

Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА

НЕКОТОРЫЕ УСПЕХИ ОРГАНИЧЕСКОЙ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

*СБОРНИК ТРУДОВ
ВЫПУСК 2*

ЕРЕВАН 2015

ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ՈՐՈՇ
ՆՎԱՃՈՒՄՆԵՐ

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի
գիտատեխնոլոգիական
կենտրոնի Ա.Լ.Մնջայանի անվ. Նուրբ օրգանական քիմիայի
ինստիտուտի 60-ամյակին նվիրված աշխատանքների
Ժ Ո Ղ Ո Վ Ա Ծ ՈՒ
Պրակ 2

Գլխավոր խմբագիր Վ.Օ.Թովուզյան

Պատասխանատու խմբագիր Ա.Խ.Գյուլնազարյան

Խմբագիրներ Ա.Ա.Ադեկյան
Ա.Ս.Ավագյան

Ժողովածուն տպագրվում է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և
դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի
գիտատեխնիկական խորհրդի որոշմամբ

УДК 54
ББК 24
Н 479

НЕКОТОРЫЕ УСПЕХИ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

СБОРНИК ТРУДОВ ВЫПУСК 2

Посвящается 60-летию основания Института тонкой органической химии им. А.Л. Миндзояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА

Главный редактор В.О.Топузян

Ответственный редактор А.Х.Гюльназарян

Редакторы А.А.Агемян
А.С.Авакян

Н-479 Некоторые успехи органической и фармацевтической химии:
Сборник трудов. Выпуск 2. / Главный редактор В.О.Топузян:
Ер:- Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА. 2015. 430 с.

УДК 54
ББК 24

ISBN 978-9939-1-0243-6

© НТЦ ОФХ НАН РА, 2015

Сборник печатается по решению научнотехнического совета Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. **Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Научная деятельность и прикладные результаты.....8**
2. **ИТОХОВЦЫ30**
3. **В. В. Дабаева, М. Р. Багдасарян, С. Г. Пилюсян, А. С. Норавян /Синтез новых конденсированных гетероциклических систем на основе 5-гидроксиметилентетрагидропиран (тетрагидротииопиран,пиперидин)-4-онов и их превращения.....73**
4. **Р. Г. Мелик-Оганджян, Т. Р. Овсепян, М. А. Калдрикан, Ф. Г. Арсенян, Л.А. Григорян / Исследования по изысканию потенциальных противоопухолевых, антивирусных средств среди производных биогенных пиримидинов и пятичленных гетероциклов 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола80**
5. **А.А. Агекян, Ж.С. Арустамян, Г.Г. Мкрян, Р.Э. Маркарян, А.С. Авакян, С.О. Вартанян, А.Б. Саргсян / Исследования по синтезу новых функциональнозамещенных тетрагидроизохинолинов, 1,4-бензодиоксанов и изохроманов.....100**
6. **В.А. Мнацакян, М.И. Ерибекян, В.В. Ананикян, Г.С. Ананикян / Некоторые результаты изучения химии растительного сырья.....113**
7. **М.О.Манукян, К.С.Барсегян, А.Х.Гюльназарян,Т.А.Саакян / Прегруппировка Стивенса- путь к высоконасыщенным и гетероциклическим соединениям.....126**
8. **В.О. Топузян, А.Р. Манвелян / Новая тандемная реакция с участием насыщенного 5(4Н)-оксазолонов.....138**
9. **М.Ж.Овакимян, Г.Ц.Гаспарян, М.Р.Григорян,А.С.Бичахчян А.С.Погосян / Некоторые особенности реагирования α,β - и β,γ -ненасыщенных фосфониевых солей с нуклеофильными реагентами.....153**

10. **М.С. Саргсян, А.Г. Асратян, С.С. Айоцян, А.Х. Хачатрян, А.Э. Бадасян и С.Г. Конькова** / Синтез карбо- и гетероциклических систем, содержащих амимдную группу на основе взаимодействия иминов и ендионов с амидами ацетоуксусной и малоновой кислоты.....164
11. **Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян** / Синтез и превращения конденсированных 2-аминопирролов.....184
12. **А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Дж. А. Авакимян, Г. М. Степанян** / Синтез и антибактериальные свойства 5,5-диметил-аминобензо[h]хиназолинов.....194
13. **С. П. Гаспарян, М. В. Алексанян, Г. К. Арутюнян, А. О. Мартиросян** / Синтез и превращения новых аналогов 2-фенилпролина.....212
14. **О.С.Атгарян, В.И. Рстамян, К.С. Бадалян, А.А. Саакян, А.Э. Акопян, Г.В. Асратян** / Синтез, свойства и практическое применение 3- и 4-пиразолокарбоновых кислот.....224
15. **Н.Г.Обосян, К.В.Балян, А.Л.Петросян, Ж.А.Чобанян** / О реакциях меркурирования пропаргиловых эфиров.....234
16. **Г.А.Геворгян, А.У.Исаханян, А.Г.Агабабян, Н.К.Гаспарян, О.А.Папоян, Н.З. Акопян, М.Г.Малакян, С.С.Марданян** / Синтез, биологическая активность и разделение на диастереоизомеры арилалифатических вторичных аминок спиртов.....245
17. **Л. Х. Галстян, К. С. Аветисян, В. С. Арутюнян** / Некоторые превращения функционально замещенных 2,5-дигидрофуран-2-онов и биологическая активность полученных соединений.....260
18. **Э.О. Чухаджян, А.С. Габриелян, К.Г. Шахатуни, Эл.О. Чухаджян, Г. А. Паносян** / Обнаружение уникального явления в области перегруппировки Стивенса.....270
19. **Р.Дж. Хачикян, А.Г.Симонян, Р.С. Манукян, З.Г. Овакимян, А.А.Микаелян, Н.В.Товмасын, М.Г.Инджикян** / Особенности взаимодействия дигалоген- и β -ароилдибромпропионовых кислот с трифенилфосфином и N-содержащими гетероароматическими соединениями и некоторые реакции полученных соединений.....280
20. **С.А.Погосян** / Синтез и биологическая активность в ряду поликонденсированных гетероциклов.....292

21. А.А. Арутюнян, Г.А. Паносян, М.В. Галстян, Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян, Р. С. Сукасян, А. С. Григорян / Синтез новых пиримидинов и поликонденсированных азагетероциклов.....	299
22. М.А.Ирадян, Н.С.Ирадян, Г.М.Степанян / Изыскание новых противоопухолевых препаратов на базе пятичленных гетероциклов – 55 лет поиска, дерзаний и успехов.....	311
23. К.А. Геворкян, А.Д. Арутюнян, Г.Л. Арутюнян, Р.В. Пароникян, Г. М. Степанян, М. В. Галстян и С. П. Гаспарян / Синтез и биологическая активность новых производных 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов.....	325
24. А. А. Оганесня, Г.К. Григорян, Н.Г. Григорян / Физическая химия эмульсионной полимеризации	333
25. Ф.С.Киноян / Исследование внутри- и межмолекулярного взаимодействия терминальных ацетиленовых соединений методом ИК-спектроскопии	347
26. Г.Г. Данагулян / Нестандартный путь синтеза пиразоло-[1,5- <i>a</i>]пиримидинов из пиримидинов.....	355
27. А.П.Енгоян / Синтез новых биоактивных соединений на базе N,S,O-содержащих пятичленных гетероциклов и азинов....	366
28. Список публикаций НТЦ ОФХ НАН РА за 2012-2015 гг.....	383

Уважаемые коллеги!

Представленный Вашему вниманию сборник является вторым по счету, где обобщены некоторые достижения последних лет различных коллективов, работающих в области химии и биоорганической химии. Он посвящен 60-летию основания Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, ныне функционирующего в составе Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии (НТЦ ОФХ) НАН РА.

В сборнике Вы можете ознакомиться с историей создания и плодотворной научной деятельности Института. Там же помимо научных обзорных статей приведены биографические сведения об ученых, внесших весомый вклад в становление ИТОХ, а также список публикаций сотрудников НТЦ ОФХ НАН РА, который является продолжением списка литературы предыдущего сборника, опубликованного в 2012 г. Таким образом, в двух выпусках сборника “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии” обобщены публикации НТЦ ОФХ НАН РА со дня его основания (2007г.).

Хотел бы от имени составителей сборника поблагодарить всех, кто помог собрать информацию как по истории ИТОХ, так и при оформлении библиографической части.

Надеюсь, что настоящий сборник так же, как и предыдущий, будет полезен широким кругам химиков, биохимиков и фармакологов.

Виген Топузян

Член-корреспондент НАН РА, директор НТЦ ОФХ НАН РА



**ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. А. Л. МНДЖОЯНА НАУЧНО-
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН РА
*НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
И ПРИКЛАДНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ***

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна Национальной Академии наук Республики Армения был одним из ведущих научно-исследовательских центров бывшего Советского Союза, где проводились фундаментальные исследования в области синтеза соединений из различных классов органической химии с целью изыскания новых типов биологически активных веществ, изучались их биологические свойства и создавались новые лекарственные препараты.

Своими истоками Институт тонкой органической химии уходит в суровые годы Великой Отечественной войны, когда на кафедре органической химии Ереванского медицинского института под руководством А.Л. Мнджояна была организована специальная химическая лаборатория, в задачу которой входил синтез нужных фронту и тылу лекарственных препаратов, а также различных реактивов и индикаторов для выявления боевых отравляющих веществ. В 1955 г. на базе Ереванской научно-исследовательской химико-фармацевтической лаборатории Минздрава СССР был создан Институт тонкой органической химии (ИТОХ). Институт, ознаменовавший собой окончательное утверждение в республике нового и успешно развивающегося направления исследований - тонкого органического син-

теза, изыскания эффективных лекарственных препаратов, вошел в состав Академии наук Армении.

Разработка этого направления, принявшая с самого начала нацеленность на практический результат, основывалась на исследовании и выявлении объективно существующих причинных связей и закономерностей биологической активности вещества от его строения. Успешному решению стоящих перед ИТОХ задач способствовали не только удачное сочетание в поисковых работах эмпирического подхода с целенаправленным синтезом, но и глубоко продуманная структура института, состоящая из тесно взаимодействующих подразделений – химических, биологических, физико-химических, фармацевтических лабораторий и групп, а также опытно-нарабочего цеха. Иными словами были созданы все условия для создания лекарств – от лаборатории до аптеки.

Основными направлениями исследований Института тонкой органической химии являлись изыскание препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нервно-психических нарушений, противовоспалительных процессов, злокачественных новообразований и лейкозов, различных инфекций, а также создание средств, применяемых в хирургической практике.

Главную роль в формировании и развитии профилирующих направлений института сыграл Герой Социалистического Труда, академик НАН Арм ССР А.Л. Мнджоян – основатель ИТОХ и его директор до 1970г. Им положено начало систематическим исследованиям по изучению связи между строением и физиологическими свойствами органических соединений, с этой целью были проведены обширные синтетические исследования, получены многочисленные гомологические ряды и прослежены закономерности в проявлении биологического действия. Их практическим выходом явилась разработка и внедрение в медицинскую практику целого ряда оригинальных лекарственных препаратов – дитилин, субехолин, бротилин, пуфемид, ганглерон, кватерон, арпенал, месфенал, этпенал, тийодин, налецин и др..

Синтетические исследования велись среди различных гетероциклических систем, производных двухосновных карбоновых, замещенных уксусных кислот, фенолокислот, моно- и бис-аминокетонов,

аминоспиртов, диаминов, пептидов, полусинтетических пенициллинов, непредельных соединений и многих других. При этом изучались и совершенствовались соответствующие химические реакции, разрабатывались удобные препаративные способы получения соединений, с помощью современных физико-химических методов устанавливалась их структура.

Полученные соединения всесторонне изучались по нескольким десяткам биологических тестов для выявления специфической фармакологической активности. Широкому охвату в биологических исследованиях максимального количества препаратов способствует разработка и освоение в институте экспериментальных методов их отбора и изучения. Выявленные в ходе этого активные соединения передавались в отдел предклинических исследований Специального химико-фармацевтического технологического бюро института (СХФТБ), где изучается хроническая токсичность препаратов, их тератогенность, канцерогенность, алергогенность и другие свойства. Это необходимо для обеспечения безвредности препарата, подготавливаемого для направления на клинические испытания. Указанные исследования длятся несколько лет, однако они необходимы для удовлетворения возросших требований Фармакологического комитета Минздрава СССР к новым лекарственным препаратам, их соответствия международному уровню. В СХФТБ в соответствующих лабораториях разрабатываются также лекарственные формы и фармакопейные статьи на препараты, то есть определяются параметры стандартности лекарственных средств, обеспечивается высокое качество таблеток, ампул и капсул препаратов и устанавливаются сроки их годности.

Основной задачей СХФТБ ИТОХ являлась разработка технологии внедрения препаратов института, их наработка для клинических испытаний и выпуск опытных партий. В СХФТБ осуществлялось производство препаратов в полупромышленных масштабах с направлением их в аптечную сеть страны. Длительный период это важное подразделение института возглавляли опытный технолог Е.Б. Григорян, к. х. н. М. Р. Бархударян и к. х. н. Л.Ш. Пирджанов.

За успехи в развитии биоорганической химии и подготовке высококвалифицированных специалистов Институт тонкой органи-

ческой химии награжден орденом Трудового Красного Знамени. За победу в соц. соревновании институт был награжден переходящим Красным Знаменем ЦК КПСС, Совета Министров СССР, ВЦСПС и ЦК ВЛКСМ, переходящим Красным Знаменем ЦК КП Армении, Совета Министров Арм ССР, Совпрофа и ЦК ЛКСМ Армении, переходящим Красным Знаменем Президиума АН СССР и ЦК Профсоюза работников просвещения, высшей школы и научных учреждений.

Институт тонкой органической химии являлся постоянным участником ВДНХ СССР и ВДНХ Арм ССР, неоднократно удостоивался медалей и дипломов этих выставок. Препараты ИТОХ экспонировались на многих других всесоюзных и международных выставках и ярмарках.

Ряд сотрудников института – Мнджоян О.Л., Аветисян С.А., Акопян Н.Е., Герасимян Дж.А. за создание и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных препаратов удостоены высокого звания лауреата Государственной премии Армянской ССР, группа ведущих ученых отмечена высокими правительственными наградами и почетными грамотами Президиума АН Арм ССР.

Широким фронтом работ по целенаправленному изысканию новых физиологически активных веществ руководил академик АН Арм ССР Саркис Амбарцумович Вартамян (директор ИТОХ с 1970 по 1987г), внесший весомый вклад в химию ацетилена и гетероциклических соединений, создание эффективных лекарственных препаратов на их основе. За этот период в ИТОХ проведен большой объем исследований, увенчавшихся получением ценных теоретических и практических результатов.

В 1987 году в Институте проведены структурные изменения. Директором ИТОХ избран зам. директора по науке ИТОХ, признанный в СССР специалист в области химиотерапии злокачественных новообразований, доктор медицинских наук Баграт Тиранович Гарибджанян.

Начиная с 2006г. Институт тонкой органической химии возглавляет член-корреспондент НАН РА, доктор химических наук, профессор Виген Оникович Топузян.

С первых дней деятельности институтом издана серия сборников “Синтезы гетероциклических соединений”, в которых помеща-

ются разработанные или проверенные в ИТОХ препаративные методы получения соединений, используемые преимущественно в исследовательской работе, уже издано 18 выпусков сборника, каждый из которых содержит 30 методов. Первые выпуски серии изданы за рубежом на английском языке.

В институте функционирует одна из лучших научно-технических библиотек республики, располагающая богатым собранием специальной литературы. Ее фонды насчитывают около 200 тысяч книг и периодики по химии, физической химии, биологии, фармакологии и другим дисциплинам на многих языках. За образцовую работу библиотека (зав. Тигран Арутюнович Цуликян) была награждена Дипломом победителя Всесоюзного смотра работы библиотек Министерства культуры СССР.

Согласно решению N 1530-У правительства РА от 12 октября 2006 г. на базе Института тонкой органической химии НАН РА им. А.Л. Мнджояна (ИТОХ НАН РА), Института органической химии НАН РА (ИОХ) и Центра исследования строения молекул (ЦИСМ) НАН РА был создан Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии (НТЦОФХ) НАН РА.

В настоящее время ИТОХ имеет более десятка перспективных, многообещающих потенциальных лекарственных средств, работы с которыми доведены до исследования их предклинической, а иногда даже до уровня клинических испытаний.

На сегодняшний день в работающем в составе НТЦОФХ НАН РА Институте тонкой органической химии функционируют 13 научно-исследовательских химических и фармакологических лабораторий, 2 научно-исследовательских группы.

Лаборатория №1, ИТОХ. Дизайн и синтез соединений, регулирующих деятельность сер дечно-сосудистой системы. (Зав. лаб. к. х. н. Агекян Ася Агековна). Первоначально лаборатория в структуре созданного в 1955 г. Института тонкой органической химии носила название сектора гетероциклических соединений № 1, научным руководителем которого со дня основания до 1970 г. была к.х.н. Вардуи Георгиевна Африкян. В этот период проводились исследования по поиску новых химиотерапевтических средств среди

различных классов гетероциклических соединений, а также по синтезу веществ, действующих на сердечно-сосудистую систему – аминоэфиров гетероциклических и ароматических кислот. Помимо теоретического значения в аспекте изучения проблемы связи между строением химических соединений и их физиологическим действием, эти исследования дали ряд практических результатов. Среди аминоэфиров – производных фуранкарбоновой и пара-алкоксибензойных кислот – активные вещества, которые под названием Фубромеган, Кватерон и Ганглерон вошли в медицинскую практику для лечения бронхиальной астмы, стенокардии, язвенной и гипертонической болезней. Последний по сегодняшний день пользуется широким спросом не только в нашей стране, но и вывозится в некоторые страны СНГ. С 1970 г лаборатория была переименована в сектор № 1 по синтезу веществ, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы, которым до последних дней своей жизни (2011г.) руководил Эдуард Абресович Маркарян (д.х.н., проф.). Основные синтетические исследования велись среди производных замещенных диарилпропионовых кислот, арилалкиламинов, аминоэфиров и конденсированных гетероциклических систем индола, изохинолина, бензазепина, бензодиоксана, изохромана. Предложенная общая конструкция (дизайн) соединений, обладающих противовирусным (анти-ВИЧ) действием, а также регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы, позволила лаборатории выиграть международный грант МНТЦ А-960 (2004-2007гг), в рамках которого синтезировано более 550 веществ, относящихся к классу аминоспиртов, амидов, аминокамидов, диамидов, алкенов и арилалкиламинов, которые прошли скрининговые биологические испытания не только в биологических отделах ИТОХ, но и в Catholic University of Leuven (Belgium) под руководством проф. E. De Clercq'a. В результате выявлен ряд веществ с выраженной антиаритмической, адренолитической и антивирусной активностью. С 2011 г. исследования в лаборатории ведутся под руководством к.х.н. Аси Агековны Агемян. В продолжение основного научного направления в лаборатории осуществляется целенаправленный поиск новых биологически активных соединений в области производных азот- и кислородсодержащих конденсированных гетероцикличес-

ких систем изохинолина, бензодиоксана, изохромана, а также арил-алкиламинов - раскрытых аналогов тетрагидроизохинолинов. Разработаны оптимальные варианты синтеза изохинолинов различных степеней насыщенности с диметильными и спироциклоалкановыми заместителями в 4-ом положении, позволяющие варьировать фрагменты в первом и во втором положениях. С целью сравнения биологических свойств разработаны пути подхода к аналогичным производным их раскрытых аналогов, среди которых выявлены соединения с выраженными симпато- и адренолитическими свойствами. Исследованы также возможности получения новых производных 1,4-бензодиоксана и изохромана, содержащих в положениях 1, 2 и 6 амидные, аминокамидные, диамидные, а также O, N, S-содержащие пятичленные гетероциклические фармакофорные фрагменты. В результате проведенных исследований найдены некоторые закономерности связи между структурой синтезированных соединений и их действием на адренореактивные системы. В лаборатории создан ряд перспективных потенциальных лекарственных веществ – антигипертензивное и антиангинальное средство (фобуфол), средство, улучшающее мозговое кровообращение (бедитин), антиаритмическое и антиагрегационное средство (ИТОХ-7017), коронарорасширяющее средство (дифалкин) и антигипоксическое, радиопротекторное и противоожоговое средство (меседин). Результаты исследований высококвалифицированных специалистов лаборатории (ст.н.сотр. Вартанян С. О., Авакян А.С., научн. сотр. Арустамян Ж.С., Мкрян Г.Г., Саргсян А.Б., Маркарян Р.Э. и мл.н.сотр. Керобян М.О.) обобщены в многочисленных публикациях, в том числе статьях, обзорах, авторских свидетельствах, а также неоднократно представлялись на конференциях и симпозиумах, проведенных в нашей стране и за рубежом.

Лаборатория №2, ИТОХ. Синтез противоопухолевых соединений (Зав. лаб. к. х. н. Овсесян Тагуш Рубеновна). Лаборатория была создана в 1959 г. под названием сектора гетероциклических соединений № 2, научным руководителем которой до последних дней своей жизни (1974 г.) был докт. хим.наук Арутюн Асатурович Ароян. Научными направлениями этого периода были изыскания новых эффективных противоопухолевых, антибактериальных, ги-

потензивных и гипогликемических средств, которые реализовались целенаправленными синтетическими исследованиями среди производных гетероциклических соединений фурана, бензофурана, пиримидина, пурина, имидазола, тиадиазола, триазола, а также гуанидина, бигуанида и сульфанилмочевины. В ходе этих работ были созданы высокоэффективный препарат, оказывающий ингибирующее действие на МАО мозга Гуметокс и противоязвенное средство Димекумарон, допущенные к медицинскому применению решениями Фарм. комитета СССР. В течение этих лет лаборатория была переименована в лабораторию синтеза противоопухолевых соединений, которой с 1974 г. руководил кандидат химических наук Р.Г. Мелик-Оганджян (д.х.н. с 1990 г.). Продолжая основное научное направление лаборатории – целенаправленный синтез противоопухолевых соединений на основе биогенных гетероциклов пиримидина, имидазола (алкилирующего и антиметаболического действия), в область изысканий были включены и другие классы гетероциклических конденсированных систем – фуро-, тиено-, пирроло- и пиридо[2,3-d]пиримидины, их нуклеозиды, модификация структуры природного антибиотика спарсомидина и его аналогов, а также хелатные комплексы моно- и α -дикарбонильных соединений. В результате этих исследований найдены эффективный радиосенсибилизатор Нитрофур и противоопухолевый препарат Имидазен, находящиеся на разных этапах внедрения в медицинскую практику. На базе данных биологических испытаний огромного количества синтезированных лабораторией соединений, были выявлены определенные закономерности связи химического строения с биологической активностью, которые являются большим внедрением в фундаментальные исследования, проводимые в ИТОХ НАН Армении. Лабораторией разработаны и опубликованы в выпускаемых институтом сборниках “Синтезы гетероциклических соединений” оригинальные способы синтеза гетероциклических соединений, из которых более 20 новых методов синтеза внедрены в АФ ИРЕА “Реахром” для расширения ассортимента химических реактивов. Осуществленные в лаборатории исследования обобщены и изданы (более 1000 публикаций) в отечественных и зарубежных научных журналах в виде статей, обзоров, авторских свидетельств и патен-

тов. Целенаправленные и весьма актуальные исследования лаборатории многократно были представлены на конференциях и симпозиумах передовых научных центров европейских стран, США, Японии, тем самым расширив круг своих научных связей. Лаборатория с первых дней своего существования была настоящей кузницей научных кадров. Здесь свои дипломные работы выполнили более 100 дипломников и магистрантов, направленных из разных ВУЗ-ов Армении, подготовлены более 15 кандидатов и 3 доктора наук – квалифицированных химиков, ныне успешно работающих как в ИТОХ, так и во многих научно-исследовательских и промышленных предприятиях. В целом, результаты деятельности лаборатории являются своеобразным вкладом в мировую химическую науку.

Лаборатория №3 ИТОХ. Лаборатория синтеза ароматических соединений (Зав. лаб. д. х. н., профессор Геворгян Гюльнара Артаваздовна) была создана в 1955 году, научным руководителем которой был **д.х.н., профессор, лауреат Государственной премии Армянской ССР Оганес Леонович Мнджоян (до 1989г.)**.

Интересы научной школы, которой руководил О.Л. Мнджоян, относятся к специальности “Биоорганическая химия и химия природных и физиологически активных соединений”, они охватывают химические и биологические исследования по поиску аналогов ацетилхолина и алкалоида никотина, избирательно ингибирующих или активирующих тот или иной биохимический процесс, связанный с медиаторной функцией ацетилхолина. За время работы в ИТОХ О.Л. Мнджояном были разработаны общие методы синтеза симметричных и несимметричных производных дикарбоновых кислот, моно- и бис-аминокетонов, сукцин- и глутаримидов, замещенных уксусных кислот, также аминокислот и пептидов. По результатам этих исследований в медицинскую практику внедрены высокоэффективный мышечный релаксант кратковременного действия – дитилин и мощный стимулятор никотиновых рецепторов – субехолин, а также высокоэффективный противоэпилептический препарат пуфемид. Изучение связи между химическим строением и холинолитической активностью гидрохлоридов и четвертичных аммониевых солей аминоэфиров замещенных уксусных кислот на М- и Н-холинорецепторы

центральной нервной системы дало возможность внедрить в медицинскую практику препараты арпенал, месфенал и этпенал.

В настоящее время ведутся работы по аминоэфирам и амидам различных гетероциклических кислот, моно- и бис-аминокетонам, аминокислотным производным аминокетонов (Арутюнян Новлет Семенович, Агабабян Асмик Григорьевна, Исаханян Ануш Усиковна, Гаспарян Наири Камсарович, Акоюн Лаура Акоювна, Акоюн Наира Завеновна). Сотрудниками лаборатории защищено 18 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Лаборатория №4 ИТОХ. Лаборатория синтеза физиологически активных аминокислот и пептидов (Зав. лаб. член-корр. НАН РА, д. х. н., профессор Топузян Виген Оникович). Лаборатория основана на базе научно-исследовательской группы, созданной в ИТОХ 1992 г. За истекший период сотрудниками лаборатории защищены 8 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Лаборатория занимается изучением методов синтеза и химических, физико-химических, а также фармакологических свойств физиологически активных производных как насыщенных, так и α,β -дегидроаминокислот и пептид, азотсодержащих гетероциклических систем, насыщенных и ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов, имидазолонов, а также ряда имидазоло-пиримидинов. Получены фундаментальные результаты в области органической химии и химии физиологически активных веществ. Разработаны новые методы синтеза ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов, а также производных α,β -дегидроаминокислот и пептидов, предложен новый удобный метод синтеза ненасыщенных имидазолонов, найдена и досконально изучена новая тандемная реакция с участием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов, внедрен метод синтеза физиологически активных соединений с использованием микроволнового облучения.

В ходе исследований получены новые результаты по связи между химическим строением и биологической активностью холиновых эфиров природных и α,β -дегидроаминокислот и пептидов. В результате обнаружены оригинальные соединения, проявляющие ингибирующие свойства и высокую специфичность по отношению к бутирилхолинэстеразе.

Результаты исследований опубликованы в ведущих международных журналах по органической и фармацевтической химии. Сотрудниками лаборатории опубликовано более 160 работ, в том числе нескольких обзорных в научных журналах и сборниках. Получены семь авторских свидетельств на изобретения.

Лаборатория №5 ИТОХ. Лаборатория лекарственных растений (Зав. лаб. д. х. н, профессор Мнацаканян Вилен Акопович) была создана в 1973 г. в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна на основе группы «Химия алкалоидов». Сотрудниками лаборатории защищено 7 кандидатских и 2 докторские диссертации. Лаборатория в настоящее время занимается вопросами выделения и установления строения биологически активных соединений (алкалоидов, флавоноидов, терпеноидов, жирных масел и др.) и их производных лекарственных растений Армении. Результатом работ лаборатории явилось внедрение в медицинскую практику препарата «Лоштак».

Лаборатория №6 ИТОХ. Лаборатория синтеза психотропных препаратов (зав. лаб. д. х. н, профессор Пароникян Ерванд Гарникович). В 1981 г. в ИТОХ была основана лаборатория «Синтеза психотропных препаратов». Со дня основания и до конца своей жизни (2015 г.) лабораторией руководил член-корр. НАН Армении, доктор химических наук, профессор Азат Согомонович Норавян.

А. С. Норавяном создано новое научное направление в области химии гетероциклических соединений, выдвинута концепция создания новых типов транквилизаторов. Под его руководством в лаборатории синтезированы конденсированные ди-, три-, тетра-, пентациклические гетероциклы на базе азот-, сера- и кислородсодержащих шестичленных насыщенных гетероциклов.

В лаборатории разработаны методы синтеза более 100 новых классов гетероциклических соединений - тиофенов, фуранов, пирролов, тиопиранов, пиридинов, тиено(пирроло, фуро)[2,3-d]пиримидинов, пиридо[2,3-b]тиено(фуро)[3,2-d]пиримидинов и др., конденсированные с пираном, тиопираном, пиперидином, циклогексаном и циклопентаном. Подробно изучен механизм реакции Гевальда, перегруппировка Димрота в триазолопиримидинах и триазолопиридинах. Изучены общие закономерности раскрытия тиопиранового

кольца под действием различных аминов. Большим вкладом в развитие химии гетероциклических соединений являются обнаруженные новые перегруппировки, приводящие к образованию конденсированных пиридинов и новая оригинальная перегруппировка в ряду 2,7-нафтиридинов. Подробно изучены механизмы перегруппировок типа перегруппировки Смайlsa.

С целью выявления взаимосвязи между строением и биологической активностью полученных веществ проведено многоплановое варьирование положений конденсации различных гетероциклов, что позволило получить ряд новых эффективных биологически активных соединений, обладающих противосудорожным, транквилизирующим, противоопухолевым, кардиотоническим, антигипоксическим и другими свойствами.

В результате исследований в лаборатории созданы препараты тофлуразин (регулятор мозгового кровообращения), пиратидин (транквилизатор нового поколения) и тиморидин (антигипоксикант), а также ряд препаратов оборонного значения.

Исследования лаборатории публиковались в высокорейтинговых журналах издаваемых за рубежом, получено множество авторских свидетельств и патентов. Работы были представлены на конференциях и симпозиумах в России и других странах. Сотрудники лаборатории - А. С. Норавян, Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. П. Мкртчян, А. Ш. Оганнисян, Ш. Ф. Акопян, А. А. Овакимян были награждены призами и дипломами за лучшие доклады и медалями за вклад в развитие химии гетероциклических соединений.

Сотрудники лаборатории многократно получали гранты: МНТЦ, ANSEF, ГКН МОН (Республики Армения) и РФФИ (Россия); "Поддержка аспирантов и молодых соискателей-2013" (Ш. Ш. Дашян). Сотрудница лаборатории А. А. Овакимян победила в конкурсе молодых ученых в номинации "Лучшая научная работа-2013".

В лаборатории защищены 17 кандидатских и 3 докторских диссертации. Сотрудники лаборатории высококвалифицированные ученые, успешно работающие как в ИТОХ, так и в научно-исследовательских институтах за рубежом.

Лаборатория №7 ИТОХ. Лаборатория синтеза антибиотиков (Зав. лаб. к. х. н Гаспарян Саак Паруйрович) была основана в 70-ых годах прошлого столетия под руководством к.х. н. Шушаник Левонны Мнджоян. В лаборатории изначально проводились исследования по синтезу новых полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов с целью выявления биологически активных соединений. В ходе биологических исследований выявлен ряд соединений, обладающих антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой активностью. Среди них можно особо выделить фециллин (натриевая соль 1-фенилциклопентил-1-карбоксамидопенициллановой кислоты), который, кроме низкой токсичности и высокой антибактериальной активности обладал противовоспалительной и ранозаживляющей активностью. С конца 90-ых годов лабораторию возглавлял к.х.н. А.О. Мартиросян. Расширяя область уже проводимых исследований, сотрудники лаборатории начали разработку легкодоступных методов синтеза ряда новых аналогов циклических α -аминокислот. На основе разработанных подходов осуществлен синтез новых 2-арил- и 2-гетерилзамещенных пирролидинов, среди которых выявлены соединения с высокой противоопухолевой и анти-ВИЧ активностью. С 2009 г. по настоящее время лабораторию синтеза антибиотиков возглавляет канд. хим. наук С. П. Гаспарян. Основным направлением исследовательских работ лаборатории является синтез новых потенциально биологически активных веществ, относящихся к нескольким классам органических соединений, а также выявление связи между структурой и биологической активностью. В частности, в лаборатории проводятся исследования по следующим направлениям: синтез 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов и полусинтетических пенициллинов и изучение противоопухолевой, антибактериальной и анти-ВИЧ активности (канд. хим. наук М. В. Алексанян, Г. К. Арутюнян), синтез замещенных сукцинимидов с противосудорожной активностью (канд. хим. наук С. Л. Кочаров), синтез и биологический скрининг замещенных пиримидинов и некоторых азагетероциклических систем (к.х.н. А. А. Арутюнян), исследование и биологическое изучение в ряду замещенных ди- и триазаадамантанов, индолов и хинолинов (к.х.н. К.А. Геворкян, А.Д. Арутюнян, М. В. Галстян).

Лаборатория №8 ИТОХ. Лаборатория спирогетероциклических соединений (Зав. лаб. д. х. н. Маркосян Ашот Ишханович). В 1985 г. в ИТОХ была основана лаборатория синтеза пестицидов, которую в 1988 г. переименовали в лабораторию спирогетероциклических соединений. Со дня основания до конца жизни лабораторией руководил д.х.н., профессор Р.А. Куроян. Под его руководством были начаты разработки методов синтеза азотсодержащих спирогетероциклических систем, были синтезированы многочисленные спиро конденсированные системы, а также изучены их транквилизирующие (анксиолитические) и антидепрессивные свойства. В результате этих исследований препарат под условным названием Спиратин был представлен для предклинических исследований в качестве транквилизатора для углубленного исследования. С 2002 г. по сей день лабораторией возглавляет д.х.н. А.И. Маркосян. Разработаны эффективные методы синтеза удобных исходных соединений - β -аминоэфиров и β -аминонитрилов дигидронафталинового ряда, содержащих в гидрированном кольце как спироциклические фрагменты, так и алкильные, диалкильные и циклоалкильные заместители, на базе которых предложены общие методы синтеза ди-, тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов и их конденсированных производных как спироциклического, так и неспироциклического строения. Предложены методы синтеза около 30 новых классов гетероциклических и спирогетероциклических соединений, в которых тиазолидиновый, тиазиновый, пергидроазепиновый, триазольный и тетразольный циклы конденсированы с бензо[h]хиназолиновым циклом. Среди производных бензо[h]хиназолинов впервые обнаружены соединения, обладающие комбинированным противоопухолевым и антимоноаминоксидазным свойствами. Выявлены некоторые эмпирические закономерности связи «химическая структура — биологическая активность», которые в дальнейшем можно использовать для целенаправленного синтеза бензо[h]хиназолинов, обладающих противоопухолевыми и(или) психотропными свойствами. Выявлено множество перспективных активных соединений, проявляющих противоопухолевую активность *in vivo* (60-81% ингибирование роста опухолей), дальнейшее углублённое исследование которых может привести к их практическому применению. Необходимо отметить, что разработка

методов синтеза бензо[h]хиназолинов спироциклического строения впервые осуществлена в Институте тонкой органической химии НАН Республики Армения (ИТОХ). В настоящее время ИТОХ является единственным центром, где ведутся систематические исследования в области бензо[h]хиназолинов, спиросвязанных с карбоциклами. В лаборатории защищены 7 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Лаборатория №9 ИТОХ. Лаборатория токсикологии и химиотерапии (Зав. лаб. к. б. н. Рафаэль Егиазарович Мурадян).

