем полувековой плодотворной научно-педагогической деятельностью внёс большой вклад в становлении и развитии химических наук, организации химических производств, в подготовке квалифицированных кадров, занимая почётное место в блестящей плеяде учёных-химиков

Республики Армения.

Газар Григорьевич Тер-Газарян родился 17 мая 1874 г. в г. Шуши Нагорного Карабаха в семье священника. Среднее образование получил в Шушинской армянской семинарии и Армянском реальном училище, по окончании которых стал заниматься педагогической работой в армянских начальных приходских школах-в Гадруте и села Кюткюм Капана. Для продолжения учёбы в конце 1898 г. поехал в Женеву, поступил на естественный факультет местного университета, в 1904 получил звание дипломированного химика, а в 1906 г. по представлении диссертации-степень доктора физических наук. В 1906–1907 гг. состоял приват-доцентом в Женевском университете. С конца 1907 г. начал работать в качестве ассистента и заведующего лабораторией в Террите близ Лозанны. С осени 1909 до лета 1910 г. был занят научно-исследовательской работой в Петербурге, избран членом физико-химического общества России. В 1910 г. Тер-Газарян приехал в Баку, где для группы промышленников построил завод винной кислоты и руководил её производством. В 1913 г. был приглашён в Шушинскую армянскую семинарию, в которой до конца 1914–1915 уч. года состоял директором и преподавателем физики.

С конца 1915 до конца 1917 г. работал в научно-исследовательской лаборатории нефтепромышленной фирмы Бенкендфорф и К^о в Баку в качестве научного сотрудника. В 1917–1920 гг. состоял профессором химии в Закавказском университете. В 1923–1934 гг. преподавал химию в Закавказском коммунистическом университете. В 1924 г. был приглашён на работу в Закавказский Госплан, где до 1932 г. занимал различные должности. С 1932 до марта 1933 г. был научным сотрудником и заведующим сектором в научно-исследовательском институте Прикладной химии им. Меликшвили в Тбилиси.

В 1934 г. Тер-Газарян переехал в Ереван, был назначен первым деканом и заведующим кафедрой неорганической химии новосозданного химического факультета Ереванского государственного университета. До ноября 1937 г. он по совместительству руководил кафедрой общей химии Ереванского политехнического института и сектором общей химии Армянского филиала АН СССР, а в 1938–1955 гг. являлся заведующим кафедрой химии Армянского государственного педагогического института. В 1943–1944 гг., состоял профессором химии в Ереванском зоотехническо-ветеринарном институте.

Перу Тер-Газаряна принадлежит ряд научных трудов, в которых освещаются имеющие актуальное значение теоретические и прикладные проблемы и предложения. В своей докторской диссертации – «Изменение критических константов и ортобарных плотностей ацетонитрила и пропионитрила» – в 1906 г. опубликованной на французском языке в «Журнале физической химии», вышедшей в свет в Женеве и Париже, он разработал новый метод ортобарных плотностей. В этом же журнале в 1908–1909 гг. опубликованы статьи Тер-Газаряна о соотношении плотностей жидких гомологов и гомологов. В 1906, 1909 и 1911 гг. в «Известии Парижской академии» были опубликованы его статьи «Плотность хлороводорода и атомный вес хлора», «Атомный вес фосфора», «Общее отношение между физическими свойствами химических соединений» (первые две статьи в соавторстве с профессором Ф. Гюи.) В своих ценных статьях «Превращение нефти в ароматические углеводороды» и «Огнеразложение нефти», вышедших в 1915 г. в журнале «Нефтяное дело»–органе совета съезда Бакинских нефтепромышленников, Тер-Газарян, подчеркивая значение нефти как важного стратегического сырья для народного хозяйства и, в особенности, развитие химической промышленности России, выдвинул получение от нефти разнообразных химических и фармакологических препаратов, красок, красителей, дубительных веществ, растительных масел и других производств, своеобразных методов их практического исследования, применение которых дало возможность избавиться от импорта из-за границы, тем более имея в виду военное положение. Кстати, ещё в 1909 г. бакинское нефтепро-

мышленное общество «Арамазд» пошёл навстречу Г. Газаряну, уделив небольшую сумму с целью выполнения необходимых научно-исследовательских работ. Однако, к сожалению, не нашлись достаточных материальных средств для осуществления работ более высокого уровня. Между тем, разрешение выдвинутых вопросов стимулировало бы дальнейшее развитие химической промышленности России и способствовало созданию новых, имеющих важное народно-хозяйственное значение предприятий. (Подробнее см.: «Нефтяное дело», 1915, 10 сентября, N 17, с. 5–7; 23 1915, октября, с. 10–13).