Научная деятельность лаборатории направлена на поиск биологически активных соединений, разработки и оценки безопасности новых потенциальных лекарственных средств. Исследования включают первичное и углубленное изучение противоопухолевой, антибактериальной, антиаритмической, антиоксидантной, противовоспалительной активности, а также воздействия на первичную и вторичную структуру ДНК природных и синтетических химических соединений. В лаборатории проводятся предклиническое изучение токсичности при однократном и повторном введении, исследование кумулятивного, возможного канцерогенного и антиканцерогенного действия фармакологических веществ, а также биологический контроль качества готовых лекарственных средств, производимых в НТЦОФХ НАН РА.

В январе 2013 г. решением дирекции центра осуществлено слияние двух основных лабораторий ИТОХ НАН РА — химиотерапии и лекарственной токсикологии, в лабораторию "Токсикологии и химиотерапии". Лаборатория химиотерапии была создана в 1965 году. Основателем лаборатории и первым руководителем являлся д.м.н., профессор, Б.Т. Гарибджанян. В дальнейшем к лаборатории присоединились группа бактериальных инфекций (рук., к.м.н. Ю.З. Тер-Захарян) и группа противовоспалительных исследований (рук., к.м.н. Н. А. Апоян). Лаборатория лекарственной токсикологии была создана в 1988 году (рук. к. б. н. Р.Е.Мурадян), объединением некоторых научных подразделений, занимающихся изучением предклинической безопасности новых потенциальных лекарственных средств. Базой для ее создания служили: группа химической генетики (рук. к. м. н. Г.М. Пароникян), группа тератологии и эмбриотоксичности (рук. к.

м.н. С.А. Пашинян), группа кардиологии (рук. к.м.н. К.Г. Маркарян), группа гематологии и биохимии (рук. Р.А. Бабаян), группа канцерогенеза (рук. к.б.н. Р.Е. Мурадян) и группа фармакокинетики (рук. к.м.н. И.А. Джагацпанян).

В настоящее время в лаборатории токсикологии и химиотерапии работают 20 высококвалифицированных сотрудников, среди них 2 доктора наук, 8 кандидатов наук (Грачия Мовсесович Степанян, Флора Гайковна Арсенян, Анна Гургеновна Габриелян, Арег Спартакovich Оганесян, Тамара Оганесовна Асатрян, Ирина Степановна Даниелян, Жанна Мамиконовна Буниатян, Лусине Эдуардовна Нерсисян, Асмик Генриховна Аракелян) и 9 научных сотрудников (Римма Вардгесовна Пароникян, Асмик Ервандовна Тумаджян, Анаит Саркисовна Агаронян, Джульетта Ашотовна Авакимян, Сусанна Анушавановна Аристакесян, Гоар Сааковна Мкртчян, Анаит Сергеевна Сафарян, Гаянэ Ашотовна Мкртчян, Асмик Грачевна Степанян). Материально-техническое оснащение позволяет лаборатории проводить научные исследования на высоком методическом уровне, используя современные методы и подходы фармакологии, токсикологии, физиологии, биохимии, гематологии и гистологии.

За прошедшие годы лабораторией на биологическую активность протестировано десятки тысяч новых химических соединений разных классов и проведено доклиническое изучение безвредности более двух десятков потенциальных лекарственных средств, с целью прогнозирования их побочных и токсических эффектов при применении у человека. Лабораторией для дальнейшего проведения клинических исследований предложены новые высокоэффективные потенциальные лекарственные средства фециллин и имидазен, соответственно с антибактериальной и противоопухолевой активностью. Основные результаты исследований, проведенных в лаборатории за весь период существования, изложены в 4 монографиях и более 400 научных статьях. Приоритетные исследования в этой области отмечены 32 авторскими свидетельствами и 3 патентами. Сотрудниками лаборатории защищены 2 докторские и 6 кандидатские диссертации.

Лаборатория №10 ИТОХ. Лаборатория фармакологии и патогистологии (Зав. Лаб. к. б. н. Гаспарян Грачик Ваграмович).

«Лаборатория адренергических механизмов» была создана в 1967 г, научным руководителем которой до последних дней своей жизни был д.м.н. О.М. Авакян. Начиная с 1967г под руководством О. М. Авакяна в лаборатории впервые исследовалась фармакологическая регуляция парасимпатического отдела нервной системы. Изучена связь между строением и холинолитическим и антиаритмическим действием большого числа химических соединений, в частности, по выяснению механизмов высвобождения, рецепции и захвата норадреналина. На основе этих исследований была создана Лаборатория адренергических механизмов, что привело к выявлению новых соединений, оказывающих регулирующее влияние на иммуногенез и утомление. В лаборатории в 1985 г. впервые был разработан и внедрен скрининг α_2 адреноблокаторов - нового класса адренергических средств. Ованес Мнацаканович Авакян является автором 15 изобретений, 4 монографий и более 120 научных статей.

С 1986 г. лабораторию адренергических механизмов возглавлял к.б.н. Э.А.Шириян. В 1988 году лабораторию переименовали в Лабораторию фармакологии сердечно-сосудистых средств.

Наряду с научно-исследовательской работой в 2011 г. под руководством Э.А. Ширияна создается отдел по разработке и внедрению нестерильных лекарственных форм биологически активных соединений. До конца жизни Э.А. Шириян руководил лабораторией (2013г). Э.А. Шириян является автором 140 научных статей и 19 авторских свидетельств.

С 2013 г. лабораторию возглавляет к.б.н. Г.В. Гаспарян. В связи с перегруппировкой лаборатория переименовалась в «Лабораторию фармакологии и патогистологии». В настоящее время в лаборатории ведутся скрининго-фундаментальные медико-биологические исследования в следующих научных направлениях:

Фармакологические исследования сердечно-сосудистых средств. 1. Поиск и исследование антидепрессантов и средств, влияющих на вегетативную нервную систему. 2. Поиск и исследование симпатолитических и адренергических β и α средств. 3. Математическое моделирование физиологических процессов.

Фармакологические исследования транквилизаторов и противосудорожных средств. 1. Антагонизм с судорожным действием у

мышей и крыс: коразола при подкожном, внутрибрюшинном, внутривенном титровании; тиосемикакаризида, пикротоксина, стрихнина, электрошока. 2. Пенициллиновая модель эпилепсии с программным управлением регистрации и анализа биоэлектрической активности мозга крыс. 3. Методика «вращающегося стержня» у мышей. 4. Определение потенцирующего действия изучаемыми соединениями снотворных: гексенала, мексидина и нембутала. 5. Тест электрошоковой амнезии. 6. Тест принудительного плавания у мышей и крыс. 7. Тест «крестообразного лабиринта». 8. Регистрация и анализ биоэлектрической активности мозга крыс с программным управлением. 9. Влияние на активность МАО в условиях *in vitro* (к.м.н. И.А. Джагацпанян, к.б.н. Р.Г. Пароникян, к.б.н. Р.С. Сукасян, И.М. Назарян, А.Г. Акопян и А.А. Тадевосян).

Патогистологические и общеморфологические исследования.

1. Поиск и исследование противоожоговых средств. 2. Поиск и исследование новых гепатопротекторов, для профилактики и лечения цирроза печени. 3. Изучения местнораздражающих свойств лекарственных препаратов и средств. 4. Изучения местноанестезирующих свойств новых лекарственных средств. 5. Патоморфологические и гистохимические исследования. 6. Тератологические и эмбриотоксические исследования лекарственных средств.

В настоящее время под руководством директора НТЦ ОФХ, члена-корр. НАН РА, д.х.н., проф. В.О. Топузяна и зав. лаб. к.б.н. Г.В. Гаспаряна в лаборатории разработана и находится на стадии клинических испытаний противоожоговая мазь под условным названием Дермафен.

Лаборатория №11 ИТОХ. (Зав. лаб. к. б. н. Овакимян Светлана Срапионовна). Лаборатория была создана в Институте Биохимии АН Арм ССР в 1965 г. под названием лаборатория биохимии липидов под руководством академика НАН РА Константина Григорьевича Карагезяна. В 1986г, после назначения К.Г. Карагезяна директором Института молекулярной биологии АН Арм ССР, лаборатория перевелась в названный институт, а в январе 2008 г. — в Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА и стала называться лабораторией биохимии природных и синтетических соединений. Лаборатория является основоположником

исследований фосфолипидов в Армении.

За время существования лаборатории изданы две монографии: 1. Карагезян К.Г., «Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности в организме», Ереван, Айастан 1972). 2. Карагезян К.Г., Енгибарян А.А. «Сочетанная антиоксидантотерапия при коронароокклюзионном инфаркте миокарда» 1994, Ереван.

За истекший период защищены 9 докторских и 96 кандидатских диссертаций. Напечатаны более 500 научных работ в отечественной и международной периодике по проблемам биохимии и молекулярной биологии, свертывающей системы крови, метаболизме ФЛ и процессов СРО в норме и при различных патологиях (аллоксановый диабет, облитерирующий эндартериит нижних конечностей, инфаркт миокарда, периодическая болезнь, алкогольное отравление, туберкулез). Впервые в лаборатории установлен факт условно-рефлекторной регуляции процесса гемокоагуляции, доказана роль тромбопластинов и различных липидов головного мозга в свертывающей системе крови, роль кислых ФЛ как антикоагулянтов и нейтральных-прокоагулянтов. Особый интерес представляет и то, что в процессе перехода фибриногена в фибрин происходят качественно-количественные изменения в составе различных ФЛ, что имеет большое практическое значение в различных областях практической медицины.

При активном участии сотрудников лаборатории в Институте Молекулярной Биологии был синтезирован препарат под названием "Зетапол". Он является кальциевым преципитатом дрожжевой низкомолекулярной двуспиральной рибонуклеиновой кислоты (Ca^{2+} -дс-РНК). Имеются многочисленные исследования, выявившие его уникальные антивирусные, антибактериальные, противораневые, интерферонидуцирующие, антиотечные свойства. Высокая степень противотуберкулезного действия "Зетапола" была продемонстрирована нами на экспериментальном материале с положительной оценкой Гос. Комитета СССР по делам изобретений и открытий. Препарат успешно опробировался при различных проктологических заболеваниях, демонстрируя картину быстрого заживления ран (без оперативного вмешательства) первичным натяжением, без осложнений вторичной инфекцией. При непосредственном участии сотрудницы лаборатории Овакимян С.С. в Институте экспериментальной медицины Вен-

герской академии наук на высоком методическом уровне было доказано продуктивное действие “Зетапола” при лечении инфаркта миокарда. Одновременно там же, совместно с сотрудниками фармацевтической фирмы "Реанал", была налажена методика по выделению тромбопластина из плаценты рожениц с большой активностью и наименьшими затратами. В лаборатории проделаны также работы по получению из корней "лоштака" экстракта, обладающего антиоксидантным и гипогликемическим эффектом. Установлена антиоксидантная активность водных и спиртовых экстрактов из семян различных сортов винограда, культивируемых в Армении, при различных болезненных состояниях организма, в том числе и при отравлениях тетрахлорметаном (CCl₄).

С мая месяца 2013г. после смерти Карагезяна К.Г. руководство лабораторией было возложено на к.б.н. Овакимян С.С.. Лаборатория занимается изучением некоторых биохимических вопросов вновь синтезированных в институте соединений. Исследования проводятся, в основном, по изучению перекисного окисления липидов и некоторых факторов системы свертывания крови. С лабораторией патогистологии были проделаны исследования по лечению ожогов у крыс левомиколом, синтомицином, фециллином.

Группа №1 синтеза комплексов с NO-синтетазной активностью (руководитель к.х.н. Казарян Седрак Амаякович). Группа прежде работала под руководством одного из основателей ИТОХ – О.Л. Мнджояна в направлении синтеза и исследования фармакологической активности холиновых эфиров аминокислот и пептидов. Уже около 10 лет, как группа расширила интересы своего научного поиска в направлении синтеза соединений N-защищенных аминокислот, пептидов и их аминоэфиров, аминоамидов, тиоэфиров, а также соединений, содержащих одно-, двух- или трехвалентные катионы металлов в виде солей или хелатов, которые выказывают определенно выраженную NO-синтетазную активность и имеют антиоксидантные, антибактериальные, противоопухолевые, радиозащитные, противосудорожные свойства. К числу успехов и достижений группы можно отнести участие в международных грантовых программах в вышеуказанных направлениях. Для краткости целесообразно привести только названия полученных грантов, в том числе и между-

народных: 1. Синтез новых производных кокаина, содержащих остатки различных аминокислот (грант АСН010-98), фонд NFSAT; 2. Получение веществ с новыми свойствами из естественного сырья Армении (государственная целевая программа правительства РА, код 041027); 3. Синтез новых этиловых эфиров и солей переходных металлов N-замещенных аминокислот Шиффовых оснований, изучение их антиоксидантной и радиозащитной активности (проект А-361 по МНТЦ); 4. Формирование металлооксидных наноконпозиций с противоопухолевой активностью в ряду салицилиден-аминокислот (проект А-1563 по МНТЦ); 5. Разборка цинкоксидных композиций лекарственных противоопухолевых препаратов и потенциальных противоопухолевых соединений с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью (проект А-1962 по МНТЦ).

За текущий период времени группа представила тридцать международных докладов и статей. Поданы заявки на два патента РФ и три патента РА.

Группа композиционных сорбентов (руководитель группы д.х.н. С.Г. Григорян). Группа композиционных сорбентов была организована в 2007 году в ИТОХ НАН РА с целью разработки композиционных сорбентов для биотехнологии и фармацевтики. В группе разрабатываются новые полимер-минеральные сорбенты на основе пористого силикагеля и монолитных керамических подложек, покрытых полимерными слоями. Разработаны композиционные сорбенты модификацией вышеуказанных неорганических материалов сшитыми полимерами на основе полиэфиракрилатов, полиэфируретанов, полипорфиринов, сетчатыми сополимерами дивинилбензола с виниловыми мономерами, термически сшитыми полимерами диметилвинилэтинилкарбинола, другими сшитыми полимерами, функционализацией их хелатообразующими лигандами (8-гидроксихинолином, иминодиуксусной кислотой). Исследованы сорбционные свойства полученных композиционных сорбентов. Было показано, что синтезированные сорбенты обладают хорошей способностью задерживать ионы металлов, белок (на примере бычьего сывороточного альбумина-БСА), РНК (на примере задержки ванадильного рибонуклеозидного комплекса), а элюаты обладают достаточной оптической прозрачностью (OD_{280}), благодаря чему полученные сор-

бенты могут быть использованы для процессов обессоливания, выделения, очистки и разделения ДНК из различных сред: биологических клеток и тканей, грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, крови. Полученные сорбенты могут иметь практическое применение для создания хроматографических колонок для проведения биотехнологических процессов быстрого разделения и очистки биологически активных соединений.

Эффективность деятельности ИТОХ в области изыскания и создания новых биологически активных соединений и разработки на их основе новых лекарственных препаратов – результат труда талантливых исследователей, преданных науке сотрудников. К их числу относятся заслуженные ветераны института, ученые, передавшие затем эстафету служения науке более молодым: член-корр. АН Арм ССР Гурген Тигранович Татевосян, д.х.н. Арутюн Асатурович Ароян, д.б.н., Оганес Левонович Мнджоян, д.х.н. Эдуард Абресович Маркарян, д.м.н. Оганес Мнацаканович Авакян, д.м.н. Сурен Навасардович Асратян, д.м.н. Рубен Аршакович Алексанян, Академик НАН РА, д.х.н., профессор Рубен Саркисович Вартанян, д.х.н. Александр Паносян, д.х.н. Мелкон Арпиарович Ирадян, д.х.н. Гукас Петросович Алебян, д.б.н. Эдуард Владимирович Власенко, д.х.н. Цолак Ефремович Агаджанян, к.х.н. Генрик Левонович Папаян, к.х.н. Наталья Азарьевна Бабиян, к.х.н. Элиза Рубеновна Багдасарян, к.х.н. Вардуи Георгиевна Африкян, к.х.н. Левон Шаваршевич Пирджанов, к.х.н. Светлана Анушавановна Аветисян, Окта Ервандовна Гаспарян, к.х.н. Шушаник Левоновна Мнджоян, к.х.н. Левон Вачеевич Хажакян, к.м.н. Юлия Захаровна Тер-Захарян, к.м.н. Гарник Михайлович Пароникян, к.м.н. Нора Арутюновна Апоян, к.м.н. Нина Ервандовна Акопян, к. м. н. Джемма Амаяковна Герасимян, к.м.н. Рина Рубеновна Сафразбекян, к.б.н. Лариса Карапетовна Дургарян, к.х.н. Арутюн Аршалуйсович Карапетян, Ашот Мартиросян, к.х.н. Вартан Мартиросян, Цуликян Тигран, Айкануш Андраниковна Саркисян, Мариэтта Теводоросовна Григорян и др.

(Топузян В.О. и Г.А.Геворгян)

ИТОХОВЦЫ



АРМЕНАК ЛЕВОНОВИЧ МНДЖОЯН

Директор ИТОХ 1955-1971

Академик АН Арм.ССР, докт.хим.наук,
профессор

Арменак Левонович Мнджоян принадлежал к числу людей, щедро и разносторонне одаренных природой: в нем блестяще сочетались крупный исследователь, ученый, педагог, общественный деятель, большой организатор. Своей неутомимой энергией, силой дарования, научной интуицией и талантом организатора он заложил

в Армении основу целого научного направления (изучение связи между строением и биологическим действием органических соединений). Он был выдающимся представителем советских химиков.

Арменак Левонович Мнджоян родился 23 ноября 1904 г. в селе Сарикамыш Карсской области (ныне Турция). Свою трудовую деятельность он начал еще во время учебы в школе, работая учеником аптекаря в Александрополе (ныне Гюмри). В 1922 г. он переезжает в Ереван и работает ассистентом, рецептаром, контролером в системе Республиканского аптекоуправления Министерства здравоохранения Арм.ССР. Благодаря своей исключительной энергии и организаторскому таланту он создает в системе Аптекоуправления научно – исследовательскую и производственную лаборатории. Начав свою трудовую и научную деятельность с лекарственных веществ, А. Л. Мнджоян всю свою жизнь посвятил благородной задаче изыскания новых лекарственных препаратов и их внедрения в практическую медицину.

Будучи посланным на учебу в Москву А. Л. Мнджоян в 1928 г. оканчивает Московский химико-фармацевтический институт, а в 1933 г. – медицинский факультет Ереванского государственного университета. Сочетание двух специальностей – химика и врача – облегчает выполнение трудной задачи: путем синтеза гомологических рядов новых органических соединений изучить связь между их строением и действием с целью отбора новых отечественных лекарственных средств. Эта практическая направленность исследований и внедрение полученных результатов в медицинскую практику является характерной чертой научной деятельности А. Л. Мнджояна.

В годы Великой Отечественной войны А. Л. Мнджоян органи-

зовывает специальную химическую лабораторию, где под его непосредственным руководством осуществляется синтез целого ряда нужных фронту и тылу медицинских препаратов. Эта небольшая лаборатория в 1945 г. решением Совета Министров СССР и Совета Министров Армянской ССР реорганизуется в химико-фармацевтическую лабораторию Министерства медицинской промышленности СССР. Учитывая важность и актуальность проблем, которыми занималась лаборатория, решением правительства в 1955 г. она была передана в систему Академии наук Армянской ССР и переименована в Институт тонкой органической химии, бессменным директором и научным руководителем которого А. Л. Мнджоян оставался до конца своей жизни.

С организацией химико – фармацевтической лаборатории начались систематические исследования А. Л. Мнджояна в области биологически активных соединений охватывающих различные разделы органической химии. (Г.Г. Геворгян)



САРГИС АМБАРЦУМОВИЧ ВАРТАНЯН

Директор ИТОХ 1971-1987
Академик АН Арм.ССР, докт.хим.наук,
профессор

20 Сентября 1917г. в селе Шулавери родился один из основоположников школы химиков-органиков Армении, заслуженный дея-

тель науки, академик Саркис Амбарцумович Вартанян. По окончании школы он уезжает в Ереван, где поступает на химический факультет недавно открывшегося университета, возглавляемый профессором Г. Тер-Газаряном, где преподавала целая плеяда выдающихся армянских химиков - С.Гамбарян, А.Акопян, Л.Ротинян.

Студентом последнего курса в июне 1941г. Саркис Вартанян ушел на фронт, был дважды ранен и с двумя орденами Отечественной войны I и II степени, орденом Красной Звезды, 9 медалями дошел до Берлина. Вернувшись в Ереван в звании майора, С.А.Вартанян сдает государственные выпускные экзамены, а затем и вступительные в аспирантуру. В 1949г., защитив кандидатскую диссертацию, он возвращается в Ереван, а в 1951г. по предложению академика И.Н. Назарова вновь уезжает в Москву, на сей раз в докторантуру. В 1955 г. он успешно защища-

ет докторскую диссертацию.

Годы жизни в Москве, работа под руководством академика И.Н. Назарова сформировали его жизненную философию и мировоззрение. Человеческая и профессиональная безупречность, преданность науке, бескорыстие - характерные черты ученых того времени и армянской интеллигенции в целом.

В 1953г. в Институте органической химии АН Армянской ССР (ИОХ) С.А.Вартанян создает свою лабораторию, где исследовались потенциальные возможности применения винилацетилена. Эти работы позднее были обобщены в его первой в мировой химической литературе фундаментальной монографии "Химия винилацетилена и его производных", за которой последовала вторая - «Ացետիլէնը եւ իր օգնականները».

В лаборатории С.А.Вартаняна прошли научную школу более 50 кандидатов и 10 докторов наук, опубликовавших более 400 научных статей, получено более 100 авторских свидетельств. Академиками стали его ученики - Ш.О.Баданян, Г.А.Чухаджян, Р.С.Вартанян, член-кором - А.С.Норавян. Химическая школа С.А.Вартаняна получила широкую известность далеко за пределами СССР.

В 1968г. С.А.Вартанян перекидывает "винилацетиленовый мост" в область медицинской химии и переводит свою лабораторию в Институт тонкой органической химии - ИТОХ. Уже к середине 1970-х найденное направление трансформируется в новые лаборатории, функционирующие по сей день. Невозможно не упомянуть преподавательскую деятельность С.А. Вартаняна на химическом факультете. Его авторские лекции можно смело назвать мастер-классом. В 1971г. он избирается член-кором, а в 1977 г. - академиком АН Армянской ССР. В 1974г. получает звание заслуженного деятеля науки.

В 1970г. С.А.Вартанян назначается директором ИТОХ, достойно продолжает и развивает традиции уникального института. Свою деятельность на новом поприще он начинает с увековечивания памяти основоположника института, добившись присвоения имени и установления памятника А.Л.Мнджояну. Носитель стратегического мышления, он упорно направляет институт на перспективные исследования, делая ставку на молодое поколение.

ИТОХ достойно представлял миру свои достижения, имел свое производство, богатейшую научную библиотеку. За счет зарабатываемых коллективом средств укреплялась техническая база института, строились жилые дома для сотрудников. Институт стал городом-садом, единственным учреждением в СССР, где не было очереди на получение квартир. К 1987г., когда он покидал институт, ИТОХ уже

насчитывал более 650 сотрудников, включая более 100 кандидатов и более 10 докторов наук, имел сотни авторских свидетельств, прорывные проекты, способные изменить определенные воззрения в фармацевтике, приносить баснословные прибыли.

Объемы производства и продаж лекарств, разработанных и произведенных ИТОХ, были удесятерены. Эти достижения были отмечены правительственными наградами.

По инициативе С.А.Вартаняна в СССР была заложена прекрасная традиция проведения систематических всесоюзных конференций по химии ацетилена, первая из которых была организована им в Ереване в начале 1960-х гг. Затем с периодичностью в 3-4 года эти конференции регулярно проводились в крупнейших научных центрах СССР. Сам С.А.Вартанян часто представлял СССР на международных научных симпозиумах.

В 1987г. он был избран академиком-секретарем Отделения химических наук, а также членом президиума АН Армянской ССР. С 1988 г. С.А. Вартанян был главным редактором "Армянского химического журнала", членом редакционного совета "Армянской советской энциклопедии", членом коллегий всесоюзных журналов "Химия природных соединений", "Химико-фармацевтический журнал". За плодотворную научную деятельность С.А.Вартанян был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

Академик С.А.Вартанян скончался 2 апреля 1997 года, не дожив до своего 80-летия несколько месяцев.

Жизнь С.А.Вартаняна - летопись становления армянской науки и армянской интеллигенции.

(Р.С. Вартанян)



**БАГРАТ ТИРАНОВИЧ
ГАРИБДЖАНЯН**

Директор ИТОХ 1987-2006
Доктор мед.наук, профессор

Гарибджанян Баграт Тиранович, 1937 г. рождения, в 1960 г. с отличием окончил лечебно-профилактический факультет Ереванского медицинского института и был

направлен на работу в Институт тонкой органической химии АН Арм ССР. В 1962 г. Б.Т. Гарибджанян был зачислен в аспирантуру АН Арм ССР и направлен во ВНИХФИ им. С.Орджоникидзе (г. Москва), где в

1965 г. защитил кандидатскую диссертацию по химиотерапии рака. За сравнительно короткий период в Институте тонкой органической химии он организовал лабораторию экспериментальной химиотерапии рака, которой руководил до конца жизни. В 1970 г. Б.Т. Гарибджанян был избран старшим научным сотрудником, в 1977 г. был назначен руководителем вновь организованной лаборатории предклинических испытаний, а в 1978 г. стал заместителем директора Института тонкой органической химии по науке. В 1973 г. Б.Т. Гарибджанян был прикомандирован в Национальный раковый Институт США для участия в программе советских и американских совместных исследований.

В 1977 г. Б.Т. Гарибджанян защитил докторскую диссертацию на тему: “Рациональные пути улучшения результатов противораковой химиотерапии”. Предложенные им схемы предклинического испытания противоопухолевых препаратов широко использовались во многих лабораториях Советского Союза и за рубежом. В 1987 г. Б.Т. Гарибджанян был назначен директором Института тонкой органической химии АН РА, который возглавлял до 2006 г.

Б.Т. Гарибджанян был видным специалистом в области экспериментальной химиотерапии злокачественных новообразований и предклинических испытаний лекарственных препаратов. В течение многих лет он выполнял серию фундаментальных исследований в области изыскания новых противоопухолевых веществ, изучал их иммунологические, патофизиологические, биохимические механизмы действия. Под его руководством были осуществлены предклинические испытания созданных в институте ряда новых лекарственных препаратов (Лоштак, Одифалин, Гуметокс, Фециллин, Фенаридин, Фенэтам, Аллихромин и др.), многие из которых были переданы в Фармкомитет МЗ СССР для организации клинических испытаний.

Результаты научной деятельности Б.Т. Гарибджаняна отражены в более 250 научных трудах, в том числе в двух монографиях. Он выступал с докладами на 12 Всесоюзных онкологических конференциях, участвовал в работах X и XI Международных противораковых конгрессов и III Всемирного конгресса врачей-армян, Международной конференции по препарату “Фторафур”, с циклом лекций выступал во многих химико-фармацевтических фирмах Индии и Канады.

ВИГЕН ОНИКОВИЧ ТОПУЗЯН

Директор ИТОХ 2006-2007

Директор НТЦОФХ с 2007

Член-корр. НАН РА, докт.хим.наук, профессор

Топузьян Виген Оникович родился 1951г. в г. Бейрут (Ливан). В 1968 г.



окончил школу №78 г.Еревана и поступил на химический факультет ЕГУ. Начиная с 1974г работает в Институте тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна. Прошел весь путь научной карьеры начиная с старшего лаборанта до заведующего лабораторией. В 1974, 1975 гг работал старшим лаборантом, а с 1976 по 1984 г младшим научным сотрудником Института тонкой органической химии. В 1984 г защитил кандидатскую диссертацию

«Исследование по синтезу холиновых эфиров аминокислот и пептидов» по специальности 02.00.03 – органическая химия. С 1985 по 2005 гг. - старший научный сотрудник, заведующий исследовательской группы, заместитель директора по внедрению и производству созданные в ИТОХ медицинских препаратов. С 2006 г избран директором ИТОХ, а с 2007г по настоящее время является директором Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА.

В 2004 г защитил докторскую диссертацию на тему «Исследования в области насыщенных и α,β -дегидроаминокислот» по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.10 – биоорганическая химия.

Область научных интересов Топузьяна В.О. – органическая химия, тонкий органический синтез, изучение строения, химических и фармакологических свойств производных аминокислот и пептидов, азотсодержащих гетероциклических систем таких как насыщенных и ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов, имидазолонов, а также ряда имидазолотопиримидинов.

Топузьяном В.О. получены ряд фундаментальных результатов в области органической химии и химии физиологически активных веществ. Топузьяном В.О. разработаны новые методы синтеза как ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов, так и производных α,β -дегидроаминокислот и пептидов, предложен новый удобный метод синтеза ненасыщенных имидазолонов, найдена и досконально изучена новая домино-реакция с участием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов. Топузьяном В.О. внедрен метод синтеза физиологически активных соединений с использованием микроволнового облучения.

В ходе исследований Топузьяном В.О. получены новые результаты по связи между химическим строением и биологической активностью холиновых эфиров как природных, так и α,β -дегидроамино-

кислот и пептидов. В результате обнаружены оригинальные соединения проявляющие антагонистические свойства и высокую специфичность по отношению к бутирилхолинэстеразе.

Результаты исследований Топузьяна В.О. опубликованы в ведущих международных журналах по органической и фармацевтической химии. Топузьян В.О. автор более 150 опубликованных работ, в том числе нескольких обзорных в научных журналах и сборниках.

Имеет семь авторских свидетельств на изобретения. Топузьян В.О. успешно сочетает научно-исследовательскую работу с подготовкой молодых ученых. Под его руководством защитились восемь кандидатских диссертаций как по специальности 02.00.03 – органическая химия, так и 02.00.10 – биоорганическая химия.

Исследовательская деятельность Топузьяна В.О. сочетается также с активной педагогической деятельностью. Начиная с 2005 г им читаются курсы лекций по фармацевтической химии и химии гетероциклических соединений в различных вузах Армении.



ГУРГЕН ТИГРАНОВИЧ ТАТЕВОСЯН

Имя Гургена Тиграновича Татевосяна, одного из крупных химиков-органиков Армении, члена-корреспондента АН Арм. ССР, доктора химических наук, профессора, известно не только среди химической общественности, но и в широких научных кругах республики.

Г.Т. Татевосян родился 20-го июня 1906 г. в Тифлисе в семье врача. В 1925г. переехал в Ереван, в 1933-м, окончив химический факультет Педагогического института, начал работать лаборантом, затем лекционным ассистентом на кафедре органической химии Ереванского политехнического института. В 1936-39 г. учился в аспирантуре ИОХ АН СССР. В 1940г. защитил кандидатскую диссертацию.

В годы Великой Отечественной войны сражался в рядах Красной Армии. После ранения и демобилизации в конце 1943г. вновь приступил к работе в Химическом институте, где до 1955г. прошел путь от старшего научного сотрудника до заведующего отделом органического синтеза. Исследования по созданию D,L-пиперитона и его аналогов, которые применяются в парфюмерной промышленности, а

также полициклических соединений фенантренового, хризенового, бензфенантренового и бензантираценового рядов легли в основу докторской диссертации Г. Т. Татевосяна (1956г.).

С 1956г. и до конца жизни (1973 г.) Г. Т. Татевосян работал в ИТОХ АН Арм. ССР, где заведовал сектором гетероциклических соединений. Татевосян занимался изучением физиологически активных гетероциклических соединений индольного ряда, в частности, биогенных аминов группы триптамина, алкалоидов группы рутекарпина и гортиамина. Его заслугой является проведение синтеза соединения, содержащего циклическое ядро морфина, конденсированного с индольным ядром.

Г.Т. Татевосян в течение длительного времени много сил отдавал активной общественной работе в системе Академии наук – являлся ученым секретарем отделения физико-математических, естественных и технических наук, членом редколлегии и заместителем редактора «Известий» (химические науки), главным редактором «Армянского химического журнала», принимал деятельное участие в редактировании и издании научных трудов и сборников ИТОХ «Синтезы гетероциклических соединений».

Г.Т. Татевосян - автор более 100 научных статей, а также монографии «Ангидрониевые основания β -карболинового ряда». Г. Т. Татевосян награжден орденом «Знак почета» и тремя медалями, ему присвоено звание заслуженного деятеля науки Армянской ССР.

РУБЕН САРКИСОВИЧ ВАРТАНЯН

Рубен Саркисович Вартамян родился 20 марта 1949 г. в Ереване. После окончания средней школы с золотой медалью в 1966 году поступил на химический факультет ЕГУ, который окончил с отличием, и в том же году поступил в аспирантуру под руководством проф. В.Ф. Кучерова (ИОХ АН СССР, Москва). В 1974 г. досрочно защитил кандидатскую



диссертацию.

Ещё студентом Р.С. Вартамян поступил на работу лаборантом в вечернюю смену в лабораторию рентгеноструктурного анализа ИТОХ АН Арм. ССР. После защиты научные интересы Р.С. Вартамяна сфокусировались на проблеме болеутоления. Результатом его работ явилось создание нового, мощного анальгетика Фенаридин утверждённого Фармкомитетом СССР к массовому применению.

Особого внимания заслуживает создание антагониста опиоидных анальгетиков Фенэтам. Работы по этому уникальному «first-in-class» соединению были доведены до стадии получения разрешения на клинические испытания. По инициативе академика АМН СССР А.В. Вальдмана, в 1984 году ГКНТ СССР выделил целевое финансирование на создание лаборатории для Р.С. Вартапяна.

Уже вновосозданной лаборатории был синтезирован антиаритмик Дипифен, также доведённый до стадии получения разрешения на клинические испытания.

К сожалению, все три препарата были успешно «погребены» новым менеджментом ИТОХ под завалами перестройки. Параллельно этим исследованиям, основанным на синтезе и трансформациях функционально-замещённых производных насыщенных гетероциклов Р.С. Вартапяном были предложены и разработаны элегантные методы синтеза аза-аналогов пиперидина - гексагидропиридазинов. Были обнаружены две ранее не известные перегруппировки. Перегруппировка 5-этоксикарбонил-пиримидинов в 5-ацетил-4-гидроксипиримидины (ANRORC rearrangement) и перегруппировка 5-(□-алкилтио)бензил-аминопиразолов в 4-(□-алкилтио)бензил-5-аминопиразолы. По результатам этих исследований в лаборатории было защищено 8 кандидатских диссертаций, а в 1985 году Р.С. Вартапяном была защищена докторская диссертация. В 1988 году Р.С. Вартапян получил учёное звание профессора. В 1990 году Р.С. Вартапян был избран членом-корреспондентом АН Арм. ССР, в 1996 академиком.

В 1992 году Р.С. Вартапян был приглашён академиком Э.С. Габриеляном для участия в создании Агентства по Лекарствам и Медицинским Технологиям МЗ РА (АЛМТ), в качестве первого заместителя директора, где проработал до 1998 года, совмещая руководство своей лабораторией.

В 1995 году, после многочисленных безуспешных попыток убедить руководство ИТОХ реформировать институт, трансформировать его производственную часть в фармацевтическую фирму, а исследовательскую в фармацевтический ВУЗ с мощнейшей исследовательской базой, Р.С. Вартапян перевёл небольшую часть своей лаборатории из института, в котором проработал 26 лет, на химфак ЕГУ, где сумел частично реализовать идею создания фармацевтического ВУЗа в Армении - основал кафедру фармацевтической химии. Здесь он разработал принципиально новую программу обучения акцентированную не просто на традиционную подготовку фармацевтов-провизоров, а специалистов по медицинской химии - потенциальных создателей лекарств. С этой целью Р.С. Вартапяном был создан специальный курс лекций, представляющий палитру существующих лекарств-генериков

и вводящий студентов в мир синтеза лекарств. Позднее этот курс лёг в основу книги Р.С. Вартапяна “Синтез основных лекарственных средств” изданной в 2004 году Медицинским Информационным Агентством (Москва), специализирующемся на издании книг и учебников медико-биологического профиля. Ставшая бестселлером издательства книга была переиздана уже в 2005 году.

После коллапса СССР, когда научная работа в странах СНГ перестала быть таковой, некоторое время Р.С. Вартапян проработал в различных университетах: *Universidade de Santiago de Compostela* (Испания), *University of Paris-Sud (University of Paris XI)* (Франция), *University of Cambridge* (Великобритания), *University of Rhode Island* (США), *University of California, Los Angeles* (США).

В 2002 году, Р.С. Вартапян окончательно уяснив для себя, что наука в Армении не имеет перспектив и предложив проект создания препаратов для лечения нейропатической боли - бивалентных анальгетиков, лишенных способности генерировать эйфорию и привыкание получил грант на исследования, и переехал в США, в *University of Arizona* в качестве научного сотрудника (scientist). Вскоре в 2004 году, второй раз в жизни Р.С. Вартапян получил звание профессора, на сей раз в США.

В 2006 году крупнейшее издательство научной литературы «Elsevier» (Amsterdam – Boston – Heidelberg – London - New York – Oxford – Paris – San Diego – San Francisco – Singapore – Sydney – Tokyo) издало новую книгу Р.С. Вартапяна «*Synthesis of Essential Drugs*».

В настоящее время, тем же издательством готовится к выпуску третья книга Р.С. Вартапяна «*Synthesis of Bestseller Drugs*».

Р.С. Вартапян автор около 130 научных статей, в том числе 5 обзорных в ведущих журналах. Последний обзор, в основном обобщающий результаты собственных исследований и рассматривающий перспективы создания болеутоляющих средств - «*Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications*», опубликован недавно в *Future Medicinal Chemistry* (2014). Кроме вышеперечисленного Р.С. Вартапян является автором около 30 публицистических статей касательно науки и образования в Армении.

АЗАТ СОГОМОНОВИЧ НОРАВЯН

Один из ведущих ученых в области органической, гетероциклической и биоорганической химии в Армении, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент НАН Армении Азат Согомонович Норавян родился в 1937 г. в с. Ливасян Исфаганского района Ирана. В



1946 г. его семья репатриировала в Армению.

В 1962 г. Азат Согомонович с отличием окончил химический факультет Ереванского государственного университета и поступил на работу в лабораторию ацетиленовых соединений Института органической химии Академии наук Армянской ССР.

В 1968 г. лаборатория, в которой работал А.С.Норавян, была переведена в Институт тонкой органической химии АН Арм. ССР. С 1981 г. до конца жизни (2015 г.) А.С. Норавян руководил созданной им лабораторией “Синтез психотропных препаратов”. Под его руководством в лаборатории синтезирован большой ряд новых конденсированных гетероциклических соединений на базе азот-, серо- и кислородсодержащих шестичленных гетероциклов, обладающих психотропными свойствами.

На основании проведенных исследований А.С.Норавяном выдвинута концепция создания новых типов транквилизаторов. Большим вкладом в развитие химии гетероциклических соединений являются разработанные А.С.Норавяном с сотр. методы синтеза более ста новых классов гетероциклических соединений, обнаруженные новые перегруппировки. Выявленная ими связь между структурой и биологической активностью синтезированных соединений позволила создать ряд новых эффективных биологически активных веществ, являющихся потенциальными лекарственными средствами.

Азат Согомонович Норавян наряду с научной деятельностью вел и активную преподавательскую работу на созданной им кафедре химии в Армянском мединституте. С 1996 г. А.С. Норавян являлся академиком Международной академии экологии, а с 1998 г. – Российской академии естественных наук. В 2000 г. он был избран членом-корреспондентом НАН Республики Армения. А.С. Норавян является автором более 250 научных статей, 117 изобретений и патентов. Результаты его исследований неоднократно докладывались на международных конференциях и удостоивались многочисленных призов и наград. Он подготовил свыше полтора десятка кандидатов и докторов наук, является членом ряда научных советов и редколлегий различных журналов. За вклад в развитие химии гетероциклических соединений

А.С. Норавян в 2011 г. был награжден медалью Российского фонда “Научное партнерство”.

(Е.Г. Пароникян)



ОВАНЕС МНАЦАКАНОВИЧ АВАКЯН

Ованес Мнацаканович Авакян – доктор медицинских наук, один из крупных советских фармакологов в области вегетативной нервной системы, основатель первой в СССР лаборатории адренергических механизмов.

Авакян О.М. родился в 1929 г. в г. Камо Армянской ССР, в 1953 г. с отличием окончил лечебный факультет Ере-

ванского государственного медицинского института. В том же году поступил в аспирантуру Института тонкой органической химии АН АрмССР и был направлен в Москву, во ВНИХФИ, где под руководством М.Д.Машковского в 1957 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Фармакологические свойства и химическое строение некоторых аминоэфиров фуран-2-карбоновой кислоты».

Получив значительную теоретическую и практическую подготовку в области фармакологии, О.М. Авакян продолжил научную работу в ИТОХ в должности старшего научного сотрудника, а затем заведующего лабораторией адренергических механизмов, которую занимал до конца своей жизни (1986 г.). С 1967 по 1970 годы занимал должность заместителя директора по науке, был руководителем научного семинара и РИСО биологического отдела ИТОХ, членом ревизионной комиссии Всесоюзного общества фармакологов.

О.М. Авакян в 1972 г. в Москве защитил докторскую диссертацию, которая была издана в виде одноименной монографии “Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата катехоламинов” (1973 г.). Он занимался исследованиями в области фармакологической регуляции адренергических процессов, в частности, по выяснению механизмов высвобождения, рецепции и захвата норадреналина. Результатом этих работ стало открытие нового класса соединений, обладающих выраженным и длительным β -блокирующим действием без угнетения частоты сердцебиения. Исключительная научная целеустремленность и огромная энергия позволили ему организовать первую в СССР лабораторию адренергических механизмов, где были развернуты исследования адренергических процессов не только в нормальных условиях, но и при различных стрессовых ситуациях. Эти работы привели к выявлению новых соединений, оказывающих регулирующее влияние на иммуногенез и утомление.

Разработанные им методы изучения действия препаратов на ганглии суживающих симпатических нервов и на тонус пери-

ферических сосудов, методы скрининга α - и β -адреноблокаторов, симпатолитиков, адаптогенов и др. нашли применение во многих лабораториях мира. В 1977 г. была выпущена вторая монография О.М. Авакяна «Методы исследования симпато-адреналовой системы», в которой представлены методы исследования адренергических процессов. В 1980 г. была издана третья монография О. М. Авакяна «Вещества, действующие на адренергические процес-сы». В 1985 году Ованесом Мнацакановичем впервые в СССР был разработан и внедрен скрининг α_2 -адреноблокаторов – нового класса адренергических средств. Изданная в 1988 г. четвертая его монография «Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов», являлась исчерпывающим справочным пособием по фармакологии средств, действующих на адренергическую рецепцию.

О.М. Авакян является автором 15 изобретений, 4 монографий и более 120 научных статей. С докладами и лекциями он неоднократно представлял научный потенциал Армении и СССР на самых представительных форумах мира в Швейцарии, Финляндии, Англии, Канаде, Чехословакии и др.

(М.Э. Ширинян)



ОГАНЕС ЛЕВОНОВИЧ МНДЖОЯН

Мнджоян Оганес Левонович родился 9 августа 1920 г. в г. Ленинакане (ныне Гюмри). В 1935–38 гг. учился на строительном факультете Ереванского строительного техникума. В 1938 г. поступил на химико-технологический факультет Ереванского политехнического института. В период 1942 – 1945 гг. он участвовал в Великой Отечественной войне, награжден

двумя боевыми орденами и пятью медалями. В 1946г. после демобилизации поступил на работу в качестве старшего химика в научно-исследовательскую химико-фармацевтическую лабораторию (Институт тонкой органической химии АН Арм.ССР). В 1947 г. окончил Ереванский политехнический институт, после чего работал в должности младшего научного сотрудника ИТОХ.

В 1951 г. О.Л.Мнджоян защитил кандидатскую диссертацию на тему "Некоторые производные дизамещенных уксусных кислот и их превращения в аспекте фармакологических изучений". В 1952 г. был назначен на должность старшего научного сотрудника, а в 1957 г. – заведующего химическим сектором № 3.

Многолетние исследования, выполненные О.Л.Мнджояном, составили содержание диссертационной работы на соискание ученой степени доктора биологических наук "Изыскание физиологически активных соединений, действующих на холинергические структуры", защищенной в 1975 г.

Интересы научной школы, которой руководил профессор О.Л. Мнджоян, охватывают синтетические и биологические исследования по поиску аналогов ацетилхолина и алкалоида никотина, избирательно ингибирующих или активирующих тот или иной биохимический процесс, связанный с медиаторной функцией ацетилхолина. За время работы в ИТОХ О.Л. Мнджоян занимался исследованиями в области синтеза аминоэфиров дикарбоновых, замещенных уксусных кислот, моно- и бис-аминокетонов, аминокислот и пептидов. В частности, были разработаны общие методы синтеза симметричных и несимметричных производных дикарбоновых кислот, производных сукцинил- и глутаримидов, аминоэфиров замещенных уксусных кислот, моно- и бис-аминокетонов, аминокислот и пептидов. При этом изучался механизм образования аминоэфиров с помощью метода активированных эфиров, хлорангидридного метода, образования простых аминоэфиров через четвертичные аммониевые соли и др. Изучение связи между химическим строением и холинолитической активностью гидрохлоридов и четвертичных аммониевых солей полученных аминоэфиров замещенных уксусных кислот дало возможность предложить и внедрить в медицинскую практику три новых преимущественно действующих на Н-холинореактивные биохимические структуры препарата – арпенал, месфенал, этпенал и успешно применяются как лекарственные препараты. Из области синтеза аминоэфиров дикарбоновых кислот в медицинскую практику вошли дитилин, субехолин и пuffedимид. Разработаны рентабельные методы полужаводского синтеза этих препаратов.

Проведенные О.Л. Мнджояном исследования отражены в более чем 200 публикациях, в том числе 30 авторских свидетельствах, 3 патентах, 20 тезисах докладов на Всесоюзных и международных конференциях.

Оганес Левонович занимался также преподавательской деятельностью – с 1964 по 1980 гг. в Ереванского государственном университете читал курс лекций по химии аминокислот и пептидов. Он был членом редколлегии периодического издания ИТОХ "Синтезы гетероциклических соединений", одним из авторов книги "Синтез новых физиологически активных соединений" (Ереван, Издательство АН Арм.ССР, 1980 г.). О.Л. Мнджоян награжден юбилейной медалью "За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения

В.И.Ленина”, удостоен почетного знака “Победитель соц. Соревнования” и почетной грамотой Президиума АН Арм.ССР, награжден дипломами ВДНХ СССР и ВДНХ Арм.ССР.

(Г.Г. Геворгян)



ЦОЛАК ЕПРЕМОВИЧ АГАДЖАНЯН

Цолак Епремович Агаджанян – заведующий лабораторией ИТОХ, доктор химических наук, профессор, академик-секретарь химического отделения армянского филиала Академии естественных наук России.

Ц. Е. Агаджанян родился в 1933 г. в г. Батуми. В 1955 г. окончил химический факультет ЕГУ. В 1958-61 гг. учился в аспирантуре Института Органической Химии АН СССР, где и защитил кандидатскую диссертацию. До 1967 г. работал в научно-исследовательских институтах Природных Соединений и Синтеза Белков города Москвы. С 1967 г. до конца жизни работал заведующим лабораторией адамантанов ИТОХ АН Арм. ССР. Главная область научно-исследовательских работ включала в себя синтез и биологические исследования аминокислот, пептидов и полипептидов, адамантанов и других гетерополиэдрических соединений.

Ц.Е. Агаджанян - автор 114 научных работ и 28 изобретений.

РАЗМИК АКОПОВИЧ КУРОЯН



Р. А. Куроян родился в 1938 г. в г. Камо (ныне Гавар) Арм. ССР. В 1961 г. окончил химический факультет ЕГУ. С 1960 года, еще будучи студентом 5-ого курса, начал свою трудовую деятельность на кафедре полимерных процессов ЕГУ. В 1965 г. поступил в аспирантуру Института органической химии АН Арм. ССР. В 1968 г. Р.А. Куроян защитил кандидатскую диссертацию «Присоединение 2,3-тетрагидрофурана к олефинам и сопряженным диолефинам и некоторые их превращения».

С 1968 г. Р. А. Куроян работал в Институте тонкой органической химии АН Армении, заведя лабораторией, занимающейся химией азаспиранов.

Под руководством Р.А. Курояна были начаты разработки методов синтеза азотсодержащих спирогетероциклических систем и были синтезированы многочисленные спироконденсированные системы, а также изучены их транквилизирующие и антидепрессивные свойства. В результате этих исследований препарат под условным названием «Спиратин» был представлен для предклинических исследований. Параллельно под его руководством велись исследования по декарбонизации возможных структурных типов 2,3-эпоксипропановых кислот, результаты которых особенно ценны. Были выведены общие закономерности направления раскрытия оксиранового кольца указанных кислот и их различных производных. Результаты этих исследований имели как практическое, так и теоретическое значения и вошли в докторскую диссертацию Р. А. Курояна на тему: «Синтез и свойства новых гетероспиросистем на основе карбонильных производных тетрагидропирана, тетрагидротиопирана и пиперидина», которая была защищена в 1984 г. В 1988 г. Р. А. Курояну было присвоено звание профессора. С 1985 г. и до конца своей жизни (2001г.) Р. А. Куроян руководил лабораторией спирогетероциклических соединений. Под его руководством были защищены 8 кандидатских диссертаций. Р. А. Куроян является соавтором 160 научных публикаций, в том числе 29 авторских свидетельств и 2-х патентов. (А.И. Маркосян)



ЭДУАРД АБРЕСОВИЧ МАРКАРЯН

Эдуард Абресович Маркарян – заведующий химической лабораторией №1 Института тонкой органической химии с 1970 г по 2011 г - был авторитетным и признанным исследователем в области химии биологически активных веществ, членом Российской и Европейской академий естественных наук, членом Ученого совета научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН

РА, экспертом Фармагентства МЗ РА.

Э.А.Маркарян родился в 1933 году в г.Кировабаде. В 1957 году окончил химико-технологический факультет Ереванского политехнического института имени К.Маркса. В 1959 году был направлен аспи-

рантом в Московский институт тонкой химической технологии (МИТХТ), где выполнил диссертационную работу на тему “Синтетические исследования в области тетрациклических индольных алкалоидов”, которую защитил в 1962 году в Москве. Затем он продолжил работу в химической лаборатории № 1 ИТОХ, где в 1965 году был избран на должность старшего научного сотрудника, а в 1970 году – заведующим, руководителем которой он являлся до конца своей жизни. Многие годы Э.А.Маркарян преподавал в Ереванском государственном университете и Ленинканском педагогическом институте, где читал курс лекций по химии и технологии биологически активных веществ.

Основное направление его исследований – синтез новых органических веществ, обладающих способностью регулировать деятельность сердечно-сосудистой системы. На протяжении многих лет Э.А.Маркарян успешно руководил исследованиями в области конденсированных гетероциклических систем индола, изохинолина, бензазепина, бензодиоксана, изохромана, а также арилалкиламинов и аминоэфиров. Результаты этих исследований отражены им в докторской диссертации на тему “Исследования по синтезу веществ сердечно-сосудистого действия среди производных арилалкиламинов, изохинолина, 1,4-бензодиоксана и индола”, защищенной в Москве в 1981 году.

Логично построенный, обобщенный подход и убедительное научное обоснование целенаправленного поиска, включающие разработку путей синтеза, изучение структура-действие, дизайн активных моделей привели к тому, что среди синтезированных под его руководством соединений были найдены эффективные адреноблокирующие, коронаро-расширяющие, антиаритмические, спазмолитические вещества: одифалин, фобуфол, этафолол, амихрон, бедитин, меседин.

Э.А.Маркарян является автором более 300 научных статей, 40 авторских свидетельств и патентов, более 20 тезисов докладов на всесоюзных и международных конференциях и конгрессах, а также соавтором книги “Синтез новых физиологически активных соединений”. Под его руководством защищены 11 кандидатских диссертаций.

(А.А. Агекян)

РАФАЭЛЬ ГЕГАМОВИЧ МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

Рафаэль Гегамович Мелик-Оганджян - Президент Армянских филиалов Российской Академии естественных наук и Международной Академии наук о природе и обществе. Родился 1.08.1939 г. в г. Ерева-



не, в семье военного врача. В 1966 г. окончил химический факультет Ереванского государственного университета. С 1959 г. работает в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна сначала младшим, затем старшим научным сотрудником, а с 1974 г. до конца своей жизни (2014г.) – заведующим лабораторией синтеза и изыскания противоопухолевых соединений. В 1971 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1991 г. – докторскую. Область его научных исследований:

синтез новых противоопухолевых препаратов алкилирующего и антиметаболитного действия на основе производных пиримидина, модификация структур природных антибиотиков, в частности, спарсомидина и его аналогов, изыскание новых природных противоопухолевых средств.

Р.Г. Мелик-Оганджянном разработаны новые методы получения бициклических пиримидинсодержащих гетероциклических систем и их нуклеозидов, с целью изыскания антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых препаратов. В ходе этих работ был найден новый радиосенсибилизатор ("Нитрофур"), обладающий высокой эффективностью при лечении остеогенных опухолей в сочетании с лучевой терапией, были разработаны и внедрены в производство 20 новых способов синтеза гетероциклических соединений.

Научные достижения Р.Г. Мелик-Оганджяна высоко оценены как международными академиями, так и научными сообществами многих стран. Он избран почетным профессором токийского университета (1998г.), академиком Российской Академии естественных наук (РАЕН, 1997г.), Международной Академии наук о природе и обществе (МАНПО, 1997г.), Итальянской Академии экономики и общественных наук, Международной Академии авторов научных открытий и изобретений (1998г.) и Российской Академии гуманитарных наук, иностранным членом Испанской Национальной Королевской Академии фармации (2008г.), вице-президентом международной ассоциации «Утагава» (Япония), академиком главным секретарем Армянского национального Дельфийского комитета (1996г.), «Человеком года» (1997 и 2011г.) в Библиографическом центре Кембриджа.

Р.Г. Мелик-Оганджян награжден медалями токийского Онкологического научного центра (1986г.), Университета «Китазато» (Япония, 1998г.), святого Станислава (Польша, 1998г.), серебряными медалями имени Попова, Павлова (Россия, 1998г.), орденом «Святого Серафима Соровского», орденом «Рыцарь науки» за внедрения в об-

ласти науки и искусств (Россия РАЕН, 1998г.), является рыцарем Мальтийского «Рыцарского ордена», председателем Национальной лиги по защите человеческого достоинства и безопасности людей в Армении, академиком и вице-президентом Европейской Академии естественных наук «Арагат» (Франция), почетным членом Европейской Академии наук и культуры, был награжден медалью имени П. Л. Капицы как автор научного открытия (Международная академия авторов научных открытий и изобретений), большим крестом «За заслуги» Европейской академии естественных наук, орденом Николая Пирогова (2009), Крестом “За особые заслуги” им. Императора Александра I (2009), Почетным знаком Большая звезда с короной (2010), медалями " За заслуги перед Французской Республикой" (2012) и медалью Мария Павловна Романова- дочь Императора Павла I (2013), Орденом Большой Серебрянный крест с короной "За заслуги” (2014), орденом «За заслуги» Испанской Национальной Королевской Академии медицины, а также орденом известного ученого, основателя Испанской Национальной королевской Академии фармации профессора Каррасидо (2014)..

Р.Г. Мелик-Оганджян учредил и является президентом АФ МАНПО и РАЕН, является заместителем главного редактора альманаха «Альтернативная медицина» МАНПО (Москва), с 2000г. являлся главным редактором научного журнала «Глобус науки», издаваемого армянскими филиалами РАЕН и МАНПО.

Р.Г. Мелик-Оганджян - автор более 200 научных работ, в том числе обзоров, статей, 30 изобретений и патентов. Им подготовлены 6 кандидатов химических наук. (Т.Р. Овсепян)

ВИЛЕН АКОПОВИЧ МНАЦАКАНЯН.



Родился. 21.09.1933г. в г.Ленинакане (Арм. ССР) в семье военнослужащего. Окончил с отличием химико-технологический факультет Ереванского политехнического института (1957). С 1956 г. работает в Институте тонкой органической химии НАН РА младшим (1956-1965), старшим (1965-1973) научным сотрудником, с 1973 г. заведующим лабораторией химии лекарственных растений, одновременно заместителем директора института по науке.

К.х.н. (1961, тема: "Алкалоиды дикорастущих видов мака, ремерии. Строение изоремерина и фугапавина". Ташкент, Институт химии рас-

тительных веществ АН Уз.ССР). Д.х.н. (1987, тема: "Исследование в области химии биологически активных веществ некоторых потенциально лекарственных растений Армении". Ташкент. Институт биоорганической химии АН Уз.ССР). Профессор (1989. "Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ"). Член-корреспондент РАЕН (1997). Академик РАЕН, МАНПО (1998). Главный ученый секретарь Армянских филиалов РАЕН и МАНПО (1998). Автор более 150 научных работ, 6 изобретений, 2 патентов, монографии "Иридоидные гликозиды" (1987), учебных пособий на армянском языке: "Фармакогнозия" (2008) и "Лекарственные растения" (2010). Читал курс лекций по химии алкалоидов на химическом факультете ЕрГУ (1964-1974). Ведет курс по фармакогнозии на химическом факультете ЕрГУ. Профессор кафедры фитотерапии Института традиционной медицины (Ереван, 1996). Главный редактор сборников "Синтез гетероциклических соединений" (1974-1995), заместитель главного редактора журналов "Альтернативная медицина" (МАНПО, Москва) и "Глобус науки" (Ереван, АФ РАЕН и МАНПО). Область научных интересов: изучение химического состава, выделение, установление строения "действующего начала" лекарственных растений: растительных алкалоидов, гликозидов, терпеноидов, иридоидов, фенолов.



ЭДГАР АРАМОВИЧ ШИРИНЯН

Эдгар Арамович Ширинян – видный отечественный фармаколог в области нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств.

Э.А.Ширинян родился в 1942 г. в г. Баку. В 1965 году окончил Ереванский зоотехническо-ветеринарный институт. В том же году поступил на работу в Институт тонкой органической химии. В 1967 г. Э.А.Ширинян был направлен аспирантом в Москву в лабораторию проблем управления функциями организма человека и животных Института нормальной и патологической физиологии АН СССР, где в 1971 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему "Обмен катехоламинов при экспериментальной черепно-мозговой травме". Параллельно исследованиям Э.А.Ширинян преподавал во II Московском медицинском институте. С 1976 г. Э.А. Ширинян руководил исследовательской группой симпто-

адреналовой системы в лаборатории адренергических механизмов ИТОХ. Им разработаны: новая модель для определения влияния фармакологических средств на физическую выносливость подопытных животных, метод комбинированного экспериментального воздействия, позволяющий проводить широкий поиск средств, повышающих выносливость организма, а также специфические методы флуориметрического определения биогенных аминов и кортикостероидов. В 1978 г. Э.А. Шириняну было присуждено научное звание старшего научного сотрудника в области биохимии. С 1981 г. он проводил фундаментальные исследования по вопросам нейро-эндокринной и фармакологической регуляции резистентности организма к стресс-воздействиям. С 1986 г. на Э.А.Шириняна было возложено руководство коллективом лаборатории адренергических механизмов, в 1988 году переименованную в лабораторию фармакологии сердечно-сосудистых средств.

В 1989 г. совместно с Ленинградским исследовательским центром медико-технических проблем впервые в республике разработан и применен автоматизированный комплекс для исследования физиологически активных веществ сердечно-сосудистого действия, а в 1990 году - информационно-измерительный комплекс для исследования влияния физиологически активных веществ на препарат изолированных гладких мышц. Использование разработанных комплексов позволило повысить методический и методологический уровень проводимых исследований и представить на предклинические исследования биологически активные соединения с оригинальным механизмом действия - Бедитин и Меседин.

В 2011 г. по инициативе Эдгара Арамовича в ИТОХ был создан отдел по разработке и внедрению нестерильных лекарственных форм биологически активных соединений, которым была проведена технологическая разработка по усовершенствованию капсульной формы препарата "Ганглерон".

В 1998 г. Э.А.Ширинян был избран действительным членом армянского филиала Российской академии естественных наук, с 2011 года исполнял обязанности заведующего биологического отдела ИТОХ. В 2012 году Европейской Академией естественных наук он был награжден медалью Р.Вирхова "За особые заслуги в области научных исследований", в том же году решением президиума АФ РАЕН был отмечен Почетной грамотой "В знак признания особых заслуг в области образования и науки и многолетнюю плодотворную работу на благо народа". Последним признанием научно-трудовой деятельности Эдгара Арамовича стала Почетная грамота "За активное участие в формировании Центра" Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии.

Э.А.Ширинян является автором более 140 научных статей и 19 авторских свидетельств, им выявлены 3 новых биологически активных соединения, предложенные на доклинические исследования. Результаты научных работ Э.А. Шириняна были представлены на международных конференциях в России, Белоруссии, Чехии, Швеции.

(М.Э. Ширинян)



РАФАЭЛЬ ЕГИАЗАРОВИЧ МУРАДЯН

Родился 01.08.1951г. в г. Ереване. В 1968 г. окончил среднюю школу № 40, а в 1973 г. - биологический факультет ЕрПИ. С 1974 по 1977г.г. работал старшим лаборантом в Институте кардиологии МЗ. С 1977г. работает в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА в должностях: старшего лаборанта,

биолога (1977-1980), старшего инженера- биолога, научного сотрудника (1980-1989), заведующего лабораторией токсикологии (1989-2013), заведующего лабораторией токсикологии и химиотерапии (2013 - по настоящее время). Одновременно с 1993г. по настоящее время работает главным экспертом по безвредности лекарств в Научном центре экспертизы лекарств и медицинской технологии МЗ РА. В 1977-1978 гг. прошел специализацию по экспериментальной онкологии и патоморфологии опухолей лабораторных животных в лаборатории химических канцерогенных агентов НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР (г. Ленинград). С 1979-1983г.г. был аспирантом НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова. В 1986г. защитил кандидатскую диссертацию по специальности 14.00.14 “Онкология”. Проходил стажировки: Global Network Training Course on “Laboratory Animal Science”, World Health Organization, RIVM, Netherlands (1999); Training Course “Non-Clinical Safety Sciences and Their Regulatory Aspects”, Drug Information Association, Copenhagen, Denmark (2008). Научная деятельность Р.Е. Мурадяна направлена на поиск биологически активных соединений, разработки и оценки безопасности новых потенциальных лекарственных средств. Исследования включают предклиническое изучение токсичности при однократном и повторном введении, изучение кумулятивного действия, исследования возможного канцерогенного и антиканцерогенного действия фармакологических веществ, биологический контроль качества готовых лекарственных средств. Автор более 70 научных статей и авторских свидетельств. Является членом “Общества

фармакологов” Армении, членом “Фармакологического Совета” МЗ РА.



ТАКУШ РУБЕНОВНА ОВСЕПЯН

Родилась 29.04.1936 г. в селе Одзун РА. Окончив среднюю школу в г. Гюмри с золотой медалью, в 1954 г. поступила на химический факультет ЕГУ и с пятого курса (1958) была направлена на выполнение дипломной работы, а с 1959 г – на работу в ИТОХ АН Арм. ССР под руководством д.х.н. Арутюна Асатуровича Арояна. Здесь она в 1961 г поступила в аспирантуру у академика А.Л. Мнджояна, но в 1962 г была командирована в Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова. В 1965 г. защитив кандидатскую диссертацию, она вернулась в ИТОХ, где и работает по сей день, сначала в качестве младшего, а с 1970 г. – старшего научного сотрудника. За это время она занималась изысканием препаратов, преимущественно действующих на периферическую артериальную систему, а также гипогликемических средств на основе производных гуанидина, бигуанида, симм. триазинов, 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов, усовершенствованием методов их получения, изучением их химических и биологических свойств. В результате этих работ были выявлены антидиабетический препарат Диабетин и оригинальный высокоэффективный препарат, оказывающий ингибирующее действие на MAO мозга Гуметокс, принятый Фармакологическим комитетом СССР. Дальнейшие работы были посвящены исследованию реакции хелатирования тиосемикарбазонов моно- и α -дикарбонильных соединений с ионами переходных металлов. В настоящее время Т.Р. Овсепян руководит работами по изысканию противо-опухолевых соединений среди сульфанилзамещенных 1,2,4-триазолов, 1,3,4-тиадиазолов, их бициклических систем, биогенных пиримидинов и их конденсированных производных. Результаты ее научных исследований опубликованы в более чем 130 публикациях, в том числе обзорах, авторских свидетельствах и патентах. Т.Р. Овсепян внесла большой вклад в дело обучения подрастающего поколения химиков – исследователей. Под ее непосредственным руководством защищены 3 кандидатские диссертации и более 20 дипломных работ выпускников химического факультета ЕГУ и магистратуры НАН РА. Научную деятельность Т.Р. Овсепян всегда сочетала с общественной работой. Она 40 лет (1970-2010) была секретарем редакционно-издательского совета ИТОХ, заместителем главного редак-

тора научного журнала “Глобус науки”, председателем местного комитета профсоюзной и секретарем партийной организаций ИТОХ. За долголетний добро-совестный труд удостоена медали “Ветеран труда” (1984). За успешное завершение разработок по препарату Гуметокс награждена Почетной грамотой АН Арм. ССР (1989). За чтение лекций в Университете Китазато (Токио, 1991) удостоена Почетной грамоты Университета Китазато, а за показательные эксперименты по синтезу металлокомплексов в Университете центра здоровья Коннектикута (США, 1995) – медалью “Nuclear medicine excellence”. Т.Р. Овсепян является академиком Российской академии естественных наук (АФ, 1998), Международной академии наук “Арарат” (Франция, 2004), Европейской академии естественных наук (ЕАЕН, 2003). За достигнутые успехи в науке и в развитии новых технологий удостоена высокой награды ЕАЕН – ордена “Екатерина Великая” (2006).

РУБЕН АРШАКОВИЧ АЛЕКСАНЯН

Алексанян Рубен Аршакович, 1920 г. рождения, участник Великой Отечественной войны. После демобилизации в 1954 г. окончил Ереванский медицинский институт и был направлен на работу в отдел фармакологии ИТОХ АН Арм. ССР. Результаты фармакологического



исследования производных фурана и его наиболее активного аналога фубромегана легли в основу кандидатской диссертации, которая была защищена в 1963г. Впоследствии, наряду с изысканием новых эффективных лекарственных средств, Р.А. Алексанян занимался изучением механизма действия лекарственных средств. Было установлено, что коронарорасширяющий эффект ганглераона осуществляется опосредованно, с помощью веществ, высво-

бождающихся из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы и что указанные клетки наряду с инсулином, вырабатывают также коронароактивные гормоны. Данное открытие помогло прояснить сущность наблюдаемого в клинической картине сахарного диабета явления: коронарная недостаточность является не поздним, а ранним симптомом диабета, не осложнением, а составной частью патологического процесса. Обнаруженный Р.А.Алексаняном феномен позволил наметить реальные пути предупреждения и лечения коронарной недоста-

точности у больных сахарным диабетом. Результаты этих исследований были оформлены в качестве докторской диссертации, которая была защищена в 1973 г.

Р.А. Алексанян был известен как выдающийся экспериментатор, автор много-численных физиологических методик. В 1976 г. Р.А.Алексанян был избран на должность заведующего лабораторией фармакологии коронарной недостаточности. Основными направлениями работы лаборатории явилось изучение зависимости между химическим строением синтезированных в ИТОХ новых соединений и их кардиотропным действием, что послужило основой для изыскания новых сердечно-сосудистых средств и отбору высокоэффективных веществ, которые прошли клинические испытания и были предложены для использования в медицинской практике.

Результаты научной деятельности Р.А.Алексаняна отражены в 120 научных трудах, из которых 30 авторских свидетельств и патентов.



ГЮЛЬНАРА АРТАВАЗДОВНА ГЕВОРГЯН

Родилась 10.04.1938 г. В селе Гусанагюх Анийского района РА. В ссылке в Сибири с о своей семей прожила с 1949г. по 1955 г. В 1956 г. Окончила среднюю школу и в том же году поступила на химический факультет Еоеванского государственного университета. В 1961 году после окончания учебы была направлена на работу в Институт Тонкой Органической Химии АН Армении, где работает по настоящее время сначала млад-

шим, а в 1979 году ей присвоено ученое звание старшего научного сотрудника по специальности “биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ.” В 1965 году поступила в аспирантуру ИТОХ с отрывом от производства (руководитель Мнджоян Оганес Левонович). В 1972 году защитила кандидатскую диссертацию на тему “Синтез и биологическая активность β - и χ -аминокетонов жирноароматического ряда”. В 2007 году защитила докторскую диссертацию на тему “Синтез и некоторые биологические свойства α , β , χ -аминокетонов и их производных” по специальности 02.00.10 – “Биоорганическая химия”. Доктор химических наук с 2007 г., профессор с 2013 г.

Область научных исследований: изыскание эффективных противовоспалительных, местноанестезирующих, противоопухолевых веществ на основе ароматических и гетероциклических α -, β - и γ -моно- и бис-

аминокетонов, соответствующих вторичных и третичных аминоспиртов, моно- и бисамидов, усовершенствование методов их получения. Изучение их химических и биологических свойств, а также установление закономерностей между строением и биологическими свойствами вышеуказанных соединений, основываясь на синтезе и исследовании свойств большого числа гомологических рядов аминокетонов и аминоспиртов, отличающихся друг от друга тонкой модификацией структур. Такое направление исследований обеспечило возможность выявления зависимости биологических свойств от тонких изменений химической структуры. Этот путь изысканий создает возможность отбора новых физиологически активных структур и предусматривает предпосылки для целенаправленного синтеза препаратов избирательного действия. Результаты научных исследований опубликованы в 240 публикациях, в том числе обзорных статьях и в 19 авторских свидетельствах. Отобраны два соединения для дальнейшего глубокого исследования и внедрения в медицинскую практику: а) Дигидрохлорид 1,6-бис[п-пропоксифенил]-2,5-бис[(β , β' -дихлорэтил)аминометил]-1,6-гександиона (1724). б) Гидрохлорид β -фенил- α -морфолино-4-фторпропиофенона (условное название "Фтоморфокаин"). Геворгян Гюльнара Артаваздовна – действительный член Российской и Европейской академий естественных наук (Армянский филиал, 2011), член Ученого совета научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Под ее руководством защищены 6 кандидатских диссертаций.

Г. А. Геворгян безраздельно предана науке, своей профессии, требовательна к себе и подчиненным, решительна и инициативна. Она всегда вела и ведет большую общественную работу, готова бороться и победить в самых трудных ситуациях. За многолетний добросовестный труд удостоена медали "Ветеран труда" (1984), а также "Похвальной грамотой" за доблестный труд в системе НАН РА (2014).

ЕРВАНД ГАРНИКОВИЧ ПАРОНИКЯН



Доктор химических наук, профессор Ерванд Гарникович Пароникян родился 14 октября 1951 г. в г. Ереване. В 1973 г. окончил химический факультет Ереванского государственного университета, с 1973 по 1975 г. служил в Советской Армии. В 1975 г. поступил в аспирантуру Института тонкой органической химии АН Армении, по окончании которой в 1980 г. защитил кан-

дидатскую диссертацию по теме “Синтез и биологические свойства новых циклических и нециклических краун – эфиров, содержащих фурановые и пиридазиновые кольца”.

С 1978 г. работает в Институте тонкой органической химии младшим (1978-1986), старшим (1986-1999), ведущим научным сотрудником (с 1999г.) и заведующим лабораторией с 2015г. С 1991г. ведет преподавательскую работу в Армянском медицинском институте (профессор с 2003 г. и заведующий кафедрой с 2014г.).

В 1997г. Е. Г. Пароникян защитил докторскую диссертацию по специальностям органическая и биоорганическая химия. Тема диссертации - “Исследования в области синтеза, химических свойств и биологической активности конденсированных пирролов и пиридинов”.