Статья Тер-Газаряна «О задачах научных исследований» посвящена плодотворной организации и дальнейшему улучшению научно-исследовательских работ в Закавказье, в которой автор подчёркивал насущную необходимость создания в Закавказской Федерации преследующих особые цели институтов и других научно-исследовательских очагов, имеющих прикладной характер, так как союзные органы были заинтересованы развитием важнейших народно-хозяйственных отраслей и отдельных производств и выразили готовность предоставить материальные средства. Он считал важнейшей задачей обеспечение научным оборудованием и лабораториями высших учебных заведений, а также издания специальных журналов, освещающих вопросы науки и техники экономической жизни Закавказья. (Подробнее см.: «НОТ и хозяйство», Тифлис, 1928, N 6–7, с. 18, 23).

В опубликованных в 1929 г. в журналах «НОТ и хозяйство», «Народное хозяйство Закавказья» своих статьях Тер-Газарян коснулся проблемам развития химической и металлургической промышленности.

Монография Г. Тер-Газаряна «Фиксация атмосферного азота» вышедшая в свет в 1926 г. в Тифлисе, является первой книгой по этой теме в СССР. Ещё в 1912 г. в одном из заседаний бакинского отделения Русского технического общества он выступил с докладом о получении с воздуха азотной кислоты, который был принят с большим интересом.

В 1939 г. издательство Армянского педагогического института на правах рукописи стеклографом выпустило учебное пособие Тер-Газаряна «Краткий курс аналитической химии» в трёх частях.

Газар Тер-Газарян умер 12 августа 1958 г. в г. Ереване.

(Подробнее см.: Национальный архив Армении. Ф. 569. Оп. 3. Д. 475).

Ниже впервые публикуется автобиография Г. Тер-Газаряна, хранящаяся в его личном деле Национального архива Армении.

Автобиография Газара Тер-Газаряна

5 декабря 1946 г.

г. Ереван

Я родился в городе Шуши нынешнего Нагорного Карабаха Азербайджанской ССР в 1874 г. Среднее образование я получил в шушинской Армянской Семинарии и в шушинском Реальном училище. По окончании средней школы я стал заниматься педагогической работой в армянских начальных приходских школах; преподавал я в них два учебных года (1896–97 и 1897–98). В 1898 году царское правительство закрыло эти школы, и я, в поисках работы, отправился в Балаханы (Баку). Поработав здесь в качестве служащего два года, в конце 1899 г., я поехал в Женеву для продолжения учёбы, поступил здесь на естественный факультет и учился до 1906 г. В течение этого времени я получил: в 1902 г. – звание бакалавра естественных наук (Bachelier es Sciences Naturelles), в 1904 г. – звание дипломированного химика (Chimiste diplome) и в 1906 г., по представлении диссертации, – степень доктора физических наук (Docteur es Sciences Physiques). В этом же году я был назначен ассистентом при кафедре физической химии, которой руководил тогда, ныне покойный, профессор Филипп Гюи. В 1906–1907 акад. году я состоял приват-доцентом в женевском университете. С конца 1907 г. я начал работать в качестве ассистента и заведующего лабораторией (в Террите, близ Лозанны) у бывшего московского профессора Владимира Феодоровича Лугинина, а после того, как он, в 1908 г. переехал в Париж, я вернулся в Женеву, где занялся исследованиям по определению атомного веса фосфора. С осени 1909 до лета 1910 года я был занят научно-исследовательской работой в Петербурге (в лаборатории проф. Л. Чугаева).

В 1910 году я приехал в Баку, где для группы промышленников построил завод винной кислоты и руководил производством её. В 1913 г. я был приглашен в Шушинскую Армянскую Семинарию, в которой я, до конца 1914–15 учебного года, состоял директором и преподавателем физики. Начиная с конца 1915 г. до конца 1917 г. я работал в научно-исследовательской лаборатории нефтепромышленной фирмы

Бенкендорф и К⁰ (в Баку) в качестве научного сотрудника. С 1917–18 уч. года я состоял профессором химии в Закавказском университете (бывшие Тифлиские Женские Курсы) до закрытия его в 1920 году. После этого я принял предложение Тифлиского отделения Центросоюза организовать для него получение серного эфира, построил необходимую установку и руководил делом получения этого продукта. По советизации Грузии, эта лаборатория была закрыта. Тогда я начал работать в Производственном отделе Совета профсоюзов Грузии, а затем,

в течение почти двух лет (до 1924 г.) – в Тифлисском представительстве Наркомпрода Армении и Арменторга.

В 1923 г., когда было положено основание Закавказского Коммунистического Университета я был приглашен преподавать в нём химию. Преподавал я здесь до конца 1933–34 уч. года. В этот же период я был (в 1930–31 уч. году) профессором химии, заведующим кафедрой в Тифлисском Институте инженеров путей сообщения и читал общую химию на курсах по подготовке техников и инженеров Службы пути закавказских железных дорог. В 1924 г. я был приглашен на работу в Закавказский Госплан, где в течение этого года был членом сотрудником Промышленной секции, в 1925 г. – заместителем председателя и с 1926 до 1929 г. – председателем этой секции. С 1929 до 1932 г. я занимал различные должности – в Загосплане, в ЗакВСНХ и других учреждениях. С 1932 до марта 1933 г. я был научным сотрудником, заведующим сектором в научно-исследовательском институте Прикладной химии им. Меликишвили в Тбилиси. С начала 1934–35 уч. года до ноября 1937 г. я заведывал кафедрой общей химии в Ереванском Политехническом институте и в Госунте Армении (до 20 сентября 1937 г.). С начала 1938–39 уч. года я состою профессором в Армянском Педагогическом институте. В 1943–44 уч. году состоял профессором химии в Зооветеринарном институте.

Я принимал небольшое участие в политической жизни Закавказья, работая в его социал-демократических организациях. Участвовал в работе Лондонского съезда РСДРП. Был на международном съезде в Штутгарте. После февральской революции я редактировал в течение нескольких месяцев «Известия Бакинского Совета Рабочих, Крестьянских и Солдатских Депутатов». К сожалению, я принял участие также в Закавказском Сейме. Однако вскоре (феврале 1918 г.) я отказался от дальнейшего участия в нём и переехал в Баку, а отсюда – на Северный Кавказ, где поступил на советскую службу во Владикавказе (Орджоникидзе). В марте 1919г. я вернулся в Тбилиси и приступил к своим занятиям в Закавказском университете. В 1919 и до установления советской власти в Грузии я принимал участие в работах группы социал-демократов-интернационалистов.

Профессор Газар Григорьевич Тер-Газарян

*Национальный архив Армении. Ф. 569. Оп. 3. Д. 475. Л. 11–15.
Подлинник. Рукопись.*

Публикацию подготовил
Степан Гарибджанян

кандидат исторических наук

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.3-4-362

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде обзорных (тематических или авторских) и полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию. **Статьи должны содержать материалы, посвященные синтезу новых веществ, либо разработке принципиально новых методов синтеза, исследования и новым химическим свойствам (превращениям) известных веществ, а также изучению новых физико-химических свойств и структуры синтезированных материалов/ веществ.** Журнал публикует работы на английском, русском и армянском языках по всем направлениям химической науки, в том числе по общей, неорганической и аналитической химии, физической химии и химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии полимеров, химии природных соединений, биоорганической химии и химии материалов. Статьи, предлагаемые к публикации в разделе биоорганической химии, должны быть посвящены получению новых потенциально биологически активных соединений, в том числе и выделенных из природных объектов. При описании новых веществ, обладающих значительной (в сравнении с применяемыми в медицине лекарствами) биологической активностью, статья может содержать результаты биологических исследований, включающих ссылки на использованные методы изучения биологической активности, информацию о типе использованных биообъектов, активности и токсичности синтезированных препаратов в сопоставлении с соответствующими показателями применяемых в медицине лекарств. В заключении следует привести краткий аргументированный вывод о связи между структурой и биологической активностью исследованных соединений. Опубликованные материалы, а также материалы, представленные для публикации в других журналах, к рассмотрению не принимаются. Авторские обзоры (до 25 стр.) представляют собой обобщение и анализ результатов цикла исследований одного или нескольких авторов по единой тематике, а тематические обзоры – должны быть посвящены анализу работ по отдельным классам соединений или реакций. Полные статьи принимаются объемом до 12 страниц, объем краткого сообщения — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** (объемом до 3 стр.) должны содержать изложенные в краткой форме научные результаты принципиально важного характера, требующие срочной публикации. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи независимо от их объема. Для публикации статьи авторам необходимо представить в редакцию следующие материалы и документы*: 1) направление от организации (в 1 экз.); 2) подписанный всеми авторами текст статьи, включая аннотацию, таблицы, рисунки и подписи к ним (все в 2-х экз.); 3) графический реферат (в 2-х экз.); 4) аннотации на двух языках, отличных от языка самой статьи (например, если статья на русском, то должны быть также аннотации на английском и армянском, причем текст аннотации на английском языке не должен быть меньше 0,5 стр); 5) электронную версию статьи, с аннотациями, литературой и графическим рефератом.