Основным направлением научной деятельности Е.Г. Пароникяна является целенаправленный синтез высокоэффективных биологически активных соединений на основе конденсированных гетероциклов, исследование и обнаружение новых перегруппировок, разработка методов получения новых гетероциклических систем.

Е. Г. Пароникян является автором более 150 научных работ, из них 35 патентов и авторских свидетельств, кроме того работы были представлены на международных конференциях. Под его руководством защищены 3 кандидатские диссертации. В 2008г. международным фондом «Научное партнерство», МГУ и Российским химическим обществом награжден дипломом «Памяти проф. А.Н. Коста» за достижения в химии гетероциклических соединений.

С 1995 г. Е. Г. Пароникян является членом Нью-Йоркской АН, а с 2011 г. – Российской академии естественных наук.

АЛЕКСАНДР ПАЙЛАКОВИЧ ЕНГОЯН



Родился 01.02.1950 г. в Ереване. Окончил химический факультет ЕрГУ (1972). С 1972 по 1975 гг. аспирант ЕрГУ с целевым направлением во ВНИХФИ (Москва). В марте 1976 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1976 г. работал в ИТОХ АН Армении младшим научным сотрудником (1976-1978), старшим научным сотрудником (1978-1986), а с 1986 г. - заведующим лабораторией физико-химических исследований ИТОХ.

Будучи первым специалистом в области спектроскопии ядерного магнитного резонанса

нанса, он внедрил в институте этот мощный метод исследования строения молекул. С 1996 г. перешел на преподавательскую работу в качестве доцента кафедры общей химии Государственного аграрного университета Армении. В 1978 г. получил звание старшего научного сотрудника, в 2002 г. - доцента. В 2003 г. защитил докторскую диссертацию, в 2014 г. получил звание профессора. С 2007 г. по настоящее время – заведующий кафедрой общей и фармацевтической химии Института математики и высоких технологий Российско-Армянского (Славянского) государственного университета. Одновременно, с 2006 г. заведует проблемной лабораторией защиты растений и синтеза пестицидов Национального аграрного университета Армении.

А.П. Енгоян занимается глубокими научными изысканиями по целенаправленному синтезу и исследованию связи между структурой и биологической активностью органических соединений в плане поиска новых лекарственных препаратов и пестицидов. Результаты научных исследований и разработок А.П. Енгояна отражены в более чем 150 научных статьях, докладах на международных и республиканских конференциях, 9 патентах, он является автором трех учебных пособий, научным руководителем 7 аспирантов и соискателей, трое из которых уже успешно защитили кандидатские диссертации.

А.П.Енгоян участвовал в разработке нескольких лекарственных препаратов и пестицидов. Он принимал участие в ряде международных грантовых программ: International Science and Technology Center; UNIDO “Cleaner Production” Programme, (ко-директор); “Armenia and UNEP Partnership Initiative for Sound Management of Chemicals and Implementation of SAICM in Armenia” (национальный эксперт); NATO “Science for peace”: “Inventory, Monitoring and Analysis of Obsolete Pesticides in Armenia for Environment Sound Disposal” (национальный эксперт); UNIDO “Environmentally Sustainable Management of PCBs and Other POPs Waste, Technical Assistance for POPs in the Republic of Armenia”, (национальный эксперт); “Chemicals management and environment protection in Armenia” (национальный эксперт). С середины 2014 года участвует в программе “Minamata Convention Initial Assessment (MIA) in the Republic of Armenia” в качестве национального эксперта.

Помимо этого он сотрудничает в качестве редактора-рецензента с редакциями специализированных химических журналов “Journal of Heterocyclic Chemistry”, “Heteroatom Chemistry”, “Heterocyclic Communications”, “SOP Transactions on Organic Chemistry”, “Letters in Drug Design & Discovery”, “Chemistry” of American Association for Science and Technology.

В 2009 г. А.П. Енгоян избран действительным членом Армянского филиала Российской академии естественных наук, а в 2012 г. – Ев

ропейской академии естественных наук.



АШОТ ИШХАНОВИЧ МАРКОСЯН

А. И. Маркосян родился 6-го января 1955 г. в селе Таратумб Ехегнадзорского района Арм. ССР. В 1972 году с отличием окончил среднюю школу села Караглух и в том же году поступил на химический факультет ЕГУ, который окончил в 1977 г.. По направлению поступил на работу в ИТОХ им. А. Л. Мнджояна АН Арм. ССР. В 1984 г. защитил кандидатскую диссер-

тацию по теме: «Синтез тиазолов на базе карбонильных соединений шестичленных насыщенных гетероциклов». В 1986 г. был назначен на должность старшего научного сотрудника. Докторскую диссертацию под названием «Синтез и свойства бензохиназолиновых соединений» защитил в 2010 г. С 2002 г. заведует лабораторией спирогетероциклических соединений ИТОХ НТЦОФХ НАН РА.

Под руководством А. И. Маркосяна были защищены 6 кандидатских диссертаций, он является автором 120 печатных работ (научные статьи, патенты, авторские свидетельства). С докладами принимал участие в работах ряда всесоюзных и международных научных конференций.

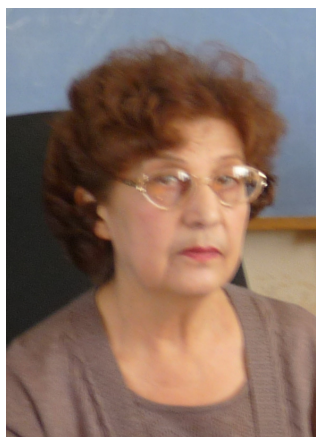
Его работы посвящены синтезу различных производных альдегидов, кетонов, карбоновых кислот тетрагидропиранового, тетрагидро-тиопиранового и пиперидинового рядов. Осуществил значительные работы по синтезу и изучению биологических свойств тиазолов, содержащих в различных положениях указанные гетероциклические заместители.

Совместно с Р. А. Курояном была изучена реакция декарбоксилирования глицидных кислот различного строения и выявлены общие закономерности их расщепления. А.И. Маркосяном разработаны высокопродуктивные методы синтеза пестицидов Карбофурана, Карбосульфана и Дельтанита и предложены лабораторные регламенты их получения.

В течение последних 20 лет им разработаны общие методы синтеза ди-, тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов и их конденсированных производных как спироциклического, так и неспироциклического строения. Предложены методы синтеза около 30 новых классов гетероциклических соединений. Среди производных бензо[h]хиназоли-

нов впервые выявлены соединения, обладающие комбинированным противоопухолевым и антимоноаминоксидазным свойствами. Углублённое исследование перспективных активных соединений, проявляющих противоопухолевую активность (60-81%, ингибирование роста опухолей) *in vivo*, может привести к их практическому применению.

Университетом Кембриджа Маркосян А. удостоен звания «Ученый года» за 2002 г. и награжден именной золотой медалью. В 2003 г. награжден Почетной грамотой НАН Республики Армения. В 2003-2006 гг. руководил проектом А-649 Международного научно-технического центра (МНТЦ).



АСЯ АГЕКОВНА АГЕКЯН

Зав. хим. лабораторией № 1 Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА НТЦОФХ, кандидат химических наук.

Агемян А.А. родилась в г. Тбилиси Грузинской ССР в 1948г. В 1965г. окончила тбилисскую 96-ую среднюю школу, а в 1971г. - с отличием химический факультет Ереванского государственного университета. По окончании направлена на работу в

лабораторию по дизайну и синтезу веществ, регулирующих деятельность сердеч-но-сосудистой системы (лаб. № 1). В 1983г. защитила кандидатскую диссертацию на тему “Синтез биологически активных спироциклоалканзамещенных бензазепинов и их аналогов”.

В 1986г. А.А. Агемян избрана на должность научного сотрудника, а в 1989г. – на должность старшего научного сотрудника. С 2011г. руководит химической лабораторией № 1 ИТОХ.

Основное направление научной деятельности А.А. Агемян - исследования в области синтеза арилалкиламинов и ряда гетероциклических соединений с целью выявления новых физиологически активных веществ. Ею разработаны общие методы синтеза спирозамещенных бензазепинов, изохинолинов, изохроманов. Среди синтезированных соединений найдены эффективные ингибиторы холинэстеразы, а также вещества со специфической противосудорожной активностью. А.А. Агемян участвовала в проекте Международного гранта - МНТЦ А-960 “Дизайн и синтез соединений, обладающих противовирусным (анти-ВИЧ) действием и /или регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы” (2004 – 2007 гг.)

Проведенные А.А.Агемян исследования представлены в более чем 60 публикациях, в том числе 2 авторских свидетельства, более 10 тезисов докладов на Всесоюзных и Международных конференциях. Агемян А.А. является членом Ученого совета научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, а также членом РИСО Института тонкой органической химии.



СВЕТЛАНА СРАПИОНОВНА ОВАКИМЯН

Родилась 21.04.1941 г. в г.Ереване. В 1958 г. окончила среднюю русскую школу № 76, в 1964 г. - биологический факультет ЕГУ по специальности "биохимия" с отличием. С 1959 по 1986 г. работала в Институте Биохимии АН Арм.СССР, в 1986 -2007 г. - в Институте Молекулярной биологии НАН РА, а с января 2008 г - в НТЦОФХ НАН РА. В 1970 г. защитила кандидатскую диссертацию по теме: "Фосфолипиды фибриногена и их изменения в процессе фибринообразования". В 1974 г. утверждена в звании старшего научного сотрудника, а в 1986 г. - в звании ведущего научного сотрудника. Является автором более 250 научных работ по проблемам биохимии и молекулярной биологии свертывающей системы крови, метаболизма фосфолипидов и процессов свободнорадикального окисления в норме и патологии (аллоксановый диабет, облитерирующий эндартериит нижних конечностей, инфаркт миокарда, периодическая болезнь, туберкулез).

Особый интерес представляют работы, в которых установлено, что в процессе перехода фибриногена в фибрин происходят качественно-количественные изменения в составе различных фосфолипидов, что имеет большое практическое значение в различных областях практической медицины. Указанные исследования на высоком методическом уровне были продолжены в институте Экспериментальной медицины в Будапеште, куда она была прикомандирована. Вместе с венгерскими специалистами было доказано что "Зетапол", синтезированный армянскими учеными, оказывает продуктивное действие при лечении инфаркта миокарда. Одновременно удалось выделить из плаценты роженицы тромбопластин с большой активностью и наименьшими затратами.

Результаты проделанных научных исследований были доложены на различных научных собраниях в Москве, Санкт-Петербурге, Ташкенте, Киеве, Баку, Будапеште, Нью-Йорке.



АРЕГ СПАРТАКОВИЧ ОГАНЕСЯН

Оганесян Арег Спартакович родился 15.11.1954 г., в г. Ереване, доктор биологических наук, профессор.

В 1977 г. окончил отделение биофизики биологического факультета Ереванского Государственного Университета. С 1977 по 1994 гг. работал в группе фармакокинетики биологического отдела Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна в должности научного сотрудника. С 1994 г. по настоящее время старший научный сотрудник биологического отдела. В 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 2007 г. - докторскую на тему: «Методологические подходы к проведению исследований по метаболизму и фармакокинетики фитопрепаратов». С 1994 по 2008 гг. работал в Центре Экспертизы лекарств в должности заместителя директора экспертно-аналитической лаборатории, а с 2009 г. по настоящее время является начальником Национальной антидопинговой службы в Национальном Олимпийском Комитете Армении.

В 2009 г. Оганесян А.С. выбран в совет директоров Восточно-европейской Антидопинговой организации, а с 2015 г. является Председателем Восточно-европейской Антидопинговой организации. С 1996 г. является почетным членом Европейской Ассоциации Спортивной медицины.

С 2011 г. Оганесян А.С. - член редакционной коллегии международного журнала «Спортивная медицина и практика» (Россия), а с 2015 г. - член международной ассоциации рецензентов «Scholar One» (Германия).

Под его руководством выполнено 5 кандидатских диссертаций и опубликовано более 150 научных работ. Оганесян А.С. является одним из основателей методов исследования фармакокинетики и метаболизма лекарственных растений и их влияния на метаболизм чужеродных соединений.

Оганесян Арег Спартакович является действительным членом Российской Академии медико-технических наук, членом Специализированного совета 026 Ереванского Государственного Медицинского Университета.



МЕЛКОН АРПИАРОВИЧ ИРАДЯН

Ирадян Мелкон Арпиарович родился 18 марта 1942 г. в г. Тырговище (Республика Болгария). В 1956 г. с семьей репатриировал в Армению, в 1959 г. закончил среднюю школу № 76 им. Камо г. Еревана, а затем - с отличием химический факультет Ереванского Государственного Университета (1966 г.). С 1959 г. работает в лаборатории № 2 Института тонкой органической химии им.

А.Л.Мнджояна, пройдя путь от лаборанта до ведущего старшего научного сотрудника. К.х.н. (1970), д.х.н. (1994). В настоящее время руководит исследовательской группой.

Основное научное направление - синтетические исследования в области производных пятичленных гетероциклов с целью изыскания новых более эффективных противоопухолевых препаратов. Поиски в этом направлении увенчались созданием имидазена – противоопухолевого препарата алкилирующего профиля, а также хлотизина – соединения, обладающего противовоспалительными и анальгетическими свойствами.

Мелкон Арпиарович является автором более 120 научных работ, в том числе 15 изобретений и 2 патентов. Награжден серебряным крестом Европейской академии наук (2012), знаком и медалями СССР. Академик Российской академии естественных наук (1998).



ГРАЧИК ВАГРАМОВИЧ ГАСПАРЯН

Родился 02.02.1950г. в с. Караглух, Ехегнадзорского района, окончил среднюю школу 1967г. золотой медалью. 1972г. окончил биологический факультет ЕГУ. С 1972 г. работает в ИТОХ-е им. А.Л.Мнджояна старшим лаборантом, с 1977-1981г.г. – инженер-биологом и ст. инженер фармакологом в группы тера-тологии, с 1989г. ст. биологом лаб. токсикологии. В 1990г. в 2-ом Московском медицинском институте им. Пирогова защитил кандидатскую диссертацию по специальности « 14.00.23.

– Гистология, цитология, эмбриология». С 1993 – 2011 ст. науч. Сот-

рудник лаборатории токсикологии. С 2011г. – руководитель группы патоморфологии и тератологии. 2013г. – назначен руководителем лаборатории фармакологии и патогистологии НТЦ ОФХ. Одновременно начиная с 2007 г. Г.В. Гаспарян преподает патологическую анатомию в медицинском университете « Айбусак», является почетным доктором Российской Академии естественных наук, членом Международной Ассоциации Электронномикроскопистов Армении, Общество морфологов Армении и др.

Научная деятельность Г.В.Гаспаряна направлена на поиск и внедрения в медицинскую практику новых активных биологических веществ . Является автором первого отечественного антистрессорного растительного препарата « Лоштак – Bryonia alba L». Под руководством Гаспаряна ведутся поиск и исследования новых противоожоговых, гепатопротекторных свойств химических соединений, синтезированные в ИТОХ. Ведутся ряд предклинических исследований фармакологических веществ, а также современные тератологические, гистологические и гистохимические исследования. Готова к клиническим испытаниям новая противоожоговая мазь « Дермафен ». Г.В.Гаспарян является автором более 65 научных статей, тезисов и авторских свидетельств.



СААК ПАРУЙРОВИЧ ГАСПАРЯН

С. П. Гаспарян родился в 1963 г. в Ереване. В 1984 г. окончил химический факультет ЕГУ и начал научную деятельность в лаборатории антибиотиков Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна. В 1999 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему “ Синтез и свойства новых аналогов природного противоопухолевого антибиотика саркомицина”.

С 2009 г. возглавляет лабораторию антибиотиков ИТОХ НЦОФХ НАН РА. Основная область научных интересов – синтез противоопухолевых антибиотиков, гетероциклических соединений, п/с пенициллинов и цефалоспоринов и выявление связи между структурой и биологической активностью на основе результатов биологических исследований.

Автор 43 научных статей и 2 авторских свидетельств.



ИРИНА АЗАТОВНА ДЖАГАЦПАНЯН

Заведующая лабораторией психофармакологии ИТОХ (до 2014 г), канд.мед.наук. специализировалась в областях создания новых нейропсихотропных лекарств - “лекарств будущего”, пригодных в лечении не только психических заболеваний, но и при облегчении коммуникаций, регуляции запоминания, изучения как эффективности, безопасности лекарств, так и общей оценки для маркетингового регулирования (Россия, Венгрия, Германия, США-FDA). В настоящем - руководитель группы психофармакологии в ИТОХ, главный эксперт НЭЦЛМТ МЗ РА. Автор свыше 200 науч-ных работ и 20 авторских свидетельств, научный руководитель кандидатских диссертаций (А.С.Оганесяна и А.Б.Асрян)

Окончила Государственный медицинский Институт (лечебно-профилактический факультет) г.Ереван. Была аспирантом Института фармакологии АМН СССР, г. Москва. Кандидатскую диссертацию защитила в Институте фармакологии АМН СССР, г. Москва. Тема диссертации: "Экспериментальная характеристика толерантности и лекарственной зависимости к транквилизаторам бензодиазепинового ряда". Руководители акад. В.В.Закусов, Ю.И.Вихляев. Стажер Центрального Института химии ВАН и Земмельфельдского Медицинского Университета, г. Будапешт, Венгрия. Стажер Food and Drug Administration (FDA) (г.г.Вашингтон, Нью-Йорк, Сент-Луис) США. Приглашенный участник Конференций со стороны Международных организаций по регулированию лекарственной политики (ICDRA, WHO) в Берлине и Киеве, Европейских фармацевтических фирм (Biogenica, LEK-Sandoz) в Мюнхене и Любляне, Конференции Евразийского Союза

Джагацпанян И.А. с сотрудниками разработала и внедрила ряд известных и принятых в мировой практике экспериментальных поведенческих психофармакологических методов, необходимых для изыскания наиболее широко применяемых в нейро- и психофармакологии транквилизаторов. Ей принадлежит идея классификации методов, основанных на дифференцированном и интегративном моделировании у животных нейропсихотропного заболевания (страх и тревоги, Болезни Альцгеймера, бессонница, мышечная релаксация). На основании таких подходов проведено испытание свыше 2000 гетероциклов, содержащих азот, серу, кислород, полученных в лаборатории синтеза психотропных соединений под рук. член-корр. НАН А.С.Норавяна, сре-

ди которых выделены и подробно изучены около 40 соединений. Препарат Пиратидин - производное пиранотиенопиримидина прошел широкое испытание в ИТОХ НАН РА, в Институте фармакологии РАМН Москве (совместный проект), в Центральном Институте Венгрии.

Джагацпанян И.А., с сотрудниками впервые разработала и внедрила комплекс фармакокинетических методов. Разработаны и изучены фармакокинетические методы оценки Пиратицина, Фенаридина, Пуфемиды, выделен основной его метаболит и установлена структура.



ДЖЕММА АМАЯКОВНА ГЕРАСИМЯН

Год рождения 4. 01. 1933 г, г. Тбилиси.

В 1951 г поступила на лечебно – профилактический факультет Ереванского Государственного медицинского института, окончила в 1957 г и была направлена на работу в институт тонкой органической химии АН Арм. ССР (ИТОХ). С 1. 09. 1957 года лаборант ИТОХ. Проработала в ИТОХ с 1957 г по 2002 г.

В 1971 г защитила кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени к.м.н. на тему "Изыскание новых противосудорожных препаратов среди некоторых замещенных сукцинимидов".

В 1980 г получила диплом старшего науч. сотрудника. В 1973 г стала Лауреатом гос. премии Арм. ССР N 111 за создание и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств. С 1981 г по 2002 г Герасимян Дж. А. руководила лаб. спазматических и антиспазматических средств. Лаборатория изысканием веществ, действующих на холинергические структуры. Вводился поиск препаратов, имитирующих действие медиатора ацетилхолина (холиномиметики, миорелаксанты депполяризующего типа действия), усиливающих действие медиатора (ингибиторы холинэстеразы) и блокирующих холинорецепторы (холинолитики, ганглиоблокаторы, миорелаксанты антидеполяризующего типа действия). Подробно изучался отобранный активный холинолитик, предназначенный для клинического испытания при бронхиальной астме и язвенной болезни.

НИНА ЕРВАНДОВНА АКОПЯН

1925 года рождения. В 1947г окончила с отличием лечебно – профилактический факультет Ереванского Государственного медицинского

института. Была направлена на работу в Научно-исследовательскую химико-фармацевтическую лабораторию Минмедпрома СССР на



должность врача-фармаколога. В 1948 г проходила стажировку в Москве во ВНИ ХФИ, а в 1950 г в Ленинграде в Военно-Морской мед. Академии по специальности фармакология.

В институте тонкой органической химии она первоначально работала в качестве младшего научного сотрудника, затем старшего научного сотрудника, а с 1970 года заведующим биологического отдела ИТОХ.

В 1955г Н.Е.Акопян успешно защитила диссертацию на тему “Изыскание новых холинолитических средств среди сложных эфиров пара-алкоксибензойной кислоты” и получила ученую степень кандидата медицинских наук. Она соавтор таких эффективных оригинальных лекарственных препаратов как ганглерон, кватерон, арпенал, пуфемид. Акопян Н. Е. руководила лабораторией судорожных состояний, где исследовались соединения, предназначенные для лечения паркинсонизма, эпилепсии и судорожных состояний различной этиологии.

Поскольку в терапии противосудорожными средствами большое значение имеет неврологический фон больного, в лаборатории изучается также транквилизирующая, противотревожная активность отбираемых соединений. В результате скрининга большого числа соединений выявлен и всесторонне изучен противоэпилептический препарат пуфемиг. Имеет более 80 печатных работ (из которых 15 авторских свидетельств, из них 3 за лекарственные препараты) и 3 патента.

В 1978 г. удостоена звания Лауреата государственной премии Армении. В 1981г. получила “Почетную грамоту” АН Арм СССР, имеет медали: “За доблестный труд”, “Ветеран труда” и бронзовые медали ВДНХ за препараты ганглерон, кватерон, пуфемид.

(Р.Г.Пароникян)



ГАРНИК МИКАЕЛОВИЧ ПАРОНИКЯН

Родился 25 октября 1917 года в городе Ереване. Окончив среднюю школу в Кисловодске, поступил на филологический факультет Ереванского государственного университета, одновременно работал корреспондентом газеты “Коммунист”. В 1941 го-

ду отправился на фронт, где участвовал в тяжелых боях при освобождении Керчи и Северного Кавказа. За храбрость был награжден орденом “Красная звезда” и медалью “За защиту Кавказа”. После тяжелого ранения в 1943 г был демобилизован и вернулся в Ереван, где окончил Ереванский медицинский институт (1943-1946 гг). В 1946 г в качестве врача-микробиолога поступил на работу в научно-исследовательскую химико-фармацевтическую лабораторию Минмедпрома СССР. В 1949-1951 гг окончил университет Марксизма –Ленинизма.

В 1954 г Пароникян Г. М. защитил кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени к.б.н. на тему "Экспериментальное обоснование химиотерапии трихомонадной инфекций/*Trichomonas vaginalis*". В том же году лаборатория переорганизовалась в Институт тонкой органической химии, где и продолжил свою научно-исследовательскую деятельность Пароникян Г.М., с 1961 года в звании старшего научного сотрудника. В первый период проводил исследования по химиотерапии протозойных инфекций человека и патогенных грибов, впервые разработал экспериментальную модель трихомонадной инфекции на животных и была предложена среда для выращивания трихомонад в чистой культуре. Два отобранных соединения проявили высокую активность при трихомонадном кольпите.

В 1967 по 1992 гг являлся руководителем группы химической генетики ИТОХ. Занимался изучением мутагенных свойств синтезированных в ИТОХ потенциальных лекарственных препаратов, а также отбором и изучением новых химических мутагенов и протекторов. Некоторые из отобранных мутагенов рекомендованы для применения в селекционной практике, для выведения новых сортов растений и для получения новых штаммов микроорганизмов- продуцентов аминокислот, витаминов и антибиотиков.

Пароникян Г.М. автор более 50 опубликованных научных трудов и более чем 25 авторских свидетельств. Награжден 3-я юбилейными и "Отчественной войны" 1-ой степени орденами.

(Р.Г.Пароникян)

АШОТ ОГАНЕСОВИЧ МАРТИРОСЯН

А.О. Мартиросян родился в 1952 г. в г. Ереване. В 1974 г. окончил факультет органической химии Московского Химико-Технологического Института им. Д. И. Менделеева. Вернулся в Ереван и стал работать в Оптико-механическом предприятии “АСТРО” в качестве руководителя химической лаборатории. Научную деятельность А.О. Мартиросян начал с 1976 г., поступив в лабораторию антибиотиков Института тонкой.органической химии им. А. Л. Мнджояна. В 1984 г.



защитил кандидатскую диссертацию на тему “Синтез биологически активных 1-арил-2,3,4,5-замещенных-1-циклопентан-карбоновых кислот и полусинтетических пенициллинов на их основе”.

С 1992г. по 2008 г. возглавлял лабораторию антибиотиков ИТОХ НАН РА. Основная область научных интересов – синтез и разработка легкодоступных методов синтеза противоопухолевых анти-

биотиков, гетероциклических соединений, п/с пенициллинов и цефало-споринов, асимметрический синтез, межфазный катализ, выявление связи структура - биологическая активность. Автор 46 научных статей и 6 авторских свидетельств.

В 1998-2009 гг. руководил и участвовал во многих научных проектах и грантах – CRDF, ANSEF, ISTC, Europroject FP6.

С 2009 г. проживает и работает в США, является вице-президентом и научным директором созданных им компаний: *Enzyme Bio Systems Inc.* и *VDM biochemicals Inc.*, где занимается дизайном и синтезом новых противоопухолевых соединений.



ШУШАНИК ЛЕВОНОВНА МНДЖОЯН

Ш. Л. Мнджоян родилась в 1924 г. в г. Ленинакан. В 1947 г. окончила химический факультет ЕГУ. В 1953 г. поступила в аспирантуру. В 1964 г. защитила кандидатскую диссертацию в Ленинградском Государственном Университете. Работала преподавателем химии и математики в средней школе, ст. научн. сотрудником во ВНИИПолимере, зав.

кафедрой химии Ленинаканского филиала ЕрПИ.

С 1976 г. по 1992 г. Ш. Л. Мнджоян руководила лабораторией антибиотиков Института Тонкой Органической Химии. Она занималась синтезом и биологическими исследованиями полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов. Среди синтезированных соединений выявлен п/с пенициллин - “Фециллин”, биологическая активность которого превосходила ряд существующих лекарственных препаратов. Ш.Л. Мнджоян - автор многочисленных научных статей и авторских свидетельств.



АРУТЮН АСАТУРОВИЧ АРОЯН

А. А. Ароян родился в 1919 г. в г. Айди (ныне Турция). Среднее образование получил в г. Леникане. В 1941 г. окончил с отличием химический факультет Ереванского государственного университета и стал преподавателем Лениканского пединститута, откуда в 1944 г. был призван в Советскую Армию. После демобилизации работал ассистентом на кафедре органической химии ЕрГУ, где занимался под руководством академика А.Л. Мнджояна исследованием путей синтеза антигистаминных соединений и защитил кандидатскую диссертацию (1951г.) В 1955 г. А.А. Ароян переходит на работу в Институт тонкой органической химии и в том же году ему были присвоены звания доцента и старшего научного сотрудника.

С 1959 г. до последних дней своей жизни (1974) был руководителем сектора гетероциклических соединений № 2. Им разработаны методы получения ряда биологически активных соединений, в том числе бис-(β -хлорэтил)аминов, пиримидинов и пуринов. Эти исследования были обобщены в докторской диссертации (1972 г.), а разработанные методы хлорметилирования и сегодня широко применяются в поисковых работах ИТОХ по синтезу новых соединений с противоопухолевыми, антибактериальными, гипотензивными и гипогликемическими свойствами.

Свою научную деятельность А.А. Ароян сочетал с педагогической работой на кафедре органической химии ЕрГУ. Он является автором более 100 научных работ, в том числе 20 авторских свидетельств, трех новых препаратов, направленных на клиническую апробацию, редактор сборника “Синтезы гетероциклических соединений” (1972-1974гг.), член редколлегии “Армянского химического журнала”.

(М.А. Калдрикян)

ГЕВОРГ ГРАЧЕВИЧ ДАНАГУЛЯН

Г. Г. Данагулян родился в 1951 г. в г. Нор-Баязет (ныне Гавар). В 1968 г. окончив школу № 20 г. Еревана, поступил на химический факультет ЕГУ, который окончил в 1973 г. с отличием. В том же году поступил в аспирантуру химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. По окончании аспирантуры вернулся в ИТОХ.

В 1978 г. в МГУ он защитил кандидатскую диссертацию на тему:



«Превращения пиримидинового ядра при действии нуклеофилов». Ее результаты включены в открытие № 205, которое ныне известно как «перегруппировка Коста-Сагитуллина».

С 1982 по 2001 гг. Г.Г. Данагулян работал в Институте народного хозяйства в должности старшего научного сотрудника, зав. лабораторией органической химии и продолжал заниматься исследованиями в области химии пиримидина, синтеза биоактивных пиримидинов и их новых превращений.

В 2000 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Исследования в области химии моно- и бицилических пиримидинов» (ИОХ НАН РА).

В 2001 г. Г.Г. Данагуляном была организована лаборатория азотистых гетероциклов в ИОХ. С 2005 г. он совмещает научную работу с преподавательской деятельностью в Российско-Армянском университете (РАУ). В 2014 г. Г.Г. Данагулян был назначен зам.директора по науке ИМВТ РАУ, по совместительству оставаясь руководителем лаборатории № 3 ИОХ НТЦ ОФХ. В 2008 г. ему присвоено звание заслуженного профессора РАУ, в 2010 г. он был избран членом-корреспондентом НАН, а в 2014 г. ему присвоено звание профессора.

Область научных интересов Г.Г. Данагуляна – межклассовые превращения азотистых гетероциклов, сопровождающиеся кардинальной перестройкой скелета молекулы. Им открыты новые реакции - «енаминовая перегруппировка пиримидинов с аминным обменом», рециклизации пиримидинов в производные 1,2,4-триазола и пирозоло[1,5-а]пиримидина. Синтезированы соединения, проявляющие цереброваскулярную, диуретическую, противовоспалительную, противоопухолевую, антивирусную, антиоксидантную активности.

Г.Г. Данагулян - автор более 225 научных публикаций, включая 7 авторских свидетельств СССР. Он с лекциями и докладами выступал во многих странах – России, США, Греции, Словении, Бельгии, Польше, Аргентине, Кувейте, Германии, Украине, Грузии (более 30 устных докладов).

Г.Г. Данагуляном получено 9 международных научных грантов. Он входит в состав редколлегии ряда изданий: журнала “Химия гетероциклических соединений”, «Известия высших учебных заведений. Серия Химия и химическая технология» (РФ), «Химического журнала Армении» (отв. редактор), научно-популярного журнала НАН РА «Գիտությունների մշակույթ» (зав. отделом естественных наук) и

«Вестника РАУ».

В 2009 г. Г.Г. Данагулян избран исполнительным директором Армянского химического общества, в 2015 г. награжден медалью «Анания Ширакаци».

В 2010 г. Менделеевским химическим обществом и МГУ «за достижения в области химии гетероциклов» он награжден «Золотым знаком» и дипломом, а в 2015 г. Международным фондом «Научное партнерство» - золотой медалью.



МАРИ АРУТЮНОВНА КАЛДРИКЯН

М.А. Калдрикян родилась в 1933 г., в 1950 г. поступила на химический факультет Ереванского государственного университета, который окончила в 1955 г. с отличием и в том же году была принята в аспирантуру ИТОХ (руководитель – А.Л. Мнджоян). М.А. Калдрикян занималась синтезом различных

симметричных и несимметричных тетраалкилдиаминоалкилсульфидов, исследовала восстановление алюмогидридом лития амидов и нитрилов бензофуранового ряда, а также различные пути синтеза тетразамещенных полиметилендиаминов.

Полученные результаты обобщены в кандидатской диссертации – «Синтез бензофурфурилалкиламинов, некоторые реакции и применение для получения ганглиолитических соединений», которую защитила в 1962 г. С 1970 г. по настоящее время работает в должности старшего научного сотрудника. М.А. Калдрикян далее занимается исследованиями в области производных пиримидина, птеридина, триазола, представляющих интерес для лечения злокачественных новообразований, а также в ряду бензолсульфонамидов, сульфонилмочевин, содержащих алифатические, ароматические, гетероциклические остатки (пиримидин, бензтиадиазол, бромбензтиадиазол). Исследование в ряду производных бензофурана привели к созданию оригинального противоязвенного препарата – димекумарона, который решением Фармакологического комитета министерства здравоохранения СССР 8 октября 1981г разрешен для применения в медицинской практике. Химия димекумарона, данные его фармакологических и клинических исследований обобщены в книге «Димекумарон - противоязвенный препарат» (1982 г).

М.А. Калдрикян является автором 110 печатных работ (из которых 4 авторских свидетельства). Под ее непосредственным руководством защищены 1 кандидатская диссертация и 10 дипломных работ.

М.А. Калдрикян активно участвовала в разработке ряда оригинальных методов получения гетероциклических систем для сборника “Синтезы гетероциклических соединений”. Награждена медалью “За доблестный труд” (1970 г.), “Ветеран труда“ (1985 г.), знаком “Победитель социалистического соревнования” (1974 г.), “Почетной грамотой” АН Арм ССР (1979 г.), “ Почетной грамотой” НАН Республики Армения (2012 г.).

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 5-ГИДРОКСИМЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОПИРАН- (ТЕТРАГИДРОТИОПИРАН, ПИПЕРИДИН)-4-ОНОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

В. В. Дабаева, М. Р. Багдасарян, С. Г. Пилосян, А. С. Норовян

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

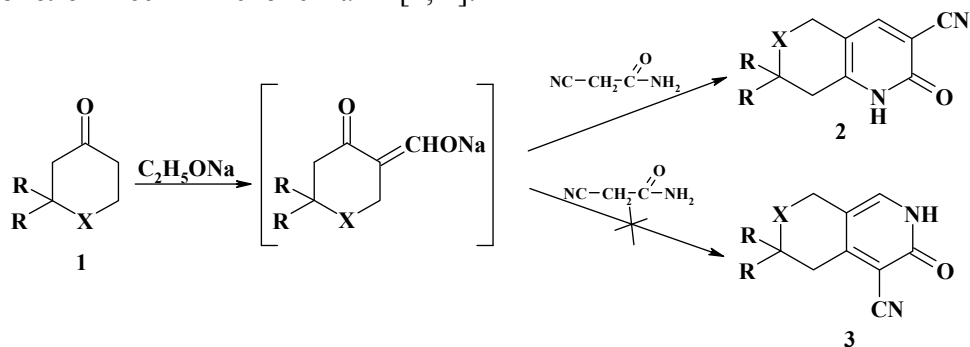
НТ ЦОФХ НАН РА

E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

В настоящее время для лечения различных заболеваний широкое применение находят лекарственные препараты, основными биологическими ингредиентами которых являются конденсированные гетероциклические системы, содержащие пиридиновое кольцо. Такими известными лекарственными средствами являются, например, никотиновая кислота и никотинамид (специфические противопелларгические препараты), пиридоксин (витамин В₆), изониазид и фтивазид – известные противотуберкулезные средства и многие другие.

Выбор в качестве объекта исследования производных пиридина был обусловлен как заведомо известной психотропной активностью последних, так и отсутствием в литературе методов получения конденсированных пиридинов из легкодоступных O,S,N-содержащих шестичленных гетероциклических α-гидроксиметилкетонов, которые сочетали бы в себе простоту синтеза с высокими выходами целевых продуктов.