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

Статья должна быть написана сжато, аккуратно оформлена и тщательно отредактирована. Не допускается дублирование одних и тех же данных в таблицах, в схемах и рисунках. Автор несет полную ответственность за достоверность экспериментальных данных, приводимых в статье.

Все статьи, направляемые в редакцию, подвергаются рецензированию и научному редактированию. Статья, направленная автором на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде вместе с ее первоначальным вариантом в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания, комментарии и поясняющее все внесенные изменения. Статья, задержанная на исправлении более одного месяца или требующая повторной переработки, рассматривается как вновь поступившая. Редакция посылает автору перед набором для проверки отредактированный экземпляр статьи и корректуру.

Структура публикаций. Публикация обзоров, полных статей и кратких сообщений начинается с заглавия статьи, далее приводятся инициалы и фамилии авторов, названия

научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений и адреса электронной почты автора, ответственного за переписку. Вслед за этим дается краткая аннотация (не более 12 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации. Далее приводятся ключевые слова (5-7 слов). Отметим, что в названии статьи следует избегать сокращений и формул.

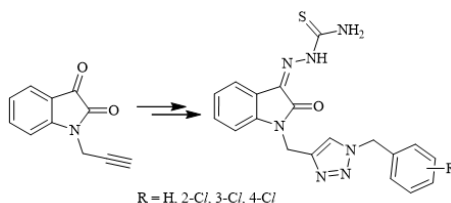
В первых абзацах основного текста кратко обсуждается известная литературная информация по исследуемому вопросу. Далее объясняется сущность работы, четко указываются цель и задачи исследования. Затем следует обсудить и объяснить все полученные в работе важнейшие результаты. Основной текст статьи завершается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

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

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

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

А.С. Галстян
Т.А. Еганян
Т.В. Кочикян



Хим.ж.Армении, 2022, т.75, № 1, с. 92

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

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

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

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

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

² Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26
E-mail: gdanag@email.com

Изучены реакции различных замещенных метилпиримидинов и бициклических 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих метильные группы в пиримидиновом кольце, с замещенными бензальдегидами и гетероциклическими альдегидами пиразольного и фуранового ряда. В результате синтезирована серия стирил- и винилпроизводных пиримидина, содержащая сопряженные π-связи. В некоторых примерах, в частности, при взаимодействии 2-гидрокси-4-метил-6-фенилпиримидина с пара-диметиламино- и пара-диэтиламинобензальдегидами

были выделены не стиролпроизводные, а продукты присоединения исходных реагентов – 2-гидрокси-4-[(2-(4-(диалкиламино)-фенил)-2-гидроксиэтил)]-6-фенилпиримидины, то есть продукты гидратации ожидаемых стирол производных.

Библ. ссылок 10, рис. 2, табл. 1.

Ключевые слова: пиримидин, альдегиды, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин, стирол-производные, гетероциклические альдегиды.

Текст статьи печатается через 1.5 интервала (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1.5 см с правой стороны, 2.5 см сверху, 2.5 см снизу, размер шрифта — 12. Все страницы рукописи, включая список литературы, резюме на двух языках и графический реферат, нумеруются. Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются в порядке их упоминания в тексте. Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы последних лет по теме статьи, причем статьи самих авторов (самоцитирования) не должны превышать 40 % от всех ссылок. В авторских обзорах самоцитирования могут достигать 60 %, но, как и в тематических обзорах, цитируемые статьи должны включать в основном работы последних 10–15 лет. В тексте статьи должны быть упомянуты все ссылки, приведенные в списке литературы. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий всех авторов.

Список литературы должен быть оформлен следующим образом:

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

Примеры ссылок на статьи:

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

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

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

При обсуждении частных вопросов указывают конкретную страницу или главу книги.

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

Статьи в сборниках:

Ола Дж., Фарук О., Пракаш Дж. К.С. в кн: Активация и каталитические реакции алканов / под ред. К.М.Хилла. М., Наука, 1992, с. 39.

При цитировании переводных изданий после выходных данных русскоязычной версии в квадратных скобках необходимо указать выходные данные оригинального издания. Например: Внутреннее вращение молекул./ под ред. В.Д. Орвилл-Томаса. М., Мир, 1974, 374 с. [Internal Rotation in Molecules, Ed. W. J. Orville-Thomas, Wiley, New York, 1974, 329 pp.].

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

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

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. докт.хим.наук. «Название», Город, институт, год, стр.

Программы: Sheldrick G. M., SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

Банки данных: Cambridge Structural Database System, Version 5.17, 1999.

Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются.

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендуется применять в формулах следующие условные обозначения: алкил – Alk, арил – Ar, гетерил – Ht, галоген – Hlg, CH_3 – Me, C_2H_5 – Et, C_3H_7 – Pr(i-Pr), C_4H_9 – Bu (соответственно s-Bu, i-Bu, t-Bu), C_6H_5 – Ph, CH_3CO – Ac, мезил – Ms, тозил – Ts.

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

Экспериментальная часть должна быть написана в настоящем времени (**кипятят, сушат, удаляют** и т. д.). Для впервые описанных соединений приводится полное название по номенклатуре ИЮПАК. В Экспериментальной части при указании массы (размерность – *Italic*) введенных в реакцию реагентов одновременно приводится их молярное количество, например: " ... 0.103 г (1.0 ммоль) 2-этинилпиридина...". В числах десятичные разряды отделяются **точкой (!)**. В эмпирических брутто-формулах элементы располагаются по системе Chemical Abstracts: C, H и далее согласно латинскому алфавиту. Формулы молекулярных соединений и иониевых солей даются через точку (например $C_6H_{12}N_2 \cdot 2HCl$). При описании использования тонкослойной хроматографии для очистки продукта реакции, должны быть указаны как сорбент, так и элюент. Физические константы и спектральные характеристики рекомендуется сводить в таблицы. Упоминаемые в заголовках граф таблицы величины должны сопровождаться отделенным запятой указанием, в каких единицах они выражены (например: "Выход, %"). Физико-химические характеристики веществ необходимо указать в нижеприведенном порядке. Температура плавления и кипения. Диапазон температуры плавления вместе с растворителем, используемым при перекристаллизации, следует указывать для каждого кристаллического продукта, например, "жёлтые иглы, т. пл. 78–79 °C (EtOH) (т. пл. 79–80 °C (EtOH) [12])". Аналогично для жидких продуктов – температура кипения, например "бесцветное масло, т. кип. 127–128 °C (10 мм рт. ст.)".

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

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C . Должны быть указаны частота прибора, использованный стандарт и растворитель. Если для ЯМР 1H и ^{13}C используется не ТМС, то следует указать химический сдвиг стандарта в шкале δ . Для обозначения положения атомов водорода следует использовать обозначения типа H-3. Протоны в составе сложных групп, к которым относится сигнал, следует подчеркнуть снизу [$3.17\text{--}3.55$ (4H, м, N($\underline{CH_2CH_3})_2$)] для положения заместителей обозначения 3-CH₃; для обозначения положения атомов использовать: C-3, N-4 и т. д. Если какой-либо сигнал в спектре описывается как дублет, триплет и т. п. (а не синглет или мультиплет), то необходимо привести соответствующее количество КССВ ($J_{5,6}$). Сигналы должны быть приведены для каждого нового соединения. Если проведены подробные исследования для установления строения или пространственных взаимодействий атомов, должны быть указаны использованные 2D методы.

Примеры записи:

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.91 (2H, к, $J = 7.0$, $COOCH_2$); 4.46 (2H, д, $J = 6.1$, NCH_2); 7.10–7.55 (9H, м, H-6,7,8 + $NHCH_2C_6H_5$); 7.80 (1H, с, H Ar); 7.97 (1H, с, H-5'); 8.13 (1H, д, $J_{5,6} = 8.2$, H-5); 11.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 16.8 (CH_3); 36.3 (CH_2); 48.5 (C-5); 121.6 (C-3); 123.0 (C-9); 125.8 (C-3',5'); 128.9 (C-6); 134.4 (C-5a); 143.4 (C-10a); 148.3 (C-8).