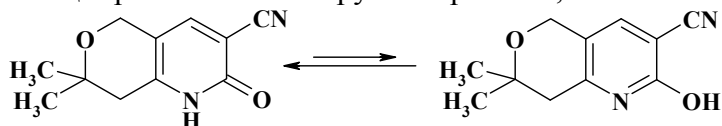
В то же время изучение биологической активности производных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре фрагмент тиено[2,3-*b*]пиридина, показало, что они обладают ценными биологическими свойствами [1, 2].



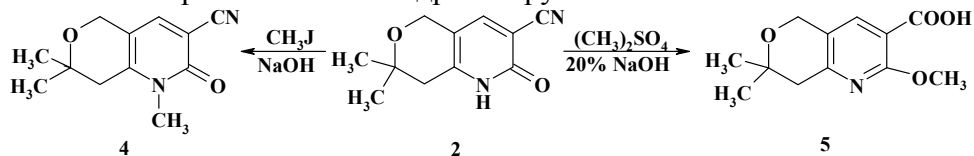
1-3: X=O, N-CH₃, S; R=H, CH₃

Исследования показали, что 2,2-замещенные O,S,N-содержащие гетероциклические 4-кетоны **1** [3,4] легко формилируются в присутствии алкоголята натрия в соответствующие натриевые производные 5-гидроксиметилентетрагидропиран(тиопиран, пиперидин)-4-онов, которые далее подвергаются гидролизу и дальнейшей конденсации с циан-ацетамидом с образованием производных конденсированных пиридинов **2** [5].

Несмотря на возможность альтернативного протекания конденсации по типу Кневенагеля с образованием 6,6-замещенных 3-оксо-4-циано-2,3,5,6-тетрагидро-8*H*-пирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридинов (**3**), оказалось, что единственными продуктами реакции являются конденсированные пиридоны **2**, в спектрах ЯМР которых имеется синглетный сигнал протона четвертого положения пиридинового кольца в области 7.90 м.д. и уширенный сигнал протона NH-группы при 12.30 м.д. Конденсированные 2-пиридоны **2** существуют в энергетически более выгодной лактамной таутомерной форме, что доказывается наличием в ИК-спектрах характеристических интенсивных полос поглощения амидного карбонила с максимумом при 1650, 1680 см⁻¹ и слабых поглощений ассоциированной NH-группы при 3050, 3150 и 3300 см⁻¹.

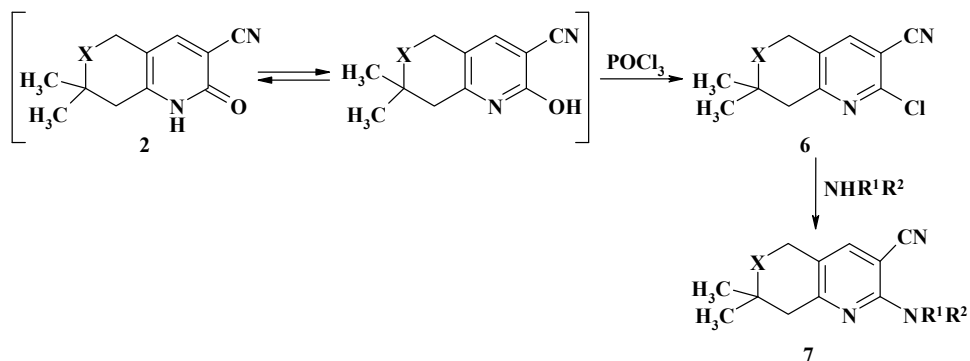


В подтверждение наличия лактим-лактимной таутомерии в соединениях **2** были осуществлены реакции N- и O-алкилирования действием на пиридон **2** (X=O) мягкого и жесткого алкилирующих агентов, таких как йодистый метил и диметилсульфат в щелочной среде, что привело к образованию N- и O-метильных производных **4** и **5**. Причем, в случае алкилирования диметилсульфатом в среде 20%-ной водной щелочи помимо O-алкилирования протекает также гидролиз цианогруппы в гидроксикарбонильную, что очевидно из рассмотрения ИК-спектра, в котором отсутствует характерная полоса поглощения нитрильной группы в области 2240 см⁻¹ и имеются полосы поглощения при 1720 и 3480 см⁻¹, соответствующие частотам колебаний карбонильной и гидроксигрупп.



В спектрах ЯМР соединений **4** и **5** имеются трехпротонные синглеты при 3.45 и 3.68 м.д., характерные соответственно для протонов метильной группы при амидном атоме азота и метоксигруппы.

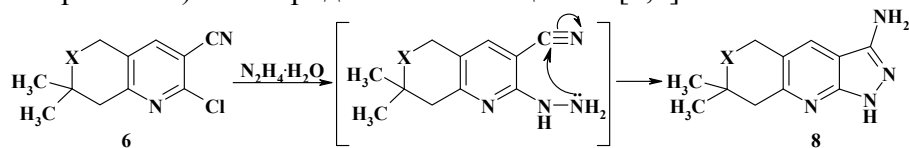
Введение различных аминогрупп во 2-ое положение пиридинового кольца с целью исследования биологических свойств образующихся 2-аминозамещенных 3-нитрилов **7** было осуществлено по схеме [6]:



2,6,7: X=O, N-CH₃, S; R=H, алкил, арил

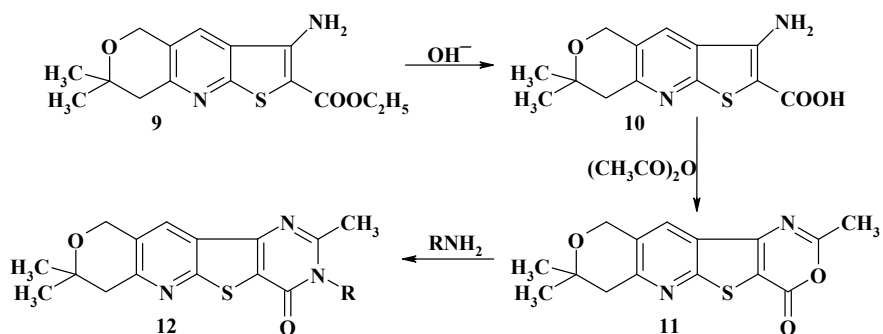
Следует отметить, что с высококипящими первичными аминами реакция нуклеофильного замещения протекает гладко в этаноле, в отсутствие же растворителя и при повышенной температуре помимо обмена хлора на аминогруппу происходит и нуклеофильное присоединение амина по нитрильной группе с образованием соответствующего амида кислоты.

Кипячением 2-хлорпроизводных **6** с таким сильным бинуклеофильным реагентом, как гидрат гидразина в этиловом спирте, в результате внутримолекулярной циклизации получены производные новых классов гетероциклических соединений – 6,6-замещенные 1-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридины, конденсированные с тетрагидропирановым- (тиопирановым) и пиперидиновым кольцами **8** [7,8].



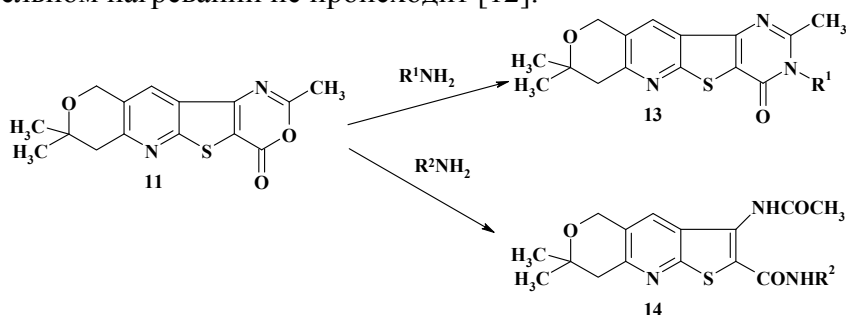
6,8: X=O, N-CH₃, S

Сложноэфирная группа, находящаяся в тиофеновом кольце конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов **9** [9], с легкостью гидролизуется 5%-ным раствором едкого натра в карбоксильную. Далее реакцией полученной аминокислоты **10** [10] с уксусным ангидридом было синтезировано 2-метилзамещенное производное конденсированного тиено[3,2-*d*]оксазина[3,1] **11**. Взаимодействием соединения **11** с аминами синтезированы соответствующие N-производные тиено[3,2-*d*]пиримидина **12**.



12: R=алкил, арил.

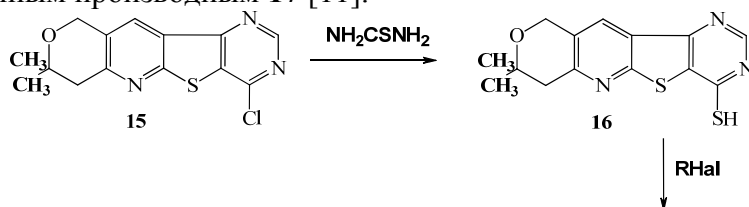
Более тщательное изучение вопроса взаимодействия оксазина **11** с разнообразными первичными аминами показало, что после раскрытия оксазинового цикла дальнейшая циклизация зависит от структуры амина и в случае стерически затрудненных аминов она даже при длительном нагревании не происходит [12].

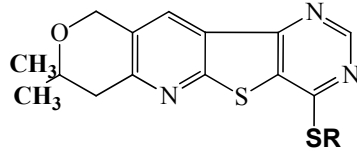


13: R¹ = CH₃, C₃H₁₁, CH₂C₆H₅, (CH₂)₂C₆H₅, -(CH₂)₂-N(CH₂)₆

14: R² = циклогексил, трет-бутил, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -CH₂-C₆H₅

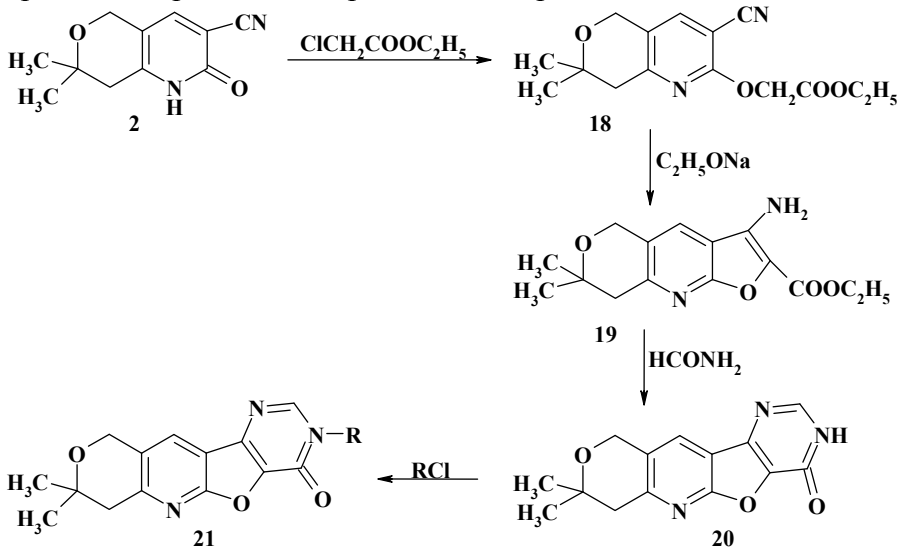
Для установления влияния одних и тех же заместителей в положениях 3 и 4 пиримидинового цикла на биологическую активность, а, следовательно, и закономерностей связи между строением и активностью полученных соединений из 4-хлорпроизводного **15** был осуществлен синтез тиола **16**, что дало возможность перейти к S-замещенным производным **17** [11].





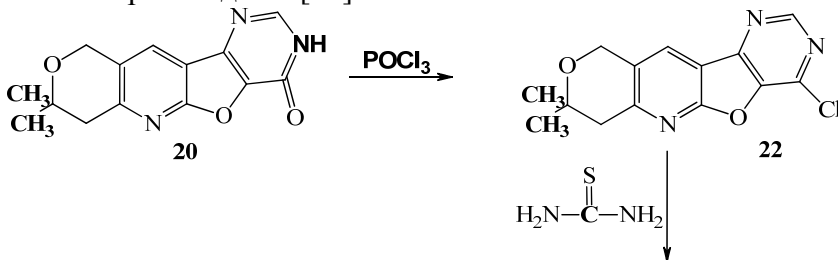
17

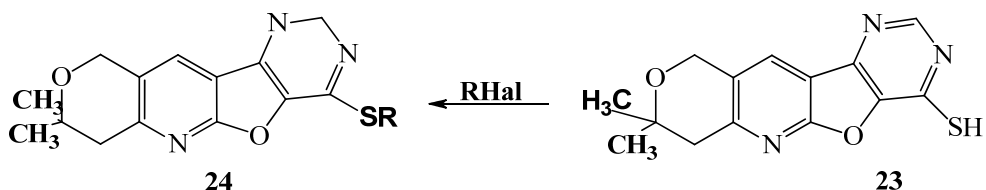
В продолжение работ по синтезу конденсированных производных пирано[4,3-*b*]пиридинов и изучению их биологической активности нами разработан метод получения производных фууро[3,2-*d*]пиримидина на основе доступного исходного соединения – 2-оксо-3-цианопирано[4,3-*b*]пиридина (**2**) [3]. Взаимодействием **2** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты синтезирован эфир **18**, который при кипячении в алкоголяте легко циклизуется в аминокэфир конденсированного фууро[2,3-*b*]пиридина **19**. Реакция Ниментовского, проведенная нагреванием в формамиде, приводит к образованию пиримидинового кольца.



R = алкил, арил.

Для установления влияния характера заместителей в положениях 3 и 4 на биологическую активность было осуществлено замещение в положении 3 пиримидинового кольца соединения **20** под действием галогенпроизводных [13].





24: R = алкил, арил

С другой стороны проведена реакция хлордеоксигенирования под действием хлорокси фосфора с последующим синтезом S-производных **24**.

Таким образом, в процессе исследований нами разработаны доступные методы синтеза конденсированных производных тиено- и фуро[3,2-d]пиримидинов, которые представляют интерес как для синтеза новых гетероциклических систем, так и с целью выявления новых биологически активных веществ для нужд отечественной медицины.

Литература

1. Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Норавян А.С., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Синтез и противосудорожная активность производных пиразоло[3,4-*b*]пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиридинов и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов. // *Хим.-фарм. ж.*, т. 35, № 1, с. 8-10 (2001).
2. Мкртчян А.Р., Казарян С.Г., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Синтез и противосудорожная активность новых пирано(тиопирано)пиридо[4',3':4,5]тиено-[2,3-*d*]пиримидинов. // *Хим.-фарм. ж.*, т. 32, № 9, с. 15-19 (1998).
3. Вартамян С.А., Норавян А.С., Жамагорцян В.Н., Взаимодействие сероводорода с β-метоксикетонами в присутствии серной кислоты. // *Изв. АН Арм. ССР*, № 18, с. 124-125 (1965).
4. Lyle R.E., Munh R., Ladd L., Asinger reaction with 1-methyl-4-piperidone. // *J.Org.Chem.*, v. 30, p. 293-294 (1965).
5. Дабаева В.В., Пилюсян С.Г., Енокян Б.Д., Абгарян Э.А., Синтез 7,7-диметил-3-циано-7,8-дигидро-5*H*-пирано(тиопирано)[4,3-*b*]пиридинов и 6,6,7-триметил-2-хлор-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридина. // *Арм. хим. ж.*, т. 41, № 11, с. 687-692 (1988).
6. Дабаева В.В., Енокян Б.Д., Пилюсян С.Г., Норавян А.С., Тер-Захарян Ю.З., Авакимян Д.А., 3-Амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5*H*-тиопирано[3,4-*e*]тиено[2,3-*b*]пиридин,

- проявляющий антибактериальное действие. // авт.свид. СССР 1589613 (1990).
7. Норавян А.С., Дабаева В.В., Пилюсян С.Г., Вартамян С.А., Григорян Г.Х., Алексанян Р.А., 1-Амино-3*H*-6,6-диметил-5,6-дигидро-8*H*-пирано[3,4-*e*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин или его гидрохлорид, обладающие коронарорасширяющей активностью. // авт.свид. АС СССР, 1295713 (1986).
 8. Дабаева В.В., Пилюсян С.Г., Норавян А.С., Багдасарян М.Р., Григорян Г.Х., Алексанян Р.А., Синтез и коронарорасширяющая активность 1-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридинов, конденсированных с тетрагидропиран (тиопиран-) и пиперидиновым кольцами. // *Хим.-фарм. ж.*, т. 42, № 12, с. 668-670 (2008).
 9. Дабаева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н., Енокян Б.Д., Синтез новых конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих пиримидиновое и имидазольное кольцо. // *ХГС*, № 6, с. 741-744 (1997).
 10. Дабаева В.В., Норавян А.С., Енокян Б.Д., Синтез дигидро-10*H*-пирано[3',4':5,6]пиридо[3,2:4'',5'']тиено[3'',2''-*d*]оксазинов[3,1] и – пиримидинов. // *ХГС*, № 2, с. 250-253 (1995).
 11. Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.Н., Акопян А.Г. Синтез и нейротропная активность новых конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидина. // *Хим.-фарм.ж.*, № 5, с. 11-13 (2012).
 12. Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С. Синтез новых конденсированных производных пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридина и пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина. // *ХГС*, с. 770-775 (2011).
 13. Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Назарян И.М., Акопян А.Г., Тадевоян А.А. Синтез и нейротропная активность новых конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]фууро-[3,2-*d*]пиримидина. // *Хим.-фарм. ж.*, т. 47, № 3, с. 12-14 (2013).

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗЫСКАНИЮ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ, АНТИВИРУСНЫХ СРЕДСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ БИОГЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ И ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

Р. Г. Мелик-Оганджян, Т. Р. Овсепян, М. А. Калдрикян,
Ф. Г. Арсенян, Л.А. Григорян

*Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
НТ ЦОФХ НАН РА
E-mail: tag.hovsepyan@mail.ru*

Введение

Еще в 60-ые годы основоположником лаборатории синтеза противоопухолевых соединений ИТОХ НАН Армении доктором химических наук А.А. Арояном были начаты целенаправленные исследования по созданию и изучению влияния структурных особенностей на биологическую активность новых потенциальных противоопухолевых и противовирусных средств среди функциональных пиримидинов, пиримидинсодержащих конденсированных систем (в основном, пуринов), производных пятичленных гетероциклов имидазола и 1,2,4-триазола. В дальнейшем развивая это направление в область изысканий были включены и другие классы гетероциклических конденсированных систем, их нуклеозиды, модифицированные аналоги природного антибиотика спарсомидина и хелатные комплексы моно- и α -бискарбонильных соединений. Результаты этих работ, оформленные в виде научных статей, авторских свидетельств, патентов, обобщены также в развернутых обзорах, опубликованных в сборниках трудов [1-3].

Важнейшим практическим достижением этих исследований явилось выявление биологически активных 4 препаратов – нитрофура [4] и имидазена [5], обладающих противоопухолевой активностью, антидепрессивного препарата гуметокса [6] и противоязвенного препарата димекумарона [7], находящихся на разных этапах внедрения в медицинскую практику. В то же время эти исследования внесли значительный вклад в разрешение фундаментальной проблемы ИТОХ по изучению и установлению закономерностей зависимости биологической активности органических соединений от их химического строения.

Настоящий обзор является обобщением осуществленных лабораторией в последнее десятилетие изысканий нового типа химиотерапевтических средств среди пиримидинсодержащих ациклических нук-

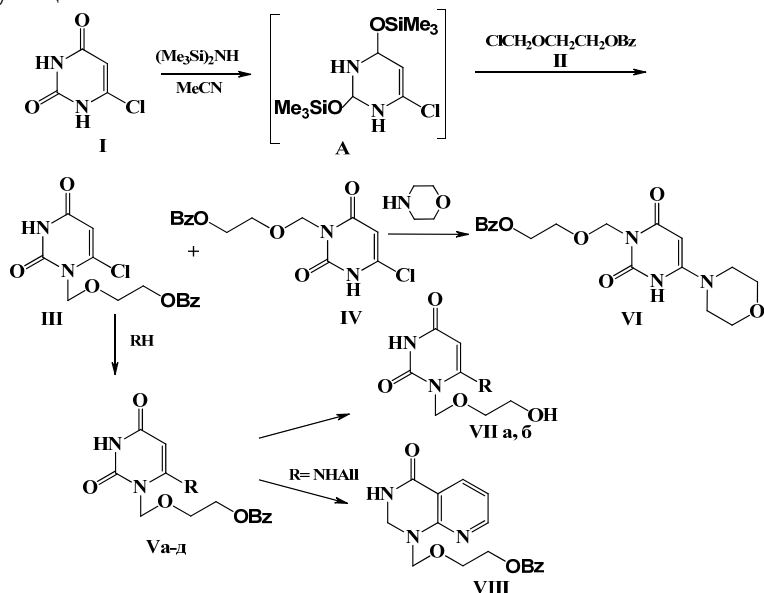
леозидов, производных пиридо[2,3-d]пиримидина и 5-дезафлавина, обладающих широким спектром противоопухолевого действия, специфически блокирующих рост опухолевых клеток и не оказывающих побочного действия на нормальные ткани [8].

Привлекательность данного направления во многом определяется также фармакофорными свойствами базового фрагмента – урацила и его структурной близостью к целому ряду соединений природного происхождения (ксантины, флавины и др.).

Были продолжены также исследования по синтезу новых производных N- и S-замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов.

1. Пиримидинсодержащие ациклонуклеозиды, сульфанил(амино)производные, пиридо[2,3-d]пиримидины и 5-дезафлавины

Открытие мощных антивирусных свойств ациклических нуклеозидов – ацикловира (9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-9-*H*-гуанин) [9, 10] и гуанцикловира (9-[(1,3-дигидрокси-2-пропокси)метил]гуанин) [11, 12] стимулировало исследователей к поиску новых ациклических нуклеозидов в ряду пиримидина и его конденсированных систем. Однако, созданные в результате этих исследований соединения по своим терапевтическим эффектам не превосходили ацикловир. Нами осуществлен синтез и рентгеноструктурный анализ (РСА) некоторых ациклических нуклеозидов пиримидинового ряда. Синтез осуществлен по следующей схеме:



V, R=NHMe (a), NEt₂ (б), N(CH₂CH₂)₂CH₂ (в), N(CH₂CH₂)₂O (г), NHAlI (а);
 VII, R=NHMe (a), NHAlI (б),

Исходным соединением для получения намеченных ациклонуклеозидов (**III-VIII**) служил 6-хлорпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**I**), синтезированный нами по известному методу [13]. Для создания бокового ациклического компонента был получен бензоилзамещенный 2-(хлорметокси)этилбензоат (**II**) двухэтапным методом синтеза – взаимодействием бензоата натрия с этиленхлоргидрином с образованием монобензоата этиленгликоля и затем реакцией последнего с параформальдегидом при пропускании сухого газообразного хлористого водорода в дихлорэтано [14, 15].

Свежеперегнаный хлорид (**II**) введен в реакцию с промежуточным бис-триметилсилильным производным (**A**) по методу Ворбрюгена с использованием SnCl_4 в ацетонитриле [16]. Из реакционной среды было выделено два предполагаемых изомерных N^1 - и N^3 -замещенных продукта (**III**) и (**IV**) с температурами плавления 123–124⁰С и 169–170⁰С, с выходами 51% и 10%, соответственно. Наблюдаемые сигналы в спектрах ЯМР ¹Н обоих соединений (**III**) и (**IV**) практически идентичны и трудно настаивать, который из них соответствует N^1 - или N^3 -замещенному изомеру. Качество монокристаллов соединений (**III**) и (**IV**) не позволило провести дифракционный эксперимент. Высококачественные монокристаллы были получены превращением изомеров (**III**) и (**IV**) в кристаллические 6-аминопроизводные (**Va-d**) и (**VI**). В реакциях аминирования был использован *N*-ациклозамещенный изомер (**III**), выделенный с относительно высоким выходом.

В качестве аминов были взяты метиламин, диэтиламин, пиперидин, морфолин и аллиламин. Применение последнего интересно и тем, что 6-аллиламинопиримидины являются удобными промежуточными соединениями для перехода к пиридо[2,3-*d*]пиримидинам [17]. Параллельно, для сравнения физических констант и подтверждения точной структуры при аминировании морфолином был использован также изомер (**IV**) с т. пл. 169–170⁰С. Аминирование проводилось в среде хлороформа с различной длительностью нагревания в зависимости от применяемого амина. В результате были выделены кристаллические 6-аминозамещенные ациклонуклеозиды (**Va-d**), (**VI**) с определенными температурами плавления.

Для точного отнесения N^1 - и N^3 -ациклозамещенных изомеров к структурам (**III**) или (**IV**) был проведен РСА 6-аминозамещенных ациклонуклеозидов (**Va**), (**Vr**), (**VI**).

В результате проведенного РСА выявлено, что в случае аминирования ациклозамещенного 6-хлорпиримидин-2,4-диона с низкой температурой плавления 123-124⁰С (**III**) образуются исключительно N^1 - ациклозамещенные изомеры (**Va**), (**Vr**), а в случае изомера с температурой плавления 169-170⁰С (**IV**), образуется N^3 - ациклоза-

ценный 6-морфолинопиримидин-2,4-дион (VI), что является также подтверждением структур (III) и (IV), указанных на схеме [18].

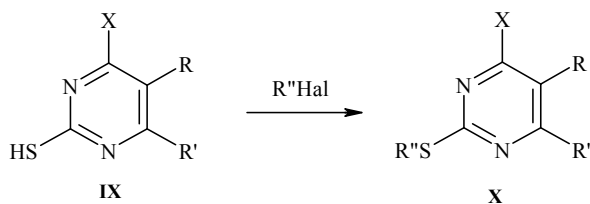
Дальнейшее снятие бензоильной защиты, приводящее к конечным 1-(2-гидроксиэтокси)метилзамещенным 6-метил- или 6-аллиламинопиримидин-2,4-дионом (VIIa) и (VIIб), проводилось, соответственно, двумя разными методами – пропусканьем метиламина через раствор соединения (Va) или нагреванием соединения (Vд) в среде абсолютного метанола в присутствии 1н. раствора метилата натрия. Проведена также циклоконденсация 6-аллиламинозамещенного ациклонуклеозида (Vд) в присутствии PdCl₂ в токе кислорода, приводящая к соответствующему пиридо[2,3-d]пиримидину (VIII).

Таким образом, исследован путь синтеза новых 1- и 3-ацклозамещенных нуклеозидов на базе 6-хлорпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диола, необходимых не только для испытания биологических свойств, но и для дальнейших химических превращений в конденсированные пиридо[2,3-d]пиримидины.

В продолжение исследований среди функциональных пиримидинов [19-22] было предпринято изучение реакции S-алкилирования и аминирования 2-меркапто-4,5,6-замещенных пиримидинов.

В качестве алкилирующих агентов применены алкилбромиды, хлорацетамид, незамещенные и замещенные бензилхлориды. Показано, что взаимодействие последних с соответствующими 2-меркаптопиримидинами в метанольной или этанольной среде в присутствии эквимолярного количества едкого кали приводит к образованию 2-S-замещенных производных. Следует отметить, что при этом алкилирование тиобарбитуровой кислоты идет с низкими выходами (42-46%). С целью увеличения выхода реакция проводилась в водно-спиртовой среде. Однако эти попытки не увенчались успехом [23].

В аналогичных условиях проведено алкилирование 2-меркапто-5-(алкил-, 4-алкоксифенил-, 4-алкоксибензил-, 4-алкокси-2,3-замещенные бензил-)пиримидинов IX бутилйодидом, аллилхлоридом, 3-бром-4-метоксибензил-, 2-алкокси-5-ацетилбензилхлоридами, хлорацетамидом.



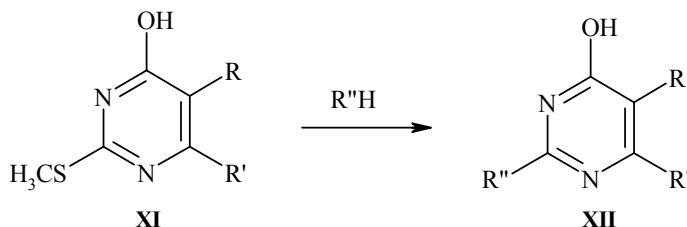
R=H, изо-C₄H₉, C₅H₁₁, изо-C₅H₁₁, C₇H₁₅, 4-алкоксифенил, C₆H₅CH₂, 4-C₂H₅OC₆H₄CH₂, 4-изо-C₄H₉OC₆H₄CH₂, (3-CH₃-4-OC₃H₇-изо)C₆H₃CH₂, (3-CH₃-4-OC₃H₇)C₆H₃CH₂, (2-CH₃-5-COCH₃)C₆H₃CH₂; R'=H, X=NH₂, R'=OH,

X=OH; R'=CH₃, X=OH, R''= CH₂CH=CH₂, CH₂C(CH₃)=CH₂, CH₂C₆H₃(3-Br-4-OCH₃), CH₂C₆H₃(2-OCH₃-5-COCH₃), CH₂CONH₂, CH₂COOH, CH(CH₃)-COOH, CH(C₄H₉)COOH

Варьирование функциональных групп (R, R', R'', X) в кольцах пиримидина и бензола дает возможность проследить за изменением их противоопухолевой активности.

В качестве алкилирующих агентов были использованы также хлоруксусная, 2-бромпропионовая, 2-бромкапроновая кислоты. Попытки применения вышеуказанных условий для осуществления синтеза замещенных и незамещенных пиримидин-2илсульфанилуксусных (2-метилпропионовых, 2-метилкапроновых) кислот оказались безуспешными. Последние синтезированы по разработанной нами методике с 57-64% выходами при применении трехкратного избытка KOH в водной среде. Некоторые из них частично растворимы в воде, что затрудняет их выделение. В масс-спектрах 2-S-замещенных пиримидинов X при диссоциативной ионизации молекулярных ионов возникают также фрагменты как R', M±R', (M±R')-R, (M±R')-CH₂C₆H₄Oалк и др. В ИК-спектрах отсутствуют поглощения SH группы в области 2590-2550см⁻¹, что однозначно утверждает осуществление реакции S-алкилирования [24, 25].

Известно, что алкилтиогруппа проявляет тенденцию к реакциям нуклеофильного обмена, в частности, к реакциям аминирования. В связи с этим была изучена реакция аминирования 2-метилтио-4-окси-5,6-замещенных пиримидинов первичными и вторичными аминами.

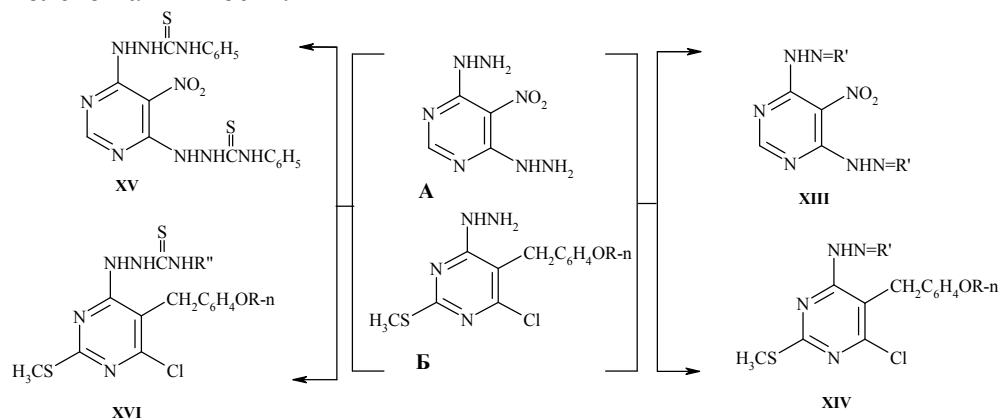


R= C₅H₁₁, изо-C₅H₁₁, C₇H₁₅, C₈H₁₇, CH₂C₆H₅, CH₂C₆H₄OCH₃-4, CH₂C₆H₄(4-OC₂H₅), CH₂C₆H₄(4-OC₃H₇), CH₂C₆H₄(4-OC₄H₉), CH₂C₆H₄(4-OC₄H₉-изо), CH₂C₆H₃(3-CH₃-4-OC₃H₇), CH₂C₆H₄(2-OC₃H₇-5-COCH₃); CH₂C₆H₃(2-O C₄H₉-5-COCH₃); R'=CH₃, OH, R''=морфолил-4, пиперидил-1, NHC₆H₅, NHCH₂C₆H₅, NHC₆H₄-4-OCH₃

2-Метилтио-4-окси-5,6-замещенные пиримидины XI были аминированы с помощью морфолина, бензиламина, п-анизида в бутаноле. 2-Аминопиримидины, содержащие в 5-ом положении 4-алкоксибензильную группу, получают с более низкими (50-62%) выходами.

Были исследованы также реакции 2-метилтио-4-окси-5,6-замещенных пиримидинов с морфолином и пиперидином без применения растворителя (бутанола). При этом исходные амины служили одновременно и растворителями, выходы достаточно высокие 77-90% [24, 26].

Следующим направлением проводимых нами исследований явился синтез пиримидинсодержащих гидразонов, тиосемикарбазидов, являющихся перспективными с точки зрения проявления противоопухолевой активности.



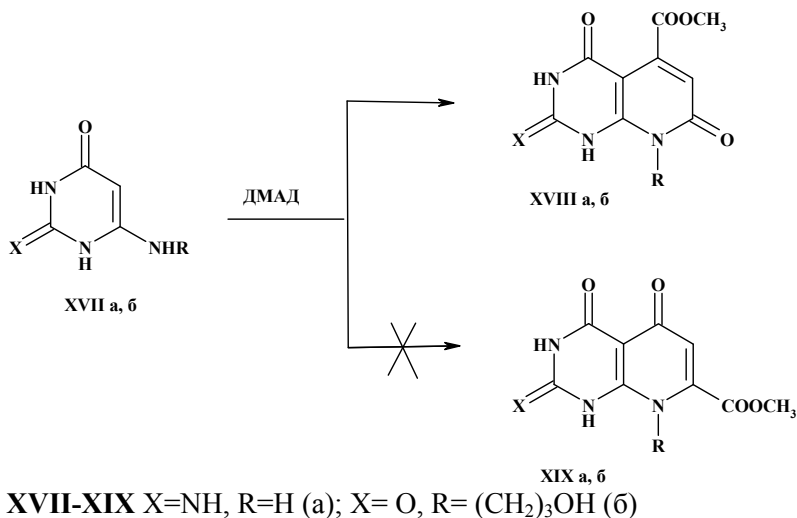
XIII, XIV. R = CH₃ - изо-C₄H₉, R' = C(CH₃)₂, C₆H₅CH, 4-BrC₆H₄CH, 4-NO₂C₆H₄CH, 3,4-диоксиC₆H₃CH,

XVI. R = CH₃ - изо-C₄H₉, R' = C₆H₅, CH₂C₆H₅, C₆H₁₁

Исходными веществами для получения **XIII- XVI** служили 4,6-дигидразино-5-нитро- (**A**) и 4-гидразино-6-хлор-5-(4-алкоксибензил)-пиримидины (**B**), синтезированные взаимодействием 4,6-дихлорпроизводных [27, 28] с избытком 80% гидразингидрата. Исследование последней реакции показало, что получение **A** облегчено наличием в положении 5 электроноакцепторной нитро группы. Поэтому нам не удалось выделить моногидразинопроизводные даже на холоду (-2-3⁰C). Напротив наличие 4-алкоксибензильного радикала в пиримидинах **B** снижает подвижность атомов хлора в положениях 4 и 6, что не позволило синтезировать дигидразинопроизводные в автоклаве при 180⁰C. Гидразинопиримидины **A, B** вводили во взаимодействие с карбонильными соединениями - ацетоном, бензальдегидом, 4-бром-, 4-нитро-, 3,4-диоксибензальдегидами и 4-алкоксиацетофенонами в этаноле, что привело к образованию соответствующих ди- и моногидразонов **XIII, XIV**, которые представляют собой белые или желтоватые кристаллические вещества, растворимые в горячем спирте, ацетоне, ДМСО, нерастворимые в воде. Реакцию гидразинов **A, B** с фенилбензил-, цик-

логексилизотиоцианатами проводили в этаноле при кипячении в течение 1-1.5 часа. В ИК-спектрах **XV**, **XVI** появляются слабые колебания при 1160-1140 см^{-1} , соответствующие колебаниям связи C=S [29].