Масс-спектры приводятся в виде числовых значений m/z и относительных значений ионного тока в построчной записи или в виде таблицы. Необходимо указывать использованную разновидность метода ионизации, энергию ионизации, массовые числа характеристических ионов, их генезис и интенсивность по отношению к основному иону. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 386 $[M]^+$ (36), 368 $[M-H_2O]^+$ (100), 353 $[M-Me]^+$ (23). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 387 $[M+H]^+$ (100), 369 $[M+H-H_2O]^+$ (23).

Пример записи данных масс-спектра высокого разрешения: Найдено, m/z : 282.1819 $[M+Na]^+$. $C_{17}H_{25}NNaO$. Вычислено, m/z : 282.1828.

Пример записи данных элементного анализа: Найдено, %: C 55.22; H 4.09; Br 20.42; Cl 9.04; N 7.18. $C_{18}H_{16}BrClN_2O$. Вычислено, %: C 55.19; H 4.12; Br 20.40; Cl 9.05; N 7.15.

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

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

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Գրաֆիկական ռեֆերատներ	259
Ա.Լ. Մնջոյանի 120-ամյակին նվիրված	263

Հնդհանուր, անօրգանական և ֆիզիկական քիմիա

Է.Ք. Հայրիյան, [Ֆ.Վ. Միրզոյան], Ա.Ա. Կառապետյան, Ն.Ա. Օ հանյան, Լ.Ա. Միրզոյան, Լ.Ս. Բաղդասարյան – Նոսր ջրային լուծույթներում որոշ 3-, 4, 5 – ավալենտ էլեմենտների մոլիբդենային հետերոպոլիմիացությունների առաջացման քիմիական նոր պատկերացումները	268
Յա. Շաբլովսկի – Ազատ տատանումները հոմոգեն ռեակցիաներում	282
Օ.Ա. Քամալյան, Ս.Բ. Մխիթարյան, Ս.Մ. Վարդապետյան – Ծիրանի կորիզների միկրոալիքային կարբոնացմամբ ստացված բիֆունկցիոնալ ածխային սորբենտներ	294

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Ա.ՈՒ. Իսախանյան, Ն.Ջ. Հակոբյան, Զ.Ա. Օվսյան, Հ.Մ. Ստեփանյան, Ա.Ա. Հառուքյունյան – N- , O- ացիլացման ռեակցիաների պրոդուկտների սինթեզը և կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքները	301
Ա.Ի. Մարկոսյան, Ս.Վ. Դիվանյան, Ա.Շ. Հովհաննիսյան, Դ.Գ. Ալահվերդիևա, Ա.Ս. Բաղդասարյան, Մ.Յ. Դանդյան – Էթիլ 1-ամինո-3-մեթիլ-3-պրոպիլ-3,4-դիհիդրոնավթային-2-կարբոքսիլատի սինթեզը եվ փոխարկումները	319
Ա.Ի. Մարկոսյան, Ա.Ս. Այվազյան, Ս.Հ. Գաբրիելյան – 3-ալիլ-և 3-մետալիլ-5,5-դիմեթիլ-2-թիոքսո-2,3,5,6-տետրահիդրոբենզո[ն]քինազոլին-4(1H)-ոների և ամինոմիացությունները ռեակցիաների ընդհանուր օրինաչափությունները	331
Զ.Ա. Հովսյան – Նոր 3-(2,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-1,5-դիֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1 H-պիրազոլների ածանցյալների սինթեզը	340
Կ.Ս. Բարսեղյան, Մ.Օ. Մանուկյան, Ա.Ա. Համբարձումյան, Ա.Ա. Հառուքյունյան – Չհագեցած ամոնիումային աղերի եվ ֆուրանամիների դոկինգ հետազոտություն	345
Տ.Հ. Եգանյան – Քիրալային կենտրոնի պահպանմամբ (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի սինթեզ	355

Գիտնականների կենսագրությունները փաստաթղթերում

Ս.Գ. Ղառիբջանյան – Գիտնականների կենսագրությունները փաստաթղթերում. Ղազար Տեր-Ղազարյան (ծննդյան 150-ամյակի առթիվ)	362
Ուղեցույց հեղինակների համար	367