В продолжение ранее начатых исследований по поиску потенциальных противоопухолевых и противовирусных средств среди производных пиридо[2,3-d]пиримидинов [17, 30, 31] был предпринят синтез некоторых соединений этого ряда, содержащих метоксикарбонильный фрагмент, интересных не только для испытания биологических свойств, но и необходимых для дальнейших структурных модификаций. При этом возникла необходимость исследования реакции замещенных 6-аминоурацилов (**XVIIa, б**) с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД), в результате которой возможно образование изомерных пиридо[2,3-d]пиримидинов (**XVIIIa, б**) или (**XIXa, б**) согласно схеме:



Рассмотрение литературных данных показало, что аналогичная реакция осуществлена другими авторами [32] с подтверждением образования изомера, в котором метоксикарбонильная группа находится в положении 5 пиридо[2,3-d]пиримидиновой системы, что соответствует структуре (**XVIII**) в нашей схеме. Убежденность авторов основана на данных спектров УФ и ПМР.

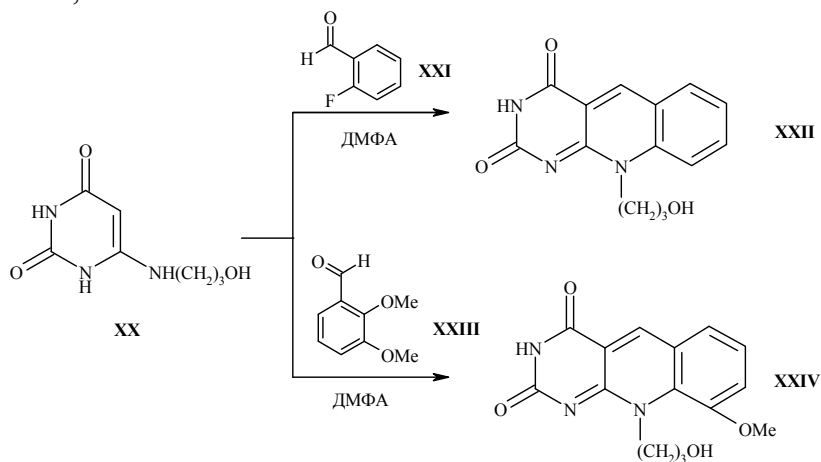
Взаимодействие замещенных 6-аминоурацилов с ДМАД мы провели в водной среде при кипячении 4–5 ч и выделили намеченные пиридо[2,3-d]пиримидины в виде светлофиолетовых кристаллических веществ. Наблюдаемые сигналы соответствующих протонов в спектрах ЯМР ¹H синтезированных нами пиридо[2,3-d]пиримидинов, подтверждая образование последних, недостаточно точно определяют положение метоксикарбонильной группы в пиридиновом кольце сис-

темы и, тем самым, затрудняют отнесение полученных изомеров к структурам (XVIII) или (XIX).

С целью окончательного подтверждения точной структуры (XVIII) или (XIX) мы проводили рентгеноструктурный анализ (РСА) на примере соединения XVIIIб.

На основании РСА установлено, что метоксикарбонильная группа находится в положении 5 пиридо[2,3-d]пиримидиновой системы, т.е. конечным продуктом реакции является не XIX, а соединение со структурой XVIII, независимые молекулы которого связаны в димер межмолекулярными водородными связями [33].

В последнее десятилетие значительно возрос интерес к синтезу, функциональной роли и биологическим свойствам 5-дезафлавинов (пиримидо[4,5-b]хинолин-2,4(3H, 10H)дионов). Помимо их применения в качестве модели кофактора для некоторых флавин-катализируемых реакций, они признаны как новый класс таргетных противоопухолевых агентов, обладающих широким спектром ингибирующей активности в отношении ряда опухолевых штаммов (NCI-H 460, HCT 116, A 431, L-1210, KB и др.) [8]. Исходя из этих данных в продолжение наших исследований по изысканию новых эффективных противоопухолевых средств среди производных пиримидина и его конденсированных систем [17, 30, 31, 34], осуществлен синтез некоторых производных 5-дезафлавина, содержащих метокси-, 3-гидроксипропил заместители в 9,10-положениях системы по схеме:

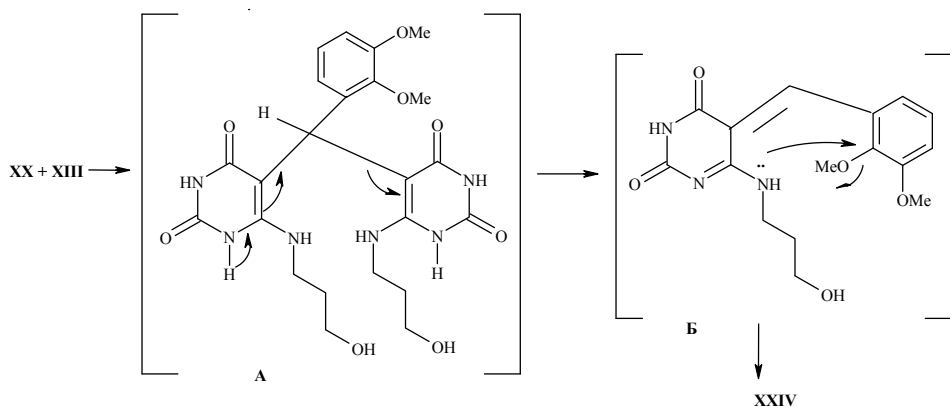


Как видно из схемы исходным соединением служил 6-N-(3-гидроксипропил)аминоурацил (XX), синтезированный взаимодействием 6-хлорурацила с 3-гидроксипропиламином по обычной методике [17].

Для получения намеченного 5-дезафлавина (XXII) был выбран

метод, разработанный Ёнеда и др., основанный на взаимодействии 6-аминоурацилов с 2-галоген(хлор-, бром)замещенными ароматическими альдегидами [35].

Конденсацию 6-аминоурацила (**XX**) проводили с 2-фторбензальдегидом (**XXI**) и получили соответствующий 10-замещенный 5-дезафлавин (**XXII**) с хорошим выходом. В развитие этого метода в случае 9-метоксизамещенного 5-дезафлавина (**XXIV**) в качестве альдегидного компонента был выбран 2,3-диметоксибензальдегид (**XXIII**), в структуре которого вместо галогена в орто-положении находится метоксильная группа. Реакция идет в аналогичных условиях с длительностью нагревания 10 ч и, предположительно, по следующему механизму:



Вероятно, в процессе реакции первоначально образуется арил-бис-[6-(3-гидроксипропил)аминоурацил-5-ил]метан (**A**), последующей элиминацией из которого 6-аминозамещенного урацила (**XX**), образуется промежуточное соединение (**B**). Циклизацией последнего с выделением метилового спирта получается конечный продукт – 9-метокси-10-(3-гидроксипропил)пиримидо[4,5-*b*]хинолин-2,4(3*H*,10*H*)дион (**XXIV**).

Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены методами ТСХ, элементного анализа и ЯМР ^1H .

Для окончательного подтверждения структуры соединения (**XXIV**) с точки зрения предполагаемого механизма реакции, исследована его молекулярная и кристаллическая структура методом РСА [36].

Рентгенструктурное исследование молекулы соединения **XXIV** показало, что молекула трициклическая, плоская. Рассмотрением трехмерной упаковки молекул было выявлено, что молекулы, связываясь с помощью внутримолекулярной водородной связи, образуют димер.

2. Исследование методов синтеза и противоопухолевая активность новых N- и S-замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов

Ранее мы сообщали о производных пятичленных гетероциклов 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола, содержащих в положениях 3,4,5 или 2,5 различные фармакофорные фрагменты с целью поиска среди них новых биологически активных препаратов. В частности, выявлены соединения с умеренными или выраженными гипогликемическими, мутагенными [2] и противоопухолевыми свойствами [38,39], а также влияющие на метилирование ДНК [37]. В настоящей работе обобщены исследования последних лет, позволяющие расширить возможность поиска новых эффективных биоактивных средств среди упомянутых гетероциклов и способствовать выявлению возможной зависимости структура-активность при введении новых заместителей в различные положения гетероциклов. Для синтезов исходными соединениями служили 1,4-замещенные тиосемикарбазиды (II), полученные почти с количественными выходами взаимодействием гидразидов алифатических, 4-алкокси(галоген)бензойных, алкокси(галоген)замещенных фенилуксусных, 4-алкоксифенилпропионовых, галогензамещенных феноксидуксусных и бензилмеркаптопропионовых кислот (I) с фенил-, бензил-, аллил- и циклогексиллизотиоцианатами в спиртовой среде [37-56]. (схема 1)

Особый интерес представляет синтез сравнительно малоизученных производных 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола, содержащих в положении 3 или 2 гетероциклические кольца фурана, бензофурана, 5-метилбензофурана и пиридина, которые входят в состав общеизвестных лекарственных средств, природных соединений, ферментов и др. Для осуществления этой цели в число исходных гидразидов кислот были включены и гидразиды фуран-2-, бензофуран-2-, 5-метил-бензофуран-2- и пиридин-3-карбоновых кислот [39,53-56]. Варьирование заместителей X и R в структурах соединений позволило бы проследить изменение их биологических и физико-химических свойств. Для синтеза 4,5-замещенных 1,2,4-триазол-3-тиолов (III) был использован разработанный нами метод, заключающийся во внутримолекулярной циклизации соответствующего тиосемикарбазид (II) в 4,5%-ном водном растворе КОН с последующим подкислением реакционной смеси ледяной уксусной кислотой. Триазолы (III) выделены в виде устойчивых бесцветных кристаллических веществ.

Алкилирование триазолов (III) протекает по 3-тиольной группе, обладающей более высокой нуклеофильностью, о чем свидетельствует наличие характерных синглетных сигналов метиленовых протонов

группы SCH_2 в области 3.2-4.3 м.д. в спектрах ЯМР ^1H сульфанилзамещенных 1,2,4-триазолов.

Для алкилирования 4Н-1,2,4-триазолил-3-тиолов (III) были отобраны галогениды определенной структуры – хлориды или бромиды алифатических или ненасыщенных кислот или их эфиры и амиды. Алкилирование проводили кипячением триазолов (III) с соответствующими галогенидами в этаноле (2-3 ч) или в воде (4-5 ч) в присутствии определенного количества KOH. В результате синтезированы 3-сульфанилзамещенные 4Н-1,2,4-триазолы (IV) в виде устойчивых кристаллических веществ.

Схема 1

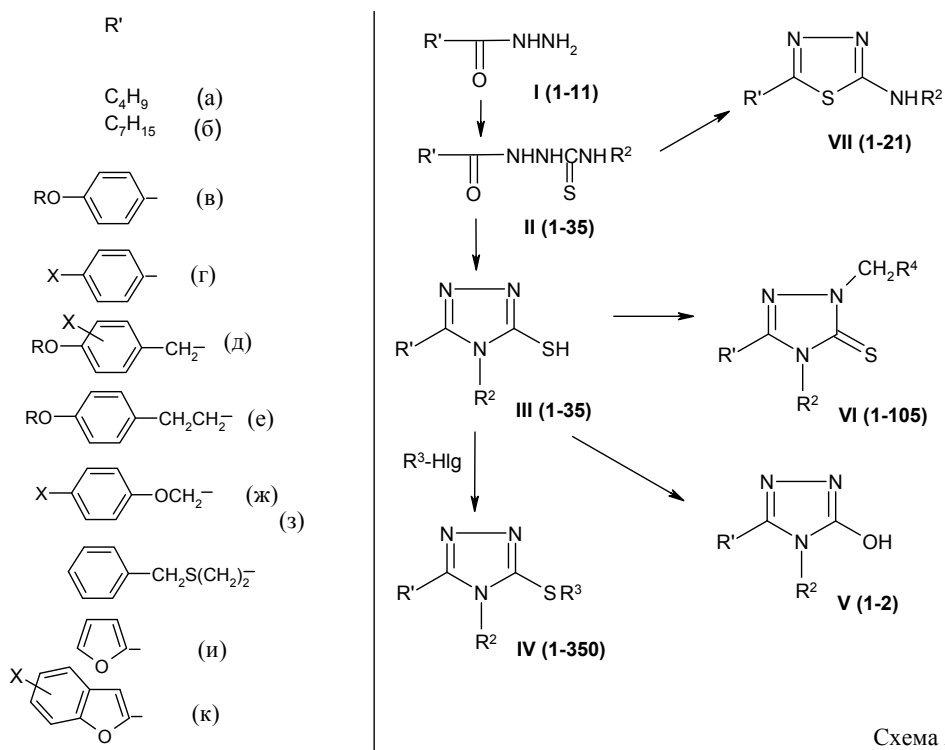
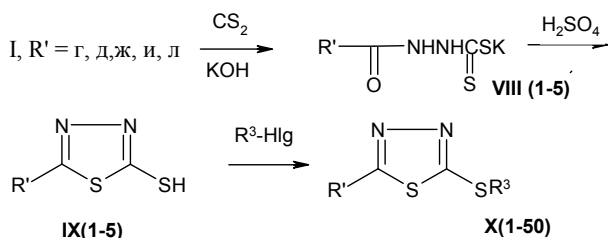


Схема 2



$\text{R}' = \text{а-л}$

$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$

$R^3=CH_2CONH_2$, CH_2COOH , CH_2CH_2OH , $CH_2=CH-CH_2$, $CH_2C_6H_5$,
 $CH_2C(CH_3)=CH_2$, $CH(C_4H_9)COOH$, $CH(CH_3)COOH$, $(CH_2)_2C_6H_4-2-Cl$,
 $CH_2C_6H_3-2-Br-4-OCH_3$, $CH_2C_6H_3-2-OCH_3-5-COCH_3$, $R^4=$ пиперидил,
морфолил, гидроксид, пирролидил

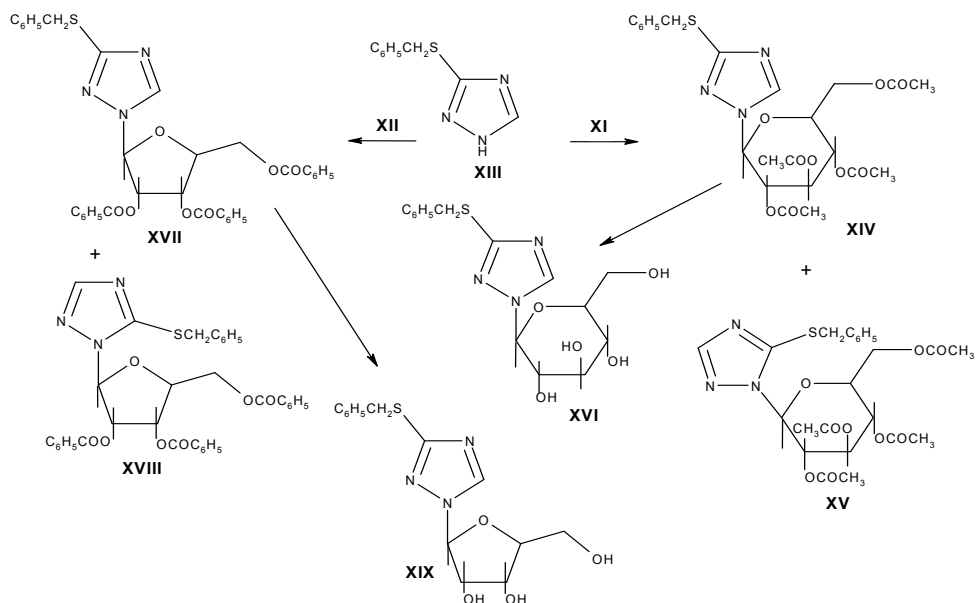
Необходимо отметить, однако, что при разработке методов алкилирования в случае пиридил-3-замещенных 1,2,4-триазолтиолов (**III**, $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$, $CH_2C_6H_5$) было замечено совершенно иное, нестандартное течение реакции гидроксиэтилирования этиленхлоргидрином, во время которого применение даже незначительного избытка KOH приводит к 3,4-замещенному-5-гидрокси-1,2,4-триазолу (**V**). Строение последнего было подтверждено методами ЯМР 1H и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР отсутствовали сигналы протонов этиленовой группы, а в масс-спектрах присутствовали интенсивные пики молекулярных и осколочных ионов, подтверждающие образование 5-гидроксизамещенных триазолов (**V**). Рассмотрение соответствующей литературы показало, что обнаруженный нами аномальный путь реакции гидроксиэтилирования 1,2,4-триазол-3-тиолов является частным случаем открытой Смайльсом O-S перегруппировки [57].

Литературные данные относительно аминотетилирования 4-фенил-1,2,4-триазолинттиона-3 по азоту тиаомидной группы [58] служили предпосылкой для осуществления реакции аминотетилирования и оксиметилирования 3-меркаптотриазолов (**III**). При применении избытка вторичного амина (пиперидин, пирролидин, морфолин) и формалина, а также только формалина, были получены 1-аминотетил- и 1-гидрокси-тетил-1,2,4-триазолинттионы-3 (**VI**). В обоих случаях реакция протекает не по сере в тиольной форме, а по азоту тиаомидной группы, о чем свидетельствует изучение ИК-спектров, полученных триазолинттионов-3 (**VI**). В ИК спектрах отсутствуют SH полосы поглощения $2600-2500\text{cm}^{-1}$, имеется полоса 1328cm^{-1} , соответствующая колебанию группы C=S в тиаамиде.

Дегидратацией в присутствии серной кислоты исходные тиосемикарбазиды (**II**) при комнатной температуре легко были циклизованы в соответствующие 5-аминозамещенные 1,3,4-тиадиазолы (**VII**), представляющие собой устойчивые кристаллические вещества. Создание этих соединений обусловлено тем, что в последние годы появилось много работ об интересных и важных биологических свойствах не только amino-, но и сульфанилзамещенных 1,3,4-тиадиазолов. Так, исследован ряд арилкарбоксамидо-, сульфонамидоуреидо-, толуолсульфонамидо-1,3,4-тиадиазолов, которые находятся на пороге внедрения в качестве противосудорожных, антибактериальных, противоопухолевых лекарственных средств [59,60]. Исходя из этих данных, синтетический потен-

циал наших исходных гидразидов кислот (**I**) был использован также для получения новых сульфанилзамещенных 1,3,4-тиадиазолов (**X**) по схеме 2. Как видно из схемы взаимодействие гидразидов (**I**) с сероуглеродом в присутствии гидрокси калия в спиртовой среде привело к соответствующим калиевым солям дитиокарбазиновой кислоты (**VIII**), дегидроциклизацией которых концентрированной серной кислотой при 0-2°C были получены 5-замещенные 1,3,4-тиадиазол-3-тиолы (**IX**), представляющие собой светло-желтые кристаллические вещества. Алкилирование последних соответствующими галогенидами для получения сульфанилзамещенных 1,3,4-тиадиазолов (**X**) проведено аналогично вышеописанной схеме 1.

В последние десятилетия ведутся интенсивные исследования в области синтеза нуклеозидов в ряду азолов, в частности 1,2,3- или 1,2,4-триазолов [61,62]. Один из последних – 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, обладающий широким спектром антивирусного действия, вошел в медицинскую практику под названием рибавирин. Основываясь на этих данных был предпринят синтез ряда 1,2,4-триазолилнуклеозидов - аналогов рибавирина по схеме:



XI. 1,2,3,4,6-Пента-О -ацетил-β-D-глюкопираноза;

XII. 1-О-Ацетил-2,3,5-три-О -бензоил-β-D-рибофураноза

Синтез осуществлен на основе 3-бензилмеркапто-1,2,4-триазола (**XIII**), полученного из 3 меркапто-1,2,4-триазола алкилированием хло-

ристым бензилом в щелочной среде. Из известных методов N-гликозилирования нами был выбран более доступный – реакция сплавления эквивалентной гомогенной смеси гетероциклического основания с соответствующим ацилированным сахаром в присутствии кислотного катализатора [63,64]. Аналогично осуществлено рибозилирование триазола (XIII) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозой. На основании соответствующих спектров ЯМР ¹H, подтверждено строение изомерных нуклеозидов (XVII) и (XVIII), выделенных в результате реакции рибозилирования триазола (XIII) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозой. Дезацетилирование и дебензоилирование соединений (XIV) и (XVII) с высокими выходами осуществлено обработкой последних метилатом натрия в метаноле при 50-60 °С [17].

Таким образом, показано, что реакция сплавления компонентов в присутствии кислотного катализатора является удобным методом для N-гликозилирования производных 1,2,4-триазола.

Строение всех описанных в работе новых соединений подтверждено методами ЯМР ¹H, ТСХ, масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии.

С целью выявления новых высокоэффективных противоопухолевых веществ в ряду N- и S- замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов в опытах *in vitro* было изучено влияние соединений на процессы метилирования ДНК опухоли, так как деметилирующая способность может быть обусловлена влиянием веществ на аномально метилированные гены, приводящие к торможению роста опухоли. В условиях *in vivo* проводилась первичная оценка терапевтической эффективности соединений на моделях перевиваемых опухолей мышей и крыс – саркомах 37, 45, 180 и асцитной карциномы Эрлиха.

В ходе проведенных исследований было установлено, что среди 3,4,5-замещенных 1,2,4-триазолов наибольшим деметилирующим действием обладают соединения, содержащие в положении 4 триазола бензильную группу. Они ингибировали метилирование ДНК саркомы 37 на 66-89%. Другие производные этого ряда обладали относительно слабым (20-31%) деметилирующим действием, или же, наоборот, вызывали повышение содержания 5-метилцитозина в опухоли, что, возможно, связано с повреждением и последующим *de novo* метилированием опухолевой ДНК. Соединения, обладающие выраженной деметилирующей активностью в опытах *in vitro*, в *in vivo* условиях проявили слабое противоопухолевое действие (ингибирование роста саркомы 37 на 31 и 40%), в то время как вещества с относительно меньшей деметилирующей активностью не обладали достоверным терапевтическим действием [50].

S- и N-Алкилированные производные 1,2,4-триазола и 1,2,4-триазолинтиона несколько отличались от вышеуказанных веществ. В

условиях *in vitro* все они вызывали некоторое снижение или повышение уровня метилирования ДНК саркомы 37 в зависимости от характера заместителя в положении 3 и 4 триазола. В химиотерапевтических экспериментах большинство из них обладало умеренным или слабым противоопухолевым действием в отношении саркомы 37 (ингибирование роста опухоли на 31-54%, $p < 0,05$), практически не влияя на рост асцитной карциномы Эрлиха [51].

В опытах *in vitro* выраженную деметилирующую способность проявили нуклеозиды, содержащие в структуре кольцо 1,2,4-триазола. Так, в отличие от глюкопиранозил нуклеозидов (XIV-XVI), некоторые рибофуранозилнуклеозиды (XVII-XIX) вызывали уменьшение уровня метилирования ДНК саркомы 45 в 1,8-3,2 раза, приближаясь к действию известного противоопухолевого препарата доксорубина (3,03 раза) [53].

Согласно полученным данным, в ряду 3,4-замещенных-5-меркапто-1,2,4-триазолов высоким терапевтическим действием в отношении сарком 45 и 180 (торможение роста опухоли на 62-72%) обладали 4-бромфенилзамещенные производные с карбоксиметиленовым и карбоксамидметиленовым заместителями и 4-бромфеноксиметилензамещенные аналоги с аллилным, бензильным, 3-бром-4-метоксибензильным и этоксикарбонилметильными заместителями. В отличие от них, бромфенильные производные 4-аллилзамещенных триазолов обладали умеренным терапевтическим действием в отношении саркомы 45 (46-55%), в то время как активность 4-бромфеноксиметилен замещенных аналогов не превышала 30 % [38].

В результате изучения противоопухолевой активности фурил-2-замещенных 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов выявлено, что все 3-меркаптозамещенные триазолы, независимо от характера заместителя в положении 4, обладают умеренным (торможение роста саркомы 37 на 51-54%,) или слабым терапевтическим действием (35-41%). В этом ряду умеренным противоопухолевым действием (торможение роста опухоли до 53%) обладали также некоторые производные, содержащие в структуре 2-N-морфолинометиленовую группу [39]. Среди 3-(4-пропоксибензил)-5-сульфанилзамещенных (4Н)-1,2,4-триазолов слабую противоопухолевую активность в отношении саркомы 180 (36-46%) проявили лишь аналоги с карбоксамидными и карбоксильными фрагментами в структуре [52].

При исследовании противоопухолевых свойств бензофурилзамещенных 1,2,4-триазолов выявлено, что все 4-фенил(алкил)-5-S-замещенные аналоги обладают слабым терапевтическим действием (угнетение роста саркомы 45 до 30%), в то время как меркаптозамещенные производные отличаются относительно большей (34-40%) активностью

[54]. Слабым или умеренным терапевтическим действием (угнетение роста саркомы 37 на 31-46%) обладали также ряд производных 5-метилбензофуранзамещенных 1,2,4-триазолов и триазолинтионов-5, в частности 4-фенил(бензил)-S-замещенные триазолы и некоторые N-замещенные триазолинтионы-5. В указанном ряду относительно высокую противоопухолевую активность (ингибирование роста саркомы 37 на 50-54 %) проявили 4-аллил-N-морфолинометилтриазолинтион-5 и 4-аллил-S-замещенные производные [55]. Аналогичным противоопухолевым действием обладал также ряд 2-N- и 3-S-замещенных[2-(4)-бензилоксифенил]-1,2,4-триазолов. При этом среди 3-S-замещенных аналогов меркапто-, бутилтио- и карбоксиметилтиотриазолы обладали умеренным (угнетение роста саркомы 37 на 37-46%), а 5-аллилтио- и 2-этокси-5-нитробензилтиотриазолы - выраженным (54 и 56%) противоопухолевым действием [44]. Среди 3-S-замещенных[-5-(4-бензилоксифенил)]-1,2,4-триазолов относительно эффективными оказались карбоксиметилсодержащие аналоги с циклогексил- и аллил- радикалами в положении 4 триазола (торможение роста саркомы 37 на 56 и 51%). В этих условиях производные 2-N-аминометилтриазолинтиона проявили слабое терапевтическое действие (ингибирование роста опухоли на 31-45%) [56].

Таким образом, в результате проведенных биологических исследований в ряду N- и S- замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов выявлен ряд соединений, существенно ингибирующих метилирование ДНК и обладающих выраженной противоопухолевой активностью, что указывает на их перспективность в плане создания новых высокоэффективных химиотерапевтических средств.

Литература

1. Мелик-Оганджян Р.Г., Калдрикан М.А., Хачатрян В.Э., Арутюнян А.А., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т. Новые модифицированные аналоги 5-фторурацила и спарсомицина (с. 57-66). Овсепян Т.Р., Терджанян Дж.М., Диланян Э.Р., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т. Исследование в области хелатных комплексов тиосемикарбазонов моно и α -дикарбонильных соединений с ионами переходных металлов (с. 67-81). Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М., Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Гарибджанян Б.Т. О связи между химическим строением и противоопухолевым действием в ряду производных имидазола, содержащих алкилирующие группы (с. 82-91). Сборник трудов ИТОХ НАН РА "О связи между химическим строением и биологической активностью синтезированных в ИТОХ новых соединений". Ереван, Изд. ООО "Апага", 1997, с.57-91.

2. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Ароян Р.А., Степанян Г.М, Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. Успехи в области изыскания новых противоопухолевых препаратов на базе производных имидазола (с. 43-49). Мелик-Оганджян Р.Г., Калдрикян М.А. 4-Алкоксопиримидины и бициклические конденсированные пиримидиносодержащие системы (с. 51-63). Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г., Синтез, превращения и некоторые биологические свойства новых 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов (с. 64-71). Л.А.Григорян, Р.Г.Мелик-Оганджян, Синтез некоторых 5-(п-алкоксибензил)-, 5-(п-алкоксифенил)- и 5-аминопроизводных пиримидина (с. 72-81). Сборник трудов ИТОХ НАН РА “О связи между структурой и биологической активностью химических соединений”. Ереван, 2004, с.43-81.
3. Ирадян М.А., Ароян Р.А., Ирадян Н.С. Поиск новых противоопухолевых препаратов на базе производных пятичленных гетероциклов, Сборник трудов НТЦОФ НАН РА “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, Ереван, 2012, с.195-205.
4. Мелик-Оганджян Р.Г., Хачатрян В.Э., Папоян С.А., Охикян В.М. N₁-(3-Нитро-4-метоксибензил)-5-фторурацил, обладающей противоопухолевой активностью, [А.С. 614627, 1978, СССР].
5. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. 4(5)-[3-Нитро-4-(3,3-диметилтриазено-1)фенил]имидазол, обладающий противоопухолевой активностью, [Патент РФ 1074091, 1993].
6. Ovsepyan T.R., Akopyan P.R., Safrazbekyan R.R., Sukasyan R.S., Arzannunts E.M., Sarkisyan I.S., Engoyan A.P., Karapetyan A.A., Struchkov Y.T., 4-Methoxybenzylguanidine or its sulfate with MAO-inhibiting activity, Pat. USSR, SV, 1114021 A1 20. Dec. 1993.
7. Мирзоян С.Ф., Назаретян Р.А., Авакян О.М., Калдрикян М.А., Димекумарон – противоязвенный препарат Изд. АН Армянской ССР, Ереван, 1982.
8. Ali H.J., Tomita K., Akaho E., Kambara H., Miura S., Hayakawa H., Ashida N., Kavashima Y., Yamagishi T., Ikeya H., Yoneda F., Nagamatsu T., Bioorg. Med.Chem., 2007, 15, 242.
9. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A., Miranda P., Beauchamp L., Schaeffer H.J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1977, 74, 5716.
10. Schaeffer H.J., Beauchamp L., Miranda P., Elion G.B., Bauer D.J., Collins P., Nature (London), 1978, 272, 583.
11. Martin J.C., Dvorak V.O., Smee D.F., Matthews T.R., Verheyden J.P.H., J. Med. Chem. 1983, 26,759.
12. Ogilvie K.K., Cheriyan V.O., Radatus B.K., Smieth K.C., Galloway K.S., Kennell W.L., Can. J. Chem., 1982, 60, 3005.
13. Davell J., Evans B.B., J. Chem., Soc., 1960, 5041.

14. Robinson B.J., J. Chem., Soc., 1963, 2417.
15. Beauchamp L.M., Dolmach B.L., Schaeffer H.J., Collins P., Bauer D.J., Keller P.M., Fyfe J.A., J. Med. Chem. 1985, 28, 982.
16. Niedballa V., Vorbrugen H.J., J. Org. Chem., 1976, 41, 2084.
17. Itoh T., Melik-Ohanjanyan R.G., Ishikawa I., Kawahara N., Mizuno Y., Nonma Y., Hozumi M., Ogura H., Chem. Pharm. Bull., 1989, 37 (12), 3184.
18. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Гукасян М.С., Караханян Г.С., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., ЖОрХ, 2014 (в печати).
19. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Ароян А.А., Арм. хим. ж., 1974, 27 (11), 969.
20. Ароян А.А., Крамер М.С., Арм. хим. ж., 1967, 20 (3), 218.
21. Калдрикиян М.А., Хекоян А.В., Б.Т.Гарибджанян, Г.М.Степанян, Арм. хим. ж., 1981, 34, (4), 318.
22. Калдрикиян М.А., Григорян Л.А., Гебоян В.А. и др. Хим.-фарм. журн., 2000, 34 (10), 9.
23. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Хим.-фарм. журн., 2005, 30 (9), 18.
24. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., ЖОрХ, 2012, 48 (6), 832.
25. Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Хим. Ж. Армении, 2014, 67 (2-3), 321.
26. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г., Хим.-фарм. журн., 2011, 45, 9.
27. Калдрикиян М.А., Григорян Л.А., Ароян А.А., Арм. хим. ж., 1972, 25 (8), 678.
28. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Сркоян Л.А., Арсенян Ф.Г. и др. Хим.-фарм. журн., 2000, 34 (3), 8.
29. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Гарибян Дж.В., Нерсисян Л.Э., Агаронян А.С., Хим.-фарм. журн., 2012, 46 (7), 15.
30. Hozumi M., Pronma Y., Ihot., Melik-Ohanjanyan R.G., Ishikawa I., Mizuno Y., Kawahara T., Ogura H., Pat. 01, 143, 895, (1989), Япония. С.А. 1990, 112, 78596.
31. Ishikawa I., Melik-Ohanjanyan R.G., Khachaturyan V.E., Kawahara T., Mizuno Y., Ogura H., Chem. Pharm. Bull., 1992, 40 (4), 846.
32. Shim J.L., PhD dissertation. Utah (USA), 1972; Broom A.D., Shim J.L., Anderson C.L., J. Org. Chem., 1976, 41 (7), 1095.
33. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Акопян М.Р., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., ЖОрХ, 2014, 50,(6), 927.

34. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Караханян Г.С., Фарма, 2013, т.6, с. 63-74.
35. Ikeuchi Y., Sumiya M., Kawamoto T., Akimoto N., Mikata Y., Kishigami M., Yano S., Sasaki T., Yoneda F., Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 2027.
36. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., ЖОрХ, 2014, 50 (8), 1178.
37. Нерсисян Л.Э., Даниелян И.С., Агаронян А.С., Степанян Г.М., Овсепян Т.Р., Материалы III научной конференции АХО, Ереван, 2012, с. 54.
38. Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г., Паносян Г.А., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т., Хим.-фарм. журн., 2009, 43 (12), 3.
39. Овсепян Т.Р., Грбоян С.В., Арсенян Ф.Г., Мелик-Оганджян Р.Г., Хим.-фарм. журн., 2011, 45 (12), 3.
40. Калдрикиян М.А., Григорян Л.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Глобус науки, 2010, т. 9, с. 7.
41. Калдрикиян М.А., Григорян Л.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Глобус науки, 2007, т. 7, с.27.
42. Калдрикиян М.А., Григорян Л.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Глобус науки, 2008, т. 8, с. 9.
43. Калдрикиян М.А., Минасян., Мелик-Оганджян Р.Г., ЖОрХ, 2013, 49 (10),1571.
44. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г., Хим.-фарм. журн., 2012, 46 (6), 88.
45. Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р., Енгоян А.П., Мелик-Оганджян Р.Г., ХГС, 2004, 9, 1377.
46. Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г., ХГС, 2008, 11, 1712.
47. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Мелик-Оганджян Р.Г., Материалы IV научной. конференции АХО, Ереван, 2014, с. 165.
48. Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Паносян Г.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Глобус науки,2010, т.9, с.16.
49. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г., ЖОрХ, 2014, 50 (5), 746.
50. Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Нерсисян Л.Э., Даниелян И.С., Агаронян А.С., Мелик-Оганджян Р.Г., Хим.-фарм. журн., 2012, (в печати).
51. Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Нерсисян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Пароникян Р.В., Мелик-Оганджян Р.Г., Хим.-фарм. журн., 2013, (в печати).
52. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Минасян Р.С., Мелик-Оганджян Р.Г., Хим.-фарм. журн., 2014, (в печати).
53. Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г., Глобус науки, 2007, т. 7, с.22

54. Калдрикян М.А., Григорян Л.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г., Хим.-фарм. журн., 2009, 43(5), 11.
55. Калдрикян М.А., Григорян Л.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г., Хим.-фарм. журн., 2011, 45(4), 15.
56. Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г., Хим.-фарм. журн., 2013, 47(4), 13.
57. Sterens T.S., Watts W.E., "Selected Molecular Rearrangments", Van Nostrand Reinhold, London, 1973.
58. Шегал И.Л., Постовский И.Л., ХГС, 1965, 1, 133.
59. Masereel B., Robin S., Abbate F. et al., J. Med. Chem., 2002, 45, 312.
60. Telat S., Gadad A.K., Eur. J. Med. Chem., 2006, 41(8), 918.
61. Ramasamy K.S., Tam R.S., Bord J., Averett R., J. Med. Chem., 2000, 43, 1019.
62. Lehmkuhl F.A., Witkovski J.T., Robins R.H., J. Heterocycl. Chem., 1972, 9(6), 1195.
63. Patent US, 2003, 6660854.
64. Saneyoshi M., Inomata M., Fukuoka F., Chem. Pharm. Bull., 1978, 26 (10), 1990.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СИНТЕЗУ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ, 1,4-БЕНЗОДИОКСАНОВ И ИЗОХРОМАНОВ

А.А. Агекян, Ж.С. Арустамян, Г.Г. Мкрян, Р.Э. Маркарян, А.С. Авакян, С.О. Вартамян, А.Б. Саргсян

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна

НТЦ ОФХ НАН РА

E-mail: aaghekyan@mail.ru

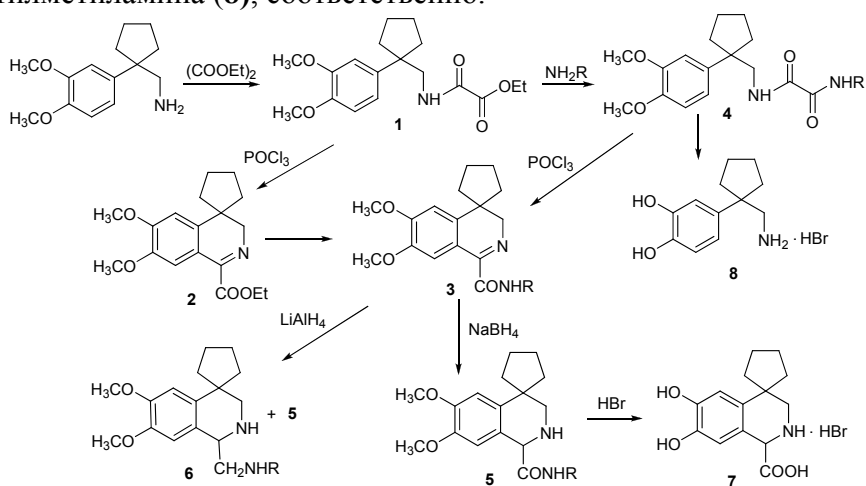
Наиболее перспективным путем поиска биологически активных веществ является целенаправленный синтез, основанный на сочетании различных фармакофорных фрагментов, предопределяющих конкретный фармакологический эффект. В лаборатории №1 ИТОХ НАН РА на протяжении многих лет ведутся систематические исследования в области производных азот- и кислородсодержащих гетероциклов, таких как тетрагидроизохинолин, 1,4-бензодиоксан и изохроман. Выявленные при этом определенные закономерности связи “структура-активность” привели к дизайну новых соединений, синтез и изучение которых представлены в настоящей работе.