СОДЕРЖАНИЕ

Графические рефераты	259
К 120-летию А. Л. Мнджояна	263

Общая, неорганическая и физическая химия

<i>Э.Х. Айриян, [Ф.В. Мирзоян], А.А. Карапетян, Н.А. Оганян, Л.А. Мирзоян, Л.А. Багдасарян</i> – Новые представления о химизме образования молибденовых гетерополикислот некоторых 3-х, 4-х и 5-ти валентных элементов в разбавленных водных растворах (обзор)	268
<i>Я.О. Шабловский</i> – Свободные колебания при протекании гомофазных реакций	282
<i>О.А. Камалян, С.Б. Мхитарян, С.М. Вардапетян</i> – Бифункциональные углеродные сорбенты, полученные микроволновой карбонизацией скорлуп косточек абрикоса	294

Органическая и биоорганическая химия

<i>А.У. Исаханян, Н.З. Акопян, З.А. Овасян, Г. М. Степанян, А.А. Арутюнян</i> – Синтез и исследование биологической активности продуктов реакций N- и O- ацилирования	301
<i>А.И. Маркосян, С.В. Диланян, А.Ш. Оганисян, Д.Г. Алавердиева, А.С. Багдасарян, М.Ю. Дангян</i> – Синтез и превращения этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата	319
<i>А.И. Маркосян, А.С. Айвазян, С.А. Габриелян</i> - Общие закономерности реакций 3-аллил- и 3-металлил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-онов с аминсоединениями	331
<i>З.А. Овасян</i> – Синтез новых производных 3-(2,4-диметоксифенил)-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразола	340
<i>К.С. Барсегян, М. О. Манукян, А. А. Амбарцумян, А. А. Арутюнян</i> – Докинг исследования ненасыщенных аммониевых солей и аминфуранов	345
<i>Т.А. Еганян</i> – Синтез (S)-5-(1-(2-хлор-6-фторбензил)пирролидин-2-ил)-4-фенил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона с сохранением хирального центра	355

Биографии ученых в документах

<i>С.Г. Гарибджанян</i> – Биографии ученых в документах: Газар Тер-Газарян (к 150-летию со дня рождения)	362
Правила для авторов	367

CONTENTS

Graphic Abstract	259
On the 120th anniversary of A. L. Mndzhoyan	263

General, Inorganic and Physical Chemistry

<i>E.Kh. Hairiyan, [F.V. Mirzoyan], A.A. Karapetyan, N.A. Oganyan, L.A. Mirzoyan, L.A. Baghdasaryan</i> – New concepts on the chemism of formation of molybdenum heteropolyacids of some 3-, 4- and 5-valence elements in dilute aqueous solutions	268
<i>Ya.O. Shablovsky</i> – Free oscillations of homophase reactions	282
<i>O.A. Kamalyan, S.B. Mkhitarian, S.M. Vardapetyan</i> – Bifunctional carbon sorbents obtained by microwave carbonization of apricot kernel shells ...	294

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>A.U. Isakhanyan, N.Z. Hakobyan, Z.A. Ovasyan, G.M. Stepanyan, A.A. Harutyunyan</i> – Synthesis and study of biological activity N- and O-acylation reaction products	301
<i>A.I. Markosyan, S.W. Dilanyan, A.Sh. Hovhannisyan, D.G. Alahverdieva, A.S. Baghdasaryan, M.Yu. Danghyan</i> – Synthesis and transformations of ethyl 1-amino-3-methyl-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate ..	319
<i>A.I. Markosyan, A.S. Ayvazyan, S.H. Gabrielyan</i> - General regularities of reactions of 3-allyl- and 3-metallyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-4(1 <i>H</i>)-ones with amino compounds	331
<i>Z.A. Hovasyan</i> – Synthesis of new 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazole derivatives	340
<i>K.S. Barseghyan, M.O. Manukyan, A.A. Hambardzumyan, A.A. Harutyunyan</i> - Docking studies of unsaturated ammonium salts and aminofurans	345
<i>T.H. Yeganyan</i> – Synthesis of (S)-5-(1-(2-chloro-6-fluorobenzyl)pyrrolidin-2-yl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thione with retention of the chiral center	355

Biographies of scientists in documents

<i>S.G. Garibjanyan</i> – Biographies of scientists in documents: Ghazar Ter-Ghazaryan (on the 150 th anniversary)	362
Guidance for authors	367

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL
OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ՀԱՏՈՐ 77 ТОМ

3-4

Заказ N 1356
Подписано к печати 27.12.2024.
7.5 печ. листов. Тираж 150.
Типография НАН РА,
Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24.