Синтез N-замещенных производных 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и некоторых конденсированных систем на его основе

Структура изохинолина является одной из интересных в биологическом отношении, поскольку диапазон физиологического действия его производных весьма разнообразен [1-3]: среди них обнаружены вещества сердечно-сосудистого действия, симпатомиметики, спазмолитики, антиконвульсанты, анальгетики, антикоагулянты, противовоспалительные средства и т.д. Его структура лежит в основе многих алкалоидов и таких широко используемых спазмолитиков, как папаверин и но-шпа.

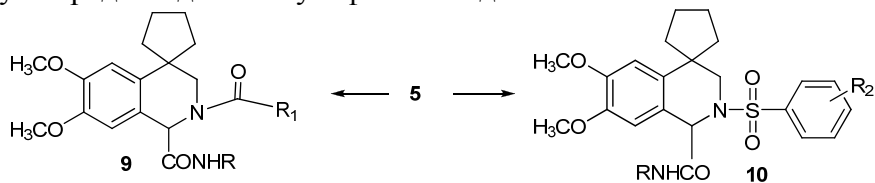
Спектр биологического действия замещенных в различных положениях изохинолинов в значительной степени зависит от природы и положения заместителей. В этой связи проведены исследования по синтезу производных тетрагидроизохинолина, содержащих различные заместители в положениях 1,2,4,6 и 7. В основном, работы посвящены синтезу производных тетрагидроизохинолина со спирозаместителями в четвертом положении, в частности, 6,7-диметокси-4-спироциклопен-

тан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. В процессе работы нами использована реакция Бишлер-Напиральского, позволяющая иметь в первом положении, кроме алкильных, арилалкильных и арильных заместителей, разнообразные функциональные группы: эфирные, амидные, аминные, спиртовые [4,5]. 3,4-Диметокси-фенилциклопентилметиламин, являясь структурным аналогом катехоламинов, из которых в организме образуются некоторые тетрагидроизохинолины, послужил основой для проводимых нами исследований. Конденсацией указанного амина с диэтилоксалатом получен амидоэфир **1**, циклизация которого хлорокисью фосфора приводит к 6,7-диметокси-4-спиро-циклопентан-3,4-дигидроизохинолину **2**. Реакцией последнего с аммиаком и алкиламинами получены 1-карбоксамидодигидроизохинолины **3**. Соединения **3** (R=H, CH₃) выделены так-же, хотя и с более низкими выходами, при реакции циклизации диамидов щавелевой кислоты **4**, полученных конденсацией амидоэфира **1** с аммиаком или метиламином. Гидрированием дигидроизохинолинов **3** боргидридом натрия выделены соответствующие карб-оксамидотетрагидроизохинолины **5**. Восстановление дигидроизохинолинов алюмогидридом лития также приводит к карбоксамиду **5** с небольшой примесью полностью гидрированного производного **6**. Изучена реакция деметилирования бромистоводородной кислотой как 1-карбоксамидотетрагидроизохинолинов **5**, так и исходного диамида **4**, которая сопровождается гидролизом амидных групп с образованием гидробромидов 6,7-дигидрокситетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты **7** и 3,4-дигидроксифенилциклопентилметиламина (**8**), соответственно.



Карбоксамидотетрагидроизохинолины **5** использованы нами в дальнейшем с целью синтеза новых N-замещенных производных. В

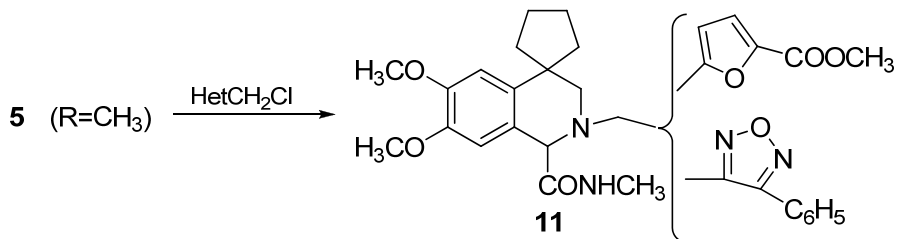
частности, реакцией с хлорангидами карбоновых и сульфокислот получен ряд амидов **9** и сульфаниламидов **10**.



R = H, CH₃, C₂H₅, (CH₃)₂CH; R₁ = CH₃, OCH₃, C₆H₅, p-NO₂C₆H₄, C₄H₃O, C₆H₅CH(CH₂)₄, (CH₃O)₂C₆H₃CH(CH₂)₄, p-CH₃OC₆H₄CH(CH₂CH₂)₂O; R₂ = H, CH₃.

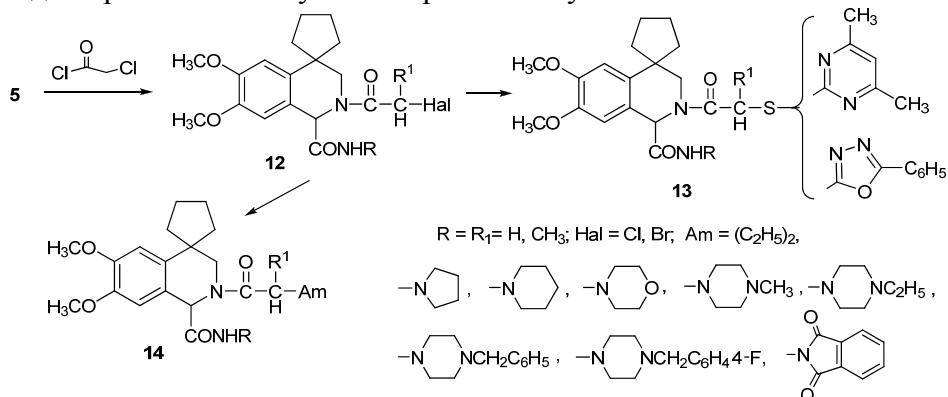
Изучение биологических свойств синтезированных соединений показало, что ди- и тетрагидроизохинолины **3** и **5** проявляют слабую антибактериальную и достоверную противоопухолевую активность в отношении саркомы 45 и мышинной саркомы 37 [6]. Методом визуального анализа антирадикальной активности определено, что дигидроксильные производные **7** и **8** обладают указанной активностью, особенно соединение **8**, которое мгновенно снимает фиолетовую окраску используемого реактива ДФПГ.

Проведены также исследования по синтезу новых N-замещенных производных тетрагидроизохинолина, содержащих у атома азота гетерилметильные, гетерил-сульфанилацетильные и аминоацетильные заместители [7]. С этой целью нами изучены реакции алкилирования и ацилирования N-метилкарбоксамида 6,7-диметокси-4-спиродипентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (**5**, R=CH₃). В качестве алкилирующих агентов использованы метиловый эфир 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты и хлорметилфуразан, в результате выделены 2-гетерилметилзамещенные тетрагидроизохинолины **11**.

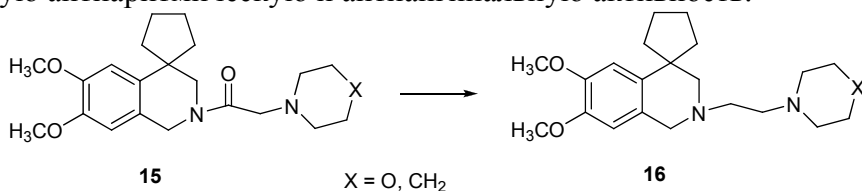


N-Ацилзамещенные тетрагидроизохинолины синтезированы на основе галогенамидов **12**, полученных ацилированием соединений **5** (R=H, CH₃) хлорангидами хлоруксусной и α-бромпропионовой кислот. Взаимодействием соединений **12** с пиримидин- и оксадиазол-

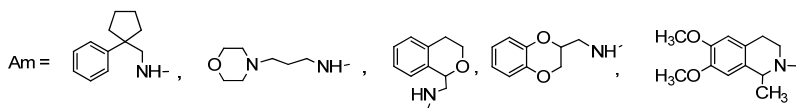
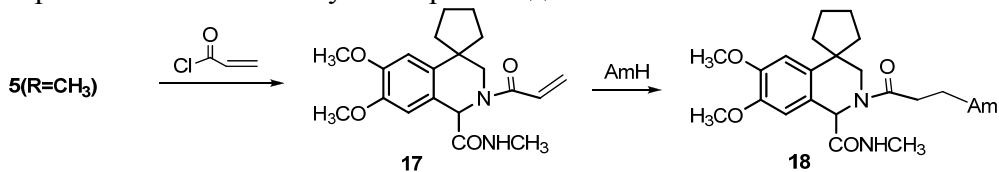
тиолами выделены гетерилсульфанилацетилзамещенные тетрагидроизохинолины **13**. Конденсацией тех же галогенамидов **12** со вторичными аминами и фталимидом калия синтезированы аминокамиды **14**. Изучение биологической активности синтезированных веществ показало, что на хлоридкальциевой модели аритмии гидрохлориды аминокамидов проявляли слабую антиаритмическую активность.



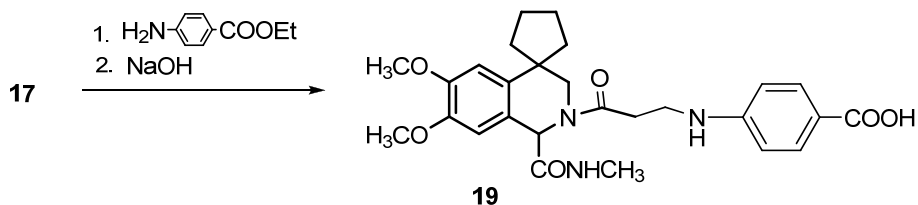
Для сравнения биологической активности получены также аналогичные производные 4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, незамещенные в первом положении **15**, которые далее восстановлены алюмогидридом лития до диаминов **16** [8]. Дигидрохлорид 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-2-(2-N-пиперидил)этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **16** ($X=CH_2$) был отобран для дальнейших исследований как антагонист кальциевых каналов, проявляющий выраженную антиаритмическую и антиангинальную активность.



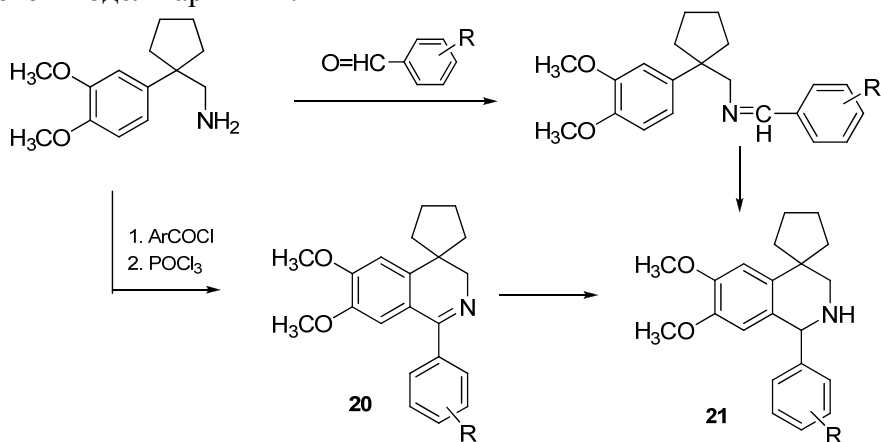
С целью получения аминокамидов, в которых, в отличие от аминокамидов **14**, атомы азота связаны друг с другом тремя углеродными атомами, реакцией тетрагидроизохинолина **5** ($R=CH_3$) с хлорангидридом акриловой кислоты получен акриламид **17**.



Взаимодействием последнего с арилалкил-, гетерилалкил- и гетерил- аминами синтезированы аминоксиды **18**. Соединение этого ряда с карбэтоксильной группой, выделенное в результате реакции акриламида **17** с анестезином, далее гидролизовано до соответствующей кислоты **19**.

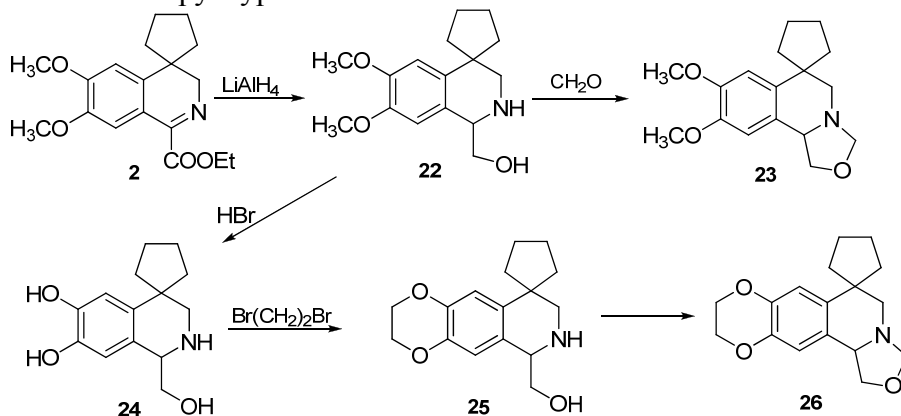


4-Спироциклопентанзамещенные 6,7-диметокситетрагидроизохинолины с арильными заместителями в 1-ом положении синтезированы с высокими выходами как из диметокси-фенилциклопентилметиламидов бензойных кислот с последующим восстановлением дигидроизохинолинов **20** в тетрагидроизохинолины **21**, так и непосредственно реакцией циклизации хлорокисью фосфора оснований Шиффа, в свою очередь полученных конденсацией исходного амина с замещенными бензальдегидами [9]. Исследования показали, что большинство веществ этого ряда проявили антиаритмическую активность на хлорид-кальциевой модели аритмии.

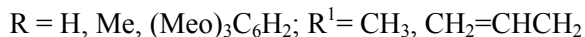
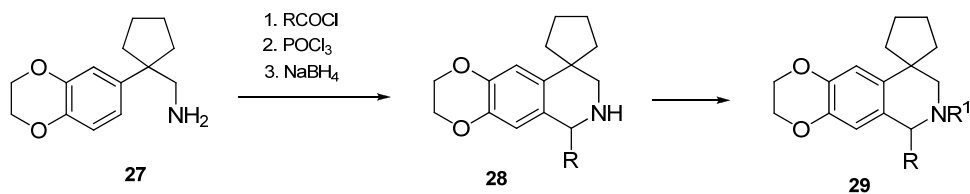


Большой интерес представляет исследование возможностей перехода к созданию новых три- и тетрациклических систем, содержащих, наряду с изохинолиновым, диоксановое и оксазольное кольца. С этой целью восстановлением 1-карбэтоксидигидроизохинолина **2** алюмогидридом лития получен 1-гидроксиметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **22**. Благодаря наличию двух функциональных групп (ОН и NH) взаимодействием с формалином из него удалось выделить оксазоло-[4,3-а]тетрагидроизохинолин **23**. Деметилирование соединения **22** бро-

мистоводородной кислотой и дальнейшая реакция конденсации выделенного тригидроксильного соединения **24** с дибромэтаном позволили синтезировать диоксиноизохинолин **25**. Последующая циклизация последнего с формалином приводит к новой конденсированной тетрациклической структуре **26**.



Синтез производных тетрагидроизохинолина, содержащих наряду с диоксановым кольцом алкильный и арильный заместители в первом положении, осуществлен также на основе бензодиоксан-6-илциклопентилметиламина **27**, который в свою очередь получен из бензодиоксана рядом последовательных реакций [10]. Конденсацией амина с хлорангиридами кислот получены амиды, реакцией Бишлер-Напиральского переведенные в дигидроизохинолины, восстановленные боргидридом натрия до тетрагидроизохинолинов **28**. Метилированием последних смесью формалина и муравьиной кислоты, а также реакцией с хлористым аллилом получены N-замещенные производные **29** [11].

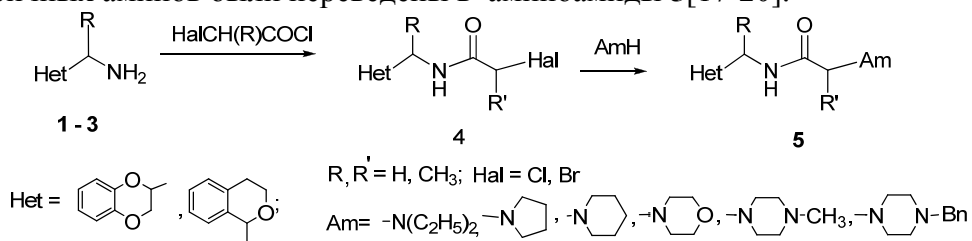


Таким образом, синтезированные производные ди- и тетрагидроизохинолина со спирозаместителем в четвертом положении представляют интерес как для создания сложных конденсированных гетероциклических систем, так и в плане поиска фармакологически активных веществ.

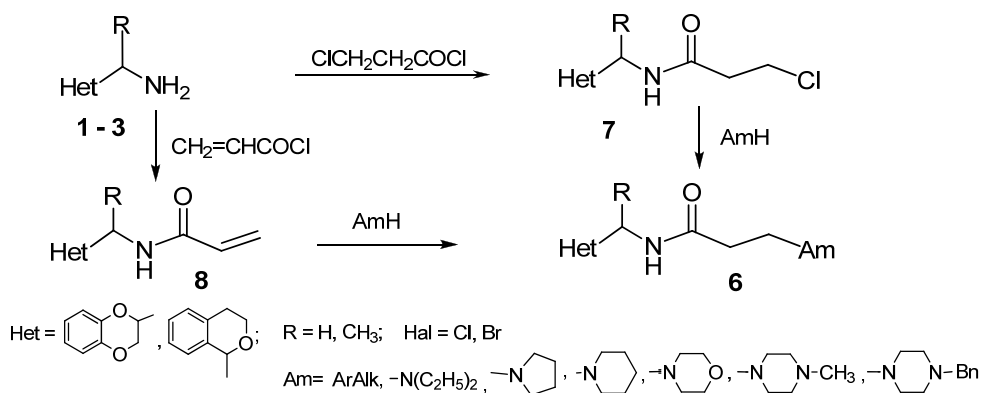
Синтез аминокамидных и диамидных производных кислородсодержащих гетероциклов – 1,4-бензодиоксана и изохромана

Интерес к производным кислородсодержащих гетероциклов – 1,4-бензодиоксана и изохромана, обусловлен их высокой и разнообразной фармакологической активностью. Среди них обнаружены адренолитики, спазмолитики, аналептики, а также антиаритмические, антигликемические, антигипоксические, противосудорожные и противовоспалительные средства. С целью выявления эффективных биологически активных веществ в этом ряду на протяжении многих лет ведутся работы по синтезу новых производных, относящихся ко всем классам органических соединений: аминов, амидов, аминок спиртов, аминокамидов, диамидов и др. В качестве объекта исследований нами выбраны 2-замещенные 1,4-бензодиоксаны и 1-замещенные изохроман, т. к. именно среди них выявлена большая часть известных лекарственных средств [12-16].

Первая группа веществ – замещенные аминокамиды – синтезированы на основе гетерил-алкиламинов: 1,4-бензодиоксан-2- метиламина (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламина (2) и изохроман-1-метиламина (3). Нами были изучены возможности получения аминокамидов уксусной и пропионовой кислот, при этом варьировались заместители у обоих атомов азота. Взаимодействием указанных аминов (1-3) с хлорангидридами хлоруксусной и α-бромпропионовой кислот были синтезированы соответствующие галогенамиды 4, которые действием вторичных аминов были переведены в аминокамиды 5 [17-20].

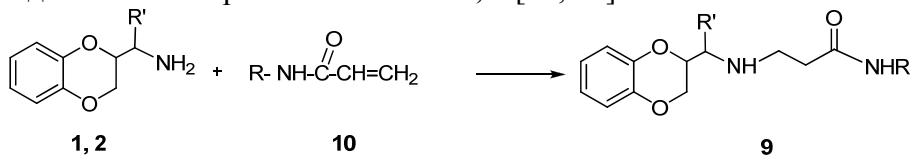


Аминокамиды пропионовой кислоты 6 были получены двумя путями: конденсацией гетерилалкиламинов (1-3) с хлорангидридом β-хлорпропионовой кислоты и дальнейшим взаимодействием полученного хлорамида 7 с первичными и вторичными аминами, а также реакцией аминов 1-3 с хлорангидридом акриловой кислоты с последующим присоединением вышеуказанных аминов по двойной связи полученных акриламидов 8.



Второй путь обеспечивает сравнительно высокие выходы, особенно в случае первичных аминов, при этом реакцию присоединения аминов по двойной связи следует проводить в присутствии каталитических количеств концентрированной соляной кислоты [17, 19]. Выявлено, что из синтезированных аминоамидов **5**, **6** лишь производные 1,4-бензодиоксана с пирролидиновым остатком проявили β_2 -адреноблокирующую активность. Производные обоих рядов, содержащие пиперидиновый фрагмент, обладали выраженным симпатолитическим действием, а вещества с диэтильным радикалом показали умеренную антиаритмическую активность. N-Изохроман-1-метиламиды N'-замещенной пиперазинилуксусной кислоты (**5**) оказывали значительное антигипоксическое действие, аналогичные производные 1,4-бензодиоксанового ряда проявили преимущественно адреномиметический эффект.

С целью исследования фармакологических свойств представлялось интересным синтезировать аминоамиды **9**, в которых не амидный, а аминный атом азота связан с гетерилалкильным остатком. Для этого на основе замещенных анилинов и арилалкиламинов были получены соответствующие амиды акриловой кислоты **10**, которые далее подвергались действию гетерилалкиламинов **1**, **2** [19, 21].

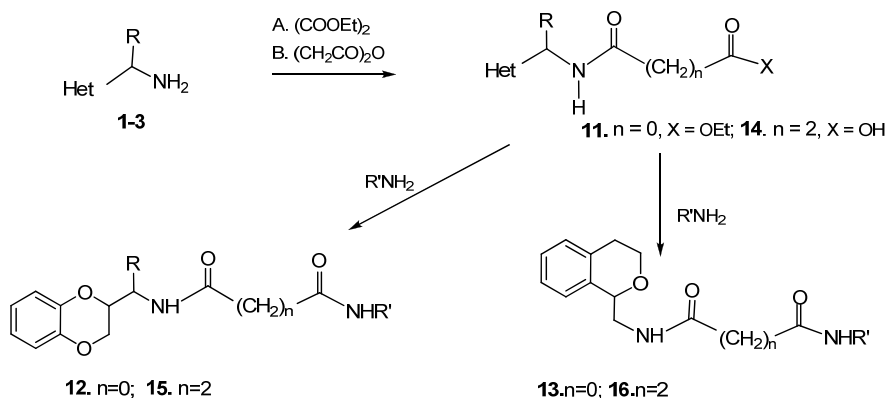


R' = H, CH₃; R = C₆H₄X, C₆H₅CH₂CH₂, C₆H₅CH₂CH₂CH(CH₃), 1,4-бензодиоксан-2-алкил-, изохроман-1-метил-.

В этом ряду соединений выявлена высокая (более 90%) и стойкая симпато- и адренолитическая активность у производных с фенилизобутильным заместителем.

Продолжая исследования, мы обратились к другому, близкому по

строению, классу органических соединений, а именно, к симметричным и несимметричным диамидам. Так, нами были синтезированы диамиды щавелевой [22] и янтарной кислот [23], отличающиеся расстоянием между атомами азота. В первом случае (А) взаимодействием гетерилалкил-аминов **1-3** с диэтилоксалатом были получены амидоэфиры **11**, которые реакцией с разно-образными аминами были переведены в целевые диамиды **12, 13**. При синтезе (В) диамидов янтарной кислоты те же амины **1-3** вводились в реакцию с янтарным ангидридом. Полученные амидокислоты **14** действием аминов были переведены в соответствующие диамиды **15, 16**.



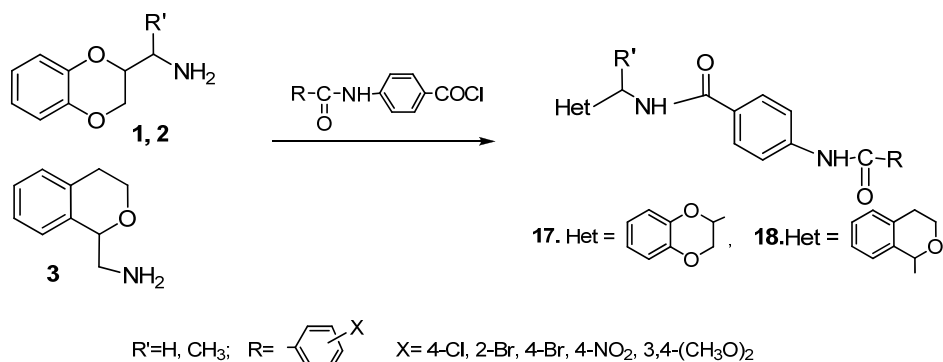
R = H, CH₃; R' = CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅, CH(CH₃)CH₂CH₂C₆H₅, 1,4-бензодиоксан-2-метил, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил, изохроман-1-метил, замещенные арилы.

Взаимодействие замещенных анилинов с амидоэфирами **11** и амидокислотами **14** проходило с очень низкими выходами. Поэтому сначала замещенные анилины ставились во взаимодействие с диэтилоксалатом (или янтарным ангидридом), затем полученный амидоэфир (или амидокислота) действием кислородсодержащих гетерилалкиламинов (**1-3**) переводились в соответствующие диамиды.

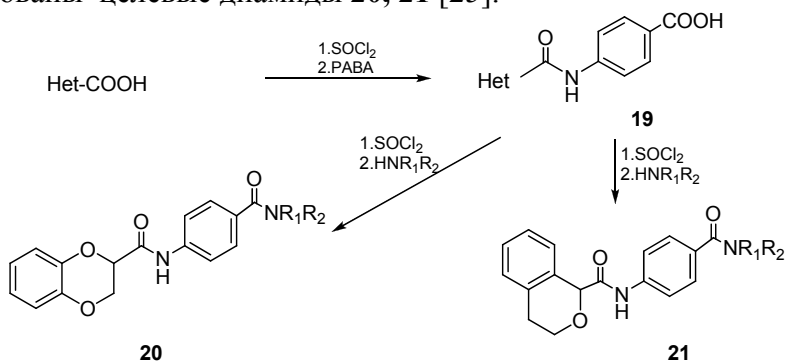
Изучение фармакологических свойств показало, что почти все диамиды обладали анти-гипоксическими свойствами, не уступая по активности известным лекарственным средствам (ноотропил, кавинтон, диазепам). Соединения, сочетающие бензодиоксанный остаток с изохроманильным и толуильным радикалами, проявили выраженную антиаритмическую активность.

Круг целенаправленно синтезируемых диамидных производных 1,4-бензодиоксана и изохромана был нами несколько расширен. В частности, между двумя атомами азота вместо алкильного фрагмента

был введен арильный, при этом наличие в молекуле по сути фармакофорного остатка *p*-аминобензойной кислоты (ПАВА) также могло повлиять на биологические свойства соединений. Эти диамиды были синтезированы как на основе вышеприведенных гетерилалкиламинов, так и на основе 1,4-бензодиоксан-2- и изохроман-1-карбоновых кислот. В первом случае нами были получены 4-ациламино-бензойные кислоты, хлорангидриды которых конденсацией с гетерилалкиламинами **1-3** приводили к диамидам, содержащим 1,4-бензодиоксановое (**17**) и изохромановое (**18**) ядра [24].



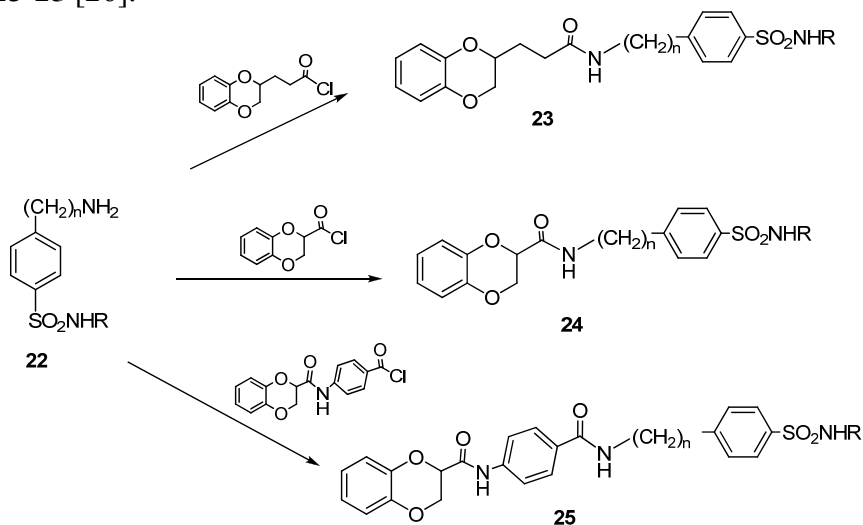
Синтез диамидов на основе карбоновых кислот ряда бензодиоксана и изохромана осуществлен по следующей схеме: сначала были получены их хлорангидриды, затем в присутствии пиридина проведена конденсация с *p*-аминобензойной кислотой. Взаимодействием хлорангидрида полученной амидокислоты **19** с различными аминами синтезированы целевые диамиды **20, 21** [25].



$R_1 = H, R_2 = Bu, 4-EtOCOC_6H_4, C_6H_5C(CH_2)_4CH_2, (CH_2)_3N(CH_2CH_2)_2O, 3-Cl, 4-CH_3-C_6H_3, 2-C_5H_4N, 3,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2CH_2, 1,4-бензодиоксан-2-ил-метил, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этил, изохроман-1-метил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил; NR_1R_2 =$ пиперидинил, морфолинил

Нами также был предпринят синтез трех различных рядов диамидов,

включающих в свою структуру наряду с 1,4-бензодиоксанным ядром фармакофорные фрагменты известных противовоспалительных средств – стрептоцида, норсульфазола, сульфадимезина, сульфацила, а также сходные с ними по структуре группы. Взаимодействием хлорангидридов 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой и 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислот, а также N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксиамида с N-замещенными 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидами **22** получены новые сульфаниламидные производные **23-25** [26].



$n = 0, 2$; $R = \text{H}, 4,6\text{-диметилпиримидин-2-ил}, \text{тиазол-2-ил}, \text{пиримидин-2-ил}, \text{ацетил}, \text{бензоил}.$

Изучение антибактериальной активности показало, что все соединения этого ряда проявили избирательное действие, подавляя рост только грамотрицательных микробов.

Обобщая представленную часть нашей работы, следует отметить, что поиск биологически активных соединений в ряду кислородсодержащих гетероциклов - 1,4-бензодиоксана и изохромана продолжает оставаться весьма актуальным и перспективным.

Литература

1. I. Ivanov, S. Nikolova, D. Alajov, I. Stefanova, P. Zagorchev // *Molecules*, 2011, 16, 7019.
2. Б.Я. Сыропятов, Ю.В. Шкляев, В.А. Глушков, Н.Г. Исмаилов, К.А. Арапов, О.Н. Минова // *Хим.-фарм. ж.*, 2006, № 7, с.18.
3. H. Kubota, T. Watanabe, A. Kakefuda, N. Masuda, K. Wada, K. Ishii, S. Sakamoto, S. Tsukamoto // *Bioorg.Med.Chem.*, 2004, v.12, p.1265.

4. А.А. Агекян, Е.А. Аракелян, Г.А. Паносян, А.Г. Хачатрян, Э.А. Маркарян // ХГС, 2009, № 9, 1338.
5. А.А. Агекян // "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов" под ред. В.Г. Карцева, М., JCSPF, 2014, с.25.
6. А.А. Агекян, Э.А. Маркарян, Г.Г. Мкрян, Г.М. Степанян, Р.В. Пароникян // Вестник медицинского института им.Меграбяна, 2009, т.5, с.90.
7. А.А. Агекян, Г.Г. Мкрян, Э.А. Маркарян // ЖОрХ, 2013, т.49, с. 1651.
8. Э.А. Маркарян, Ж.С. Арустамян, С.В. Аветисян, Р. Э. Маркарян, К.Ж. Маркарян, Т.О. Асатрян, А.В. Григорян // Хим.-фарм.ж., 2006, т.40, № 7, с.16.
9. Э.А. Маркарян, Ж.С. Арустамян, С.В. Аветисян, К.Ж. Маркарян, Т.О. Асатрян // Хим.-фарм.ж., 2000, т.34, №2, с.5.
10. Г.К. Айрапетян, М.Г.Акопян, Ж.С. Арустамян, Э.А. Маркарян // ХГС, 1993, №5, с. 677.
11. Г.К. Айрапетян, М.Г. Акопян, Ж.С. Арустамян, Э.А. Маркарян // "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов" под ред. В.Г. Карцева, М., JCSPF, 2008, с.527.
12. А.С. Авакян, С.О. Вартамян, Э.А. Маркарян // Хим.-фарм. ж., 1988, №8, с. 925
13. Э. А. Маркарян, А. Г. Самодурова // Успехи химии, 1989, т. 58, вып. 5, с. 812.
14. Cumulative List No. 10, WHO, Geneva, 2002.
15. C.S. de Oliveira, V. F. Lira, J. M. Barbosa-Filho, J. G.F.Lorenzo and P. F. de Athayde-Filho // Molekules, 2v.17, p.10192.
16. В. И. Дьяченко, В. В. Семенов // Известия АН, Сер. хим., 2010, № 4, с.851.
17. А.С. Авакян, С.О. Вартамян, А.Б. Саргсян, А.С. Цатинян, О.С. Норавян, Э.А. Ширинян, Э.А. Маркарян // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 372.
18. С.О. Вартамян, А.С. Авакян, А.Б. Саргсян, С.А. Арутюнян, Т.Г. Гукасян, А.С. Цатинян, О.С. Норавян, Э.А. Маркарян // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 297.
19. А.С. Авакян, А.Б. Саркисян, С.О. Вартамян, А.С. Цатинян, Э.А. Ширинян, Т.О. Асатрян, А.В. Григорян, К.Ж. Маркарян, Э.А. Маркарян, А.Г. Хачатрян // Глобус науки, 2009, № 8, с. 47.
20. А.С. Авакян, С.О. Вартамян, А.Б. Саргсян, Э.А. Маркарян, Т.О.Асатрян, О.С. Норавян, А.С. Цатинян // Хим. ж. Армении, 2013, т.66, №3, с. 479.
21. С.О. Вартамян, А.С. Авакян, Э.А. Маркарян, А.Б. Саргсян, А.С.

Цатинян, Э.А. Ширинян // Вестник медицинского института им. Меграбяна, 2006, т. 2, с.16.

22. С.О. Варганян, А.С. Авакян, А.Б. Саркисян, Э.А. Маркарян, С.А. Арутюнян, Э.А. Ширинян, А. Г. Хачатрян // Вестник МАНЭБ, 2005, т.10, № 6, с.198.

23. С.О. Варганян, А.С. Авакян, А.Б. Саргсян, Э.А. Маркарян, Т.О. Асатрян, О.С. Норавян, С.А. Арутюнян, Э.А. Ширинян // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №1, с.111.

24. А.С. Авакян, С.О. Варганян, А.Б. Саргсян, Э.А. Маркарян, А.С. Цатинян, О.С. Норавян, С.А. Арутюнян, Э.А.Ширинян // Хим. ж. Армении, 2011, т.64, №3, с.381.

25. С.О. Варганян, А.Б. Саргсян, А.С. Авакян, Э.А. Маркарян, Т.О. Асатрян // ЖОрХ, 2012, т.48, № 7, с. 976.

26. С.О. Варганян, А.С. Авакян, А.Б. Саргсян, Э.А. Маркарян, Г.М. Степанян, Р.В. Пароникян // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №2-3, с. 270.

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В.А.Мнацаканян, М.И.Ерибекян, В.В.Ананикян, Г.С.Ананикян

Институт тонкой органической химии им.А.Л.Мнджояна
НТЦОФХ НАН РА
E-mail: avika92@mail.ru

1. ФЛАВОНОИДЫ БЕССМЕРТНИКА КРАСНОВАТОГО

Вещество под названием фламин - желтый порошок, который получают из цветков Бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) (рис.1 а). Известно много разновидностей рода Бессмертник (*Helichrysum* L.) семейства Астровых (*Asteraceae*). Бессмертник песчаный произрастает в основном на территории России и Украины, по этой причине фламин производится, в основном, именно в этих регионах[1].



а)



б)

Рис.1 Разновидности бессмертника. а) Бессмертник песчаный (*Helichrysum arenarium*)

б) Бессмертник красноватый (*Helichrysum rubicundum*)

Бессмертник песчаный не зафиксирован во флоре Армении, где есть 6 других видов. Один, из них наиболее распространенный, полиморфный вид - Бессмертник красноватый (*Helichrysum rubicundum* (C. Koch)).[2]

Фламин представляет собой смесь флавоноидных соединений – гликозидов салипурпозид, изосалипурпозид и агликонов: кемпферол, апигенин, нарингенин [3] (рис.2).

“Фламин” - желчегонный препарат. Он используется для лечения болезней печени, желчного пузыря, при хронических холециститах, при воспалении желчных желез. [4]

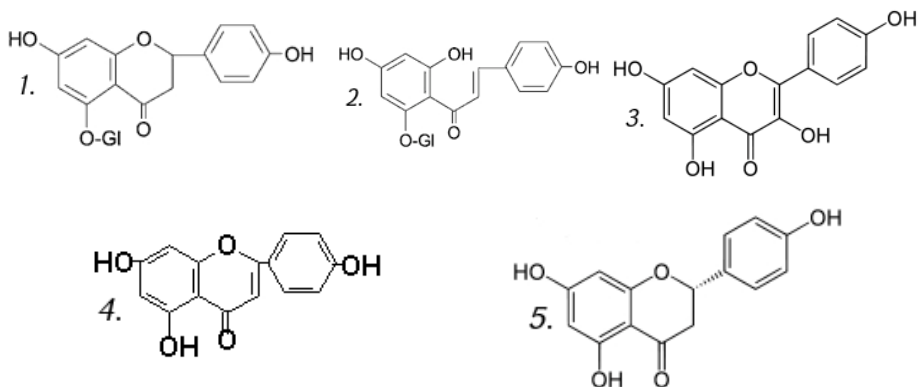


Рис.2. Основные компоненты Фламина:

1. салипурпозид, 2. изосалипурпозид, 3. кемферол, 4. апигенин, 5. нарингенин

Нами был изучен [5] химический состав соцветий Бессмертника красноватого. Измельченные, высушенные соцветия бессмертника были экстрагированы 50% спиртом в аппарате Сокслета, полученный экстракт упаривался до водного раствора, который охлаждался, фильтровался. Полученный фильтрат экстрагировался смесью этилацетат-спирт (9:1), экстракт упаривался досуха. Сравнением его с аптечным препаратом “Фламин” методом тонкослойной хроматографии (ТСХ, рис.3), была показана схожесть флавоноидных составов полученного экстракта (Ф1) и препарата “Фламин”.



Рис3. ТСХ полученного экстракта (Ф1) фракций аптечного препарата “Фламин” изосалипурпозид экстракт)

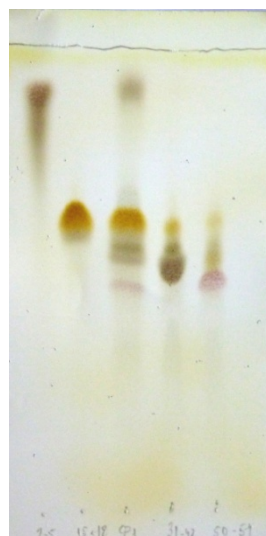


Рис.4. ТСХ полученных (2-5)- апигенин (15-18- Ф1- полученный экстракт)

Экстракт Ф1 подвергли разделению на фракции колоночной хроматографией на силикагелевой колонке. Элюированием смесью этил-

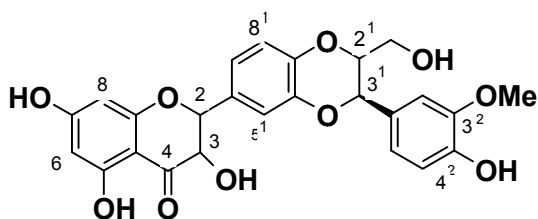
ацетат - метанол в разных соотношениях, с последующей перекристаллизацией полученных фракций были выделены два из главных компонентов Фламина - изосалипурпозид и апигенин, структуры которых подтверждены методами ТСХ (рис.4) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

2. ФЛАВОЛИГНАНЫ РАСТОРОПШИ АРЦАХА

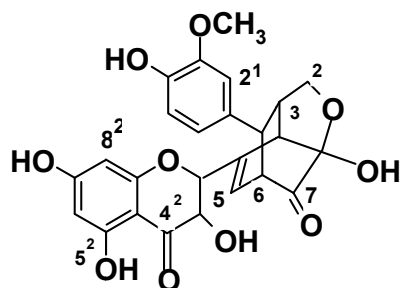
Более 50-и лет в качестве эффективных гепатопротекторных лечебных средств в медицинской практике разных стран используются препараты, созданные на основе «силимарина» - смеси флаволигнанных соединений, выделяемой из плодов расторопши пятнистой [*Sylibum marianum* (L.) Gaertn.] [5 – 7], принадлежащей семейству Астровых (Asteraceae). Растение это (рис.5 - дикорастущий во многих странах двулетник, покрытый мелкими, острыми колючками, легко поддающийся выращиванию на плантациях [8] и характеризующийся наличием белоцветковой и лиловоцветковой разновидностей [9]. У лиловоцветковой расторопши обнаружены разные хеморасы [10,11]. На территории Республики Армения растение встречается редко (в основном, в окрестностях Иджевана) [12], но в Арцахе, как это было показано ресурсной оценкой [13], распространена его лиловоцветковая разновидность. Отличие хеморас расторопши друг от друга проявляется, в основном, разным количественным соотношением в «силимарине» двух из шести его главных компонентов – флаволигнанов силибин (1) и силидианин (2). Соответственно, различают силибиновую расу (с содержанием по количеству в «силимарине» силибина и силидианина в соотношении порядка 17:1) и силидианиновую расу (с подобным соотношением в пределах 0,64:1), как это было показано анализом «силимаринов», выделенных из семян разных образцов расторопши, выращенных в одиннадцати ботанических садах Европы [10,15]. При изучении «силимарина» методом препаративной ВЭЖХ [16] было также доказано, что силибин (1) является смесью четырех стереоизомеров (по C-2, C-3, C-2¹, C-3¹) : силибинов А, Б и изосилибинов А, Б. Эти обстоятельства обуславливают актуальность изучения состава флаволигнанных фракций расторопши из химически малоисследованных ареалов произрастания с целью выяснения, в первую очередь, хеморасы, а также подбора, в дальнейшем, методов стандартизации препаратов, получаемых на ее основе.

Задачей данной работы являлось определение хеморасы дикорастущей в Арцахе лиловоцветковой расторопши пятнистой. В качестве исходного материала использовали семена, полученные вылушиванием созревших цветочных корзинок лиловоцветковой

расторопши, собранных в сентябре 2013 года в окрестности села Ннги.



(1)



(2)



Рис.5

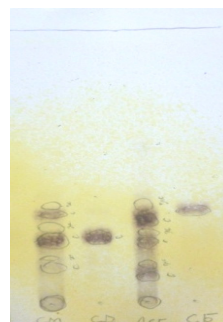


Рис.6

Измельченные семена расторопши (480 г) обезжирили экстракцией гексаном (три раза по 0,7 л) и после отделения экстракта выдержанные 0,3-0,5 сантиметровым слоем вытяжном шкафе несколько часов, затем пятикратно экстрагировали 80%-ным этанолом, (2 часа, по 0,5 л) при перемешивании и нагревании с обратным холодильником (до 50 – 60°C). Соединенные этанольные вытяжки фильтровали, сгустили вакуум-ротаторным испарителем до 0,5 л и при перемешивании разбавили 2 л 0,05%-ного водного раствора HCl. Выпавший хлопьевидный осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой (до нейтральной реакции фильтрата) и высушили вакуум – сушкой при 50-60°C. Получили 13,87 г (2,89%) желтовато-белого порошка силимарина. Сравнительной ТСХ (рис.6: 1-силимарин, 2-ианин, 3-Легалон, 4-силибин) была выявлена схожесть хроматограмм полученной флаволигнановой вытяжки и образца препарата Легалон [11], содержащего «силимарин». Затем, колоночной хроматографией (КХ) флаволигнановой вытяжки на силикагеле, выделили силибинсодержащую (2,9 г) и силидианин-содержащую (3,3 г) фракции, а из последних, обработкой растворителями отделили в чистом состоянии силибин (0,431 г) и силидианин

(0,98 г). Об идентичности выделенных флаволигнанов с силибином и силидианином свидетельствовали характеристики их спектров ЯМР, совпадающие с описанными [9,15,]. Сравнение количеств выделенных флаволигнанов показало, что в семенах лиловоцветковой расторопши из Арцаха главным по количеству компонентом флаволигнановой смеси является силидианин (соотношение силибиновой фракции к силидианиновой составило 0,88:1), а соотношение выделенных флаволигнанов – 0,44:1,0. Полученные данные указывают на принадлежность изученной нами расторопши пятнистой к силидианиновой хеморасе [17].

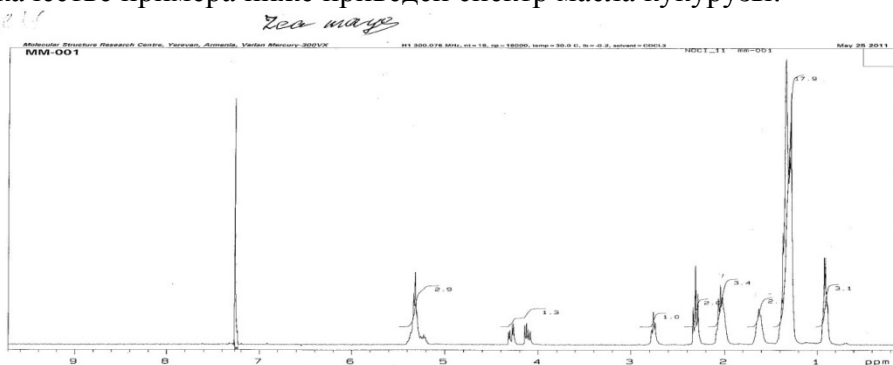
3. ИЗУЧЕНИЕ ¹H-ЯМР- СПЕКТРОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЖИРНЫХ МАСЕДЛЯ ИХ ВОЗМОЖНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕСТЕ «ПОДЛИННОСТЬ»

Как известно, природные жирные масла и, в частности, растительные жиры представляют собой сложные смеси триглицеридов насыщенных и ненасыщенных кислот (в основном C₁₆ и C₁₈-групп), а также содержащихся в сырье минорных липофильных веществ – свободных жирных кислот, жирорастворимых витаминов, терпеноидов. Для характеристики жирных масел в нормативную документацию включают показатели кислотного, эфирного, йодного чисел, показатели преломления, плотности, данные по определению (методом ВЭЖХ) качественного и количественного состава жирных кислот, образующихся при щелочном гидролизе.

По нашему мнению, ¹H-ЯМР- спектральные данные также могут играть существенную роль для характеристики и определения подлинности жирных масел [18]. Нами проведены работы по выделению, хроматографическому и ¹H-ЯМР - спектральному анализу жирных масел семян растений. Данные ¹H-ЯМР – спектров полученных масел, согласно [19], были сгруппированы по общим для всех жирных масел областям спектра следующим образом:

Области обнаруженных сигналов ¹ H в м.д. и их характеристика							
0,85-1,05	1,22-1,40	1,58-1,70	1,98-2,20	2,28-2,37	2,70-2,82	4,08-4,35	5,20-5,30
-CH ₃	(CH ₂) _n	-CH ₂ -CH ₂ -COO				-CH ₂ -Глицерина	CH-глицерина и (=)-

В качестве примера ниже приведен спектр масла кукурузы:



^1H -ЯМР-спектры всех изученных нами масел содержат сигналы в указанных областях и похожи друг на друга, то есть общая картина спектров одинакова и характерна для растительных масел. Однако, не менее информативной и диагностичной, для сравнительной характеристики разных масел, являются величины интегральной интенсивности сигналов в указанных областях, отражающие количественные соотношения насыщенных и ненасыщенных кислот (связанных в триглицеридах и свободных). В таблице 1 приведены ^1H -ЯМР - спектры некоторых масел, выделенных нами из семян растений. Интегральные интенсивности групп сигналов пересчитаны в двух вариантах: в верхних строках для каждого масла даны результаты перерасчета интенсивностей, принимая суммарную интенсивность сигналов в области 4,08 – 4,35 м.д. равной интенсивности 4 Н (от двух CH_2 -групп глицеринового фрагмента), а в нижних строках – приняв, также условно, суммарную интенсивность сигналов в области 0,85 – 1,05 м.д. равной интенсивности 9Н (в качестве интенсивности от трех CH_3 - групп триглицеридов).

Учитывая то обстоятельство, что главную часть растительных жирных масел (95-98%) составляют триглицериды жирных кислот и лишь небольшую (2-5%) -смесь свободных жирных кислот, фитостеринов, витаминов, фосфолипидов и других липидов, результаты представленного выше пересчета интегральной интенсивности сигналов ^1H -ЯМР – спектров, по нашему мнению, имеют диагностическое значение: позволяют быстро судить о кислотной части масла, его характере. Так, например, рассмотрение приведенных в таблице данных спектра кукурузного масла показывает, что на одну триглицеридную молекулу приходится 7,9 Н – сигналов ненасыщенной двойной связи, 1,55 CH_2 -групп, связанных с обеих сторон с ненасыщенными углеродными атомами, 5,7 цис- CH_2 -групп при двойных связях, 27,5 CH_2 -групп, далеких от ненасыщенных связей, 3,2 CH_2 -групп и 3,05 CH_2 -групп, расположенных, соответственно, в бета- и альфа- положениях к

карбокисильной группе. Эти данные можно интерпретировать следующим образом: это жирное масло, возможно, содержит около 5,3% свободных кислот $[(9,5-9)100\% : 9,5=5,3\%]$, на 3 кислотные части триглицерида приходится 7,9 водородных атомов, 78,5% которых характерны для линолевой кислоты, остальные 21,5% - олефиновой кислоты; линоленовая кислота или ее остаток практически в масле отсутствуют: в интервале 0,85-1,05 м.д. не обнаруживается характерный для омега-3 кислот триплет метильной группы (при 0,95-1,05 м.д.). Эта интерпретация согласуется с описанными характеристиками состава кукурузного масла [20].

Жирные масла получали из сухих измельченных семян четырехкратным экстрагированием дихлорметаном при комнатной температуре, фильтрованием объединенного экстракта, отгонкой дихлорметана и полным удалением из остатка следов дихлорметана. Спектры ^1H -ЯМР масел снимали в Центре исследования структур молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА (в лаборатории ЯМР – спектроскопии, под руководством зав.лаб., к.х.н. Г.А.Панояна) на приборе “Mercury-300 Varian NMR Spectrometer” с частотой 300 МГц, в растворе CDCl_3 .

4. МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТАНОЛА – БИОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНОГО РАСТВОРИТЕЛЯ.

“Облепиховое масло”, широко известное и применяемое в медицине и косметологии, представляет собой 70-75 % - ный раствор жирного масла плодов облепихи крушиновидной в другом растительном (обычно подсолнечном) масле. Под концентратом облепихового масла подразумевается масло собственно облепихи без примеси других жирных масел. “Облепиховое масло” получают растворением концентрата масла облепихи, или экстракцией высушенного (или сырого, отжатого) жома плодов облепихи подсолнечным маслом, при этом выход собственно облепихового масла, от количества содержащегося в плодах, составляет 80-85%, а каротиноидов 78-88% [21], что, по некоторым представлениям, снижает ценность и лечебные свойства получаемого масла [22]. Концентрат облепихового масла получают также из освобожденного от семян жома плодов экстракцией дихлорметаном, с последующей отгонкой растворителя. В этом случае выход масла достигает 95%, а каротиноидов – до 96% [21]. Для экстракции были предложены также гексан, петролейный эфир [23], дихлорэтан [24] и другие органические растворители. Несмотря на

Таблица 1.



Спектр ^1H -ЯМР жирных масел семян некоторых растений

Положение групп сигналов в спектрах ^1H -ЯМР и их относительная интенсивность										
Растение	0,85-1,05 м.д.	1,22-1,40 м.д.	1,58-1,70 м.д.	1,98-2,20 м.д.	2,28-2,37 м.д.	2,70-2,82 м.д.	4,08-4,35	5,20-5,40 м.д.		
1 Арбуз Citrus lanatus	9,1 9,0	54,1 53,4	10,3 10,1	10,5 10,3	6,7 6,4	2,7 3,8	4,0 6,3	9,5 9,4		
2 Амарант, Amaranthus	10,7 9,0	61,3 51,3	12,9 10,8	12,0 10,1	6,7 5,6	2,7 2,3	4,0 3,3	8,8 7,5		
3 Виноград, Vi- tis vinifera	13,8 9,0	78,2 51,3	11,0 7,2	17,4 10,1	10,0 6,5	6,4 4,2	4,0 2,6	15, 9,8		
4 Облепиха, Hi- pph. rhamn.	12,6* 9,0	56,2 62,1	9,0 9,6	12,6 13,5	7,8 8,3	6,6 7,1	4,0 4,3	12,8 13,7		
5 Дыня, Cucumis melo	9,0 9,0	50,6 50,4	7,8 7,8	9,4 9,9	6,2 8,0	4,0 3,9	4,0 3,9	9,6 9,6		
6 Тыква, Cucurbita pepo	9,2 9,0	54,2 53,7	7,0 7,0	10,6 10,1	6,4 6,1	4,0 3,5	4,0 4,0	9,6 9,5		
7 Кориандр, Coriandr. sativ.	10,0 9,0	64,3 58,5	8,0 7,2	12,7 11,4	3,7 6,0	6,6 0,9	4,0 3,6	8,0 8,0		
8 Перец, крас. сладк. Capsi- cum annuum	9,4 9,0	52,4 49,7	8,6 8,2	10,8 10,3	6,4 6,1	4,4 4,2	4,0 3,8	10 9,5		

Продолжение табл.1

9	Расторопша, <i>Silybum ma- gicum</i>	8,57 9,0	52,9 55,5	6,3 6,6	5,23 5,5	6,5 6,8	1,1 1,1	4,0 4,2	5,0 5,2
10 **	Подсолнечник <i>Helianthus annuus</i>	9,2 9,0	51,4 50,4	6,4 6,3	10,8 10,6	6,2 6,2	4,0 3,9	4,0 3,9	10,2 10,0
11	Конопля <i>Cannabis sativa</i>	8,7* 9,0	44,9 58,8	6,3 8,25	10,8 14,3	6,0 7,9	5,7 7,5	4,0 5,2	12,0 / 12,6
12	Кедр, <i>Pinus sibirica</i>	9,2 9,0	45,5 43,8	6,8 6,6	10,8 13,5	6,0 6,0	4,0 3,9	4,0 3,9	12,3 11,1
13	Мелисса <i>Melissa officin.</i>	9,1* 9,0	35,5 35,3	6,5 6,6	10,8 10,5	5,9 5,8	8,2 8,1	4,0 3,9	14,1 13,9
14	Бамия, <i>Hibiscus esculentus</i>	8,6 9,0	54,3 57,0	6,9 7,2	6,6 6,9	5,7 6,0	2,3 2,4	4,0 4,2	6,0 6,3
15	Лен, <i>Linum usitatissimum</i>	8,7* 9,0	40,9 42,3	6,3 6,5	10,7 11,0	6,0 6,2	6,67 6,9	4,0 4,1	12,3 12,8
16 **	Маслина, <i>Olea</i>	8,6 9,0	59,1 62,1	6,3 6,6	10,0 10,5	5,7 6,0	0,6 0,6	4,0 4,2	6,3 6,4
17	Лимон, <i>Citrus</i>	8,9* 9,0	55,6 55,8	10,7 10,8	8,6 5,7	6,1 6,18	2,7 2,79	4,0 4,32	7,6 7,74
18 **	Кукуруза, <i>Zea mays</i>	9,5 9,0	55,0 52,5	6,4 6,2	10,4 10,0	6,1 5,9	3,1 4,8	4,0 3,9	8,9 8,6

Продолжение табл.1

19	Орех грец., <i>Juglans regia</i>	9,3* 9,0	48,6 47,4	6,7 6,6	11,3 11,1	6,3 6,0	5,0 4,8	4,0 3,9	11,1 10,8
20	Арахис, <i>Arachis hypogaea</i>	9,2 9,0	80,6 60,6	6,5 6,3	9,8 9,6	6,5 6,3	2,2 2,1	4,0 3,9	7,7 7,5
21	Какао, <i>Theobroma cacao</i>	9,0 9,0	72,2 72,2	6,4 6,3	4,6 4,5	6,2 6,2	Ñё. Сл.	4,0 3,8	3,2 3,8
Отнесение сигналов		-CH ₃	(CH ₂)-	β-CH ₂ -	 CH ₂ CH ₃	α-CH ₂ -		2ÑH ₂ - глицерин	(=) и СН- глицерина

*-обнаружен сигнал СН₃ омега-3-кислоты; **-покупные масла

то, что экстракция органическими растворителями обеспечивает более высокий выход собственно масла и каротиноидов, этот метод является экологически не чистым, т.к. не обеспечивает полного удаления следов растворителей [25].

Для получения “Облепихового масла” и концентрата облепихового масла был предложен ряд методов, оптимизирующих определенные фазы технологической схемы и улучшающих выход. Однако, эти методы требуют использование дорогостоящего оборудования (например, мощных центрифуг или аппаратов для экстракции сжиженным CO₂, работающих под высоким давлением и т.д.) или больших рабочих площадей.

Нашей задачей было: разработать метод, который дал бы возможность получать с высокими выходами экологически чистый концентрат масла из плодов облепихи, использованием доступного оборудования, с целью дальнейшей организации производства на основе сырья республики. Для разрешения этой задачи нами выбран экстракционный метод, а в качестве экстрагирующего растворителя – этанол, в пищевом и фармацевтическом аспекте безвредный растворитель.

Метод получения масляного концентрата состоит из следующих стадий:

А – получение жома плодов, его сушка, грубое измельчение, отделение семян,

Б – экстракция измельченного жома 96%-ным кипящим этанолом,

В – частичное упаривание этанольного экстракта до разделения жидких фаз,

Г- отделение масляного слоя, фильтрование, упаривание – удаление этанола.

Как показали пробные опыты, выход масляного концентрата вышеописанным методом идентичен выходу, полученному методом экстракции дихлорметаном.

1. Получение концентрата масла плодов облепихи экстракцией дихлорметаном.

800 г Свежих плодов облепихи сушили 4 часа при 60°C, затем 7 дней при 22-27°C в проветриваемом помещении до постоянного веса. Получили 185 г (23,1%) подсушенных плодов, которые грубо измельчили и экстрагировали дихлорметаном исчерпывающе (до получения последних бесцветных экстрактов). Объединенный экстракт упарили до постоянного веса оставшегося масляного остатка. Получили 22 г (или 2,75%, считая на массу исходного свежего сырья).

2.Получение концентрата масла плодов облепихи экстракцией этанолом.

1670 г Свежих плодов облепихи пропустили через ручную соковыжималку. Полученную массу поместили в мешок из многослойной марли, отделили сок, а мезгу плодов подвергли сушке при 22-27°C в проветриваемом помещении в течение 3-х дней. Получили 290 г (17,36%) подсушенного жома, который грубо измельчили, экстрагировали 500 мл кипящего 96%-ного этанола. Этанольный раствор отделили, сырье еще 3 раза экстрагировали этанолом. Объединенные этанольные растворы фильтровали, упарили в вакууме до четкого разделения этанольного и масляного слоев. Масляный слой дважды промыли горячим (60°C) этанолом, отделили и роторным испарителем удалили из него остатки этанола. Получили 44 г (2,63% от свежего сырья) масляного концентрата.

Литература

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. -М., 1976, 205 с.
2. Золотницкая С.Я. Лекарственные ресурсы флоры Армении., Ереван изд. АН Арм. ССР, 1965 , т.2, 372 с.
3. Патент РФ номер: 2071341. Способ получения фламина, Заболотный В.А., Емельянова В.И., Супрун О.В., Бренина Е.А., Зубченко Т.Н., Комиссаренко Е.П. Опубликовано. 10.01. 1997
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд.15, -М: Новая Волна, 2007, 1206 с.
5. Անանիկյան Հ.Ս., Հովհաննիսյան Գ.Պ., Մնացականյան Վ.Հ: Անրառաւ կարմրավունը որպէս ֆլամինի հնարավոր հումք: Հայաստանի Պետական Ճարտարագիտական Համալսարանի «Լրարէր» գիտական հոդվածների ժողովածու, մաս II, էջ 663-669, 2013թ.:
6. World Health Organization. “Who monographs on selected medical plants”, Geneva, 2002, v.2,
7. . Куркин В.А. Хим-фарм.ж., 2003, т.37, №.4, с.27.
8. Самородин А.В. Автореферат дисс.канд. с/х Саратов, 2006, 164 с.
9. Szilagi I., Tetenyi P., Antus S., Seligmann O., Chan V.M., Seitz M., Wagner H. Planta med., 1981, v.43, p. 1217
10. Курченко В.П., Щекотихина А.С., Стасевич О.В., Спиридович Е.В. Труды Белорусского государственного университета. 2010, т.5, часть 2, с. 139.

11. Середа А.В., Середа Л.А., Билык В.В. “Состав флаволигнанов коллекционных образцов расторопши” в матер. докл. Междунар. симпоз. “Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты”, РАН, Москва, 2012, с.154.
12. “Флора Армении”, т.9, Comranulaceae, Asteraceae, под ред. А.Л. Тахтаджяна. Koeltz Scientific Books, 1995, 515 с
13. Шакарян А.К., Ревазова Л.В., Мнацаканян В.А. Ж.”Глобус Науки”, 2006, т.6, с.58.
14. Чубарова А.С., Капустин М.А., Спиридович Е.В., Курченко В.П. Вестник фармации, 2012, №.4, с.28.
15. Lee David Y.-W., Liu Yanze. J.Nat.Prod. 2003, Vol.66, №.9, p.1171.
16. Сокольская Т.А. Хим-фарм.ж.,2000, т.34, №.9, с.27.19
17. Ананикян Г.С., Саргисян С.А., Мнацаканян В.А..’Силимарин” расторопши из Арцаха. IV научная конференция Армянского химического общества (с международным участием). “ Достижения и Проблемы” 7-11 октября 2014г., Ереван-Ванадзор. Материалы конференции , Ер. Армянская ассоциация,. 2014, с.155.
18. Мнацаканян В.А, Ерибекян М.И. Ананикян , В.В. ¹H-ЯМР-спектры растительных жирных масел и возможность их использования для теста подлинности “ФАРМА”, 2012, № 5, 48-50.
19. “Общая органическая химия” под ред.М.Кочеткова, М., “Химия”, 1986, т.11, стр.34.
20. Интернет, Google: Масло кукурузы (Примерное соотношение жирных кислот, входящих в состав кукурузного масла: - Линолевая - 40-56 %; - Олеиновая - 30-49 %; - Пальмитиновая - 8-11 %; - Стеариновая 2,5-4,5 %; - Миристиновая - 0,1-1,7 %).
21. Муравьев И.А. технология лекарств, М., “Медицина” 1980,т.1, с.220-224.
22. Михеев С.Г., Михеев А.Г. Патент РФ 2144061 (1995)
23. Миронов Ж.А. и др. Хим-фарм.ж.1980,74, 14(8)
24. Монава И.И. и др. Ас.СССР,1275032(1986)
25. Новиков П.И., Карташов И.В.. патент РФ 2172335(1999)

ПЕРЕГРУППИРОВКА СТИВЕНСА - ПУТЬ К ВЫСОКООНАСЫЩЕННЫМ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ.

М.О.Манукян, К.С.Барсегян, А.Х.Гюльназарян,Т.А.Саакян

Институт органической химии НТЦ ОФХ НАН РА,

e-mail; ara.gyulnazaryan@gmail.com

Большинство органических соединений под воздействием щелочных агентов претерпевают внутримолекулярные перегруппировки, в зависимости от условий реакций, приводя к различным структурным превращениям исходных веществ. Исследование этих перегруппировок, несомненно, имеет важное как практическое, так и теоретическое значение, так как очень часто они лежат в основе синтеза практически важных функционально замещенных соединений.

В числе указанных перегруппировок важное значение имеют перегруппировки Стивенса и Соммеле четвертичных аммониевых соединений, протекающих под воздействие оснований. [1,2]. В результате отрыва наиболее протоноподвижного атома водорода от аммониевой соли образуются илиды, перегруппировка которых приводит к третичным аминам. Перегруппировка Стивенса дает также возможность получения органических соединений разных классов, в частности, аминокетонов, нитрилов, аминоэфиров, ненасыщенных третичных аминов и диаминов, производных циклопентенона, фурана, пиррола, цикогексена и др., синтеза которых другими методами недоступны. Преимуществом реакции является доступность исходной аммониевой соли, а также мягкие условия проведения реакции.

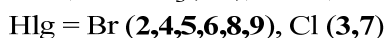
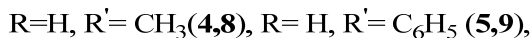
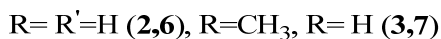
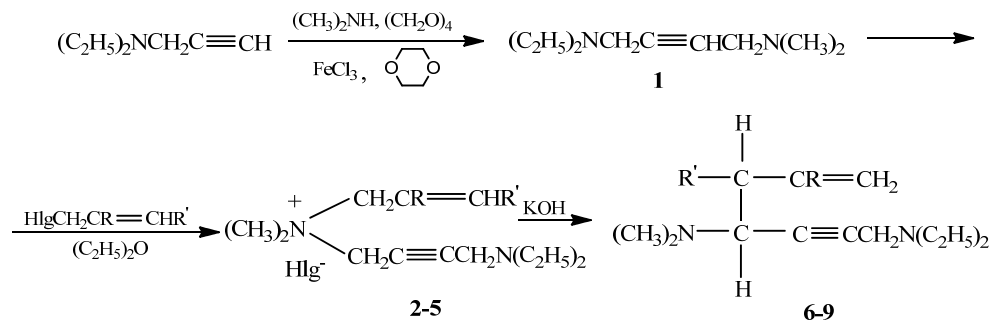
Названные перегруппировки были всесторонне и тщательно изучены, при этом были найдены новые основные агенты и новые разновидности перегруппировок в ИОХ НАН РА доктором химических наук С.Т.Кочаряном с сотр. [3-6].

В настоящем обзоре обобщены данные исследований по синтезу высоконепредельных аминов и их производных, а также гетероциклических соединений перегруппировкой Стивенса, проводимых в последние пять лет в лаборатории азоторганических соединений ИОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

Известно, что аммониевые соли, содержащие группы аллильного и пропаргильного типа, под действием основных агентов, в основном, подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих аминов [7-11].

С целью получения непредельных смешанных диаминов была изучена перегруппировка Стивенса аммониевых солей, сочетающих 4-диэтиламинобутин-2-ильную и аллильного типа группы. Исходные аммониевые соли **2-5** синтезированы согласно нижеприведенной схеме, взаимодействием 1-диметиламино-4-диэтиламинобутина-2 (**1**) с 2-алкенилгалогенидами в мольном соотношении 3:1 в абсолютном эфире.

Перегруппировка Стивенса полученных солей **2-5** осуществлена под действием порошкообразного гидроксида калия в абсолютном бензоле.



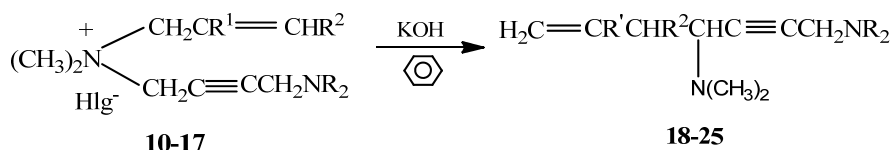
Установлено, что в указанных условиях соли **2-5** подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих диаминов **6-9**. Согласно данным спектров ЯМР ^1H , соединения **7,8**, из-за наличия в молекуле двух асимметрических центров, существуют в виде двух диастереоизомеров в процентном соотношении 25:75 и 10:90 соответственно. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, а индивидуальность проверена методом ГЖХ и ТСХ. [12]

Ранее было также установлено, что в случае аналогичных солей, содержащих в качестве принимающей 4-аллилокси(фенилокси)бут-2-инильную группу, перегруппировка Стивенса сопровождается реакцией 1,4-отщепления, приводя к образованию ненасыщенных аминоэфиров [13], как уже отмечалось выше, перегруппировка Стивенса четвертичных аммониевых солей, сочетающих 4-диэтиламинобут-2-инильную и аллильного типа группы, приводит к смешанным непредельным диаминам [12].

В продолжение этих исследований синтезированы диметиламониевые соли **10-17**, содержащие наряду с аллильного типа группой 4-пиперидино- (морфолино)бут-2-инильную группу. Исходные 1-диметиламино-4-пиперидино(морфолино)-бут-2-ины синтезированы соглас-

но реакции Манниха [14]. Взаимодействие последних с 2-алкенилгалогенидами приводит соответствующим аммониевым солям **10-17**. Следует отметить, что целевые моно-аммониевые соли **10-13** получены при мольном соотношения диамин-галогенид 3:1, а в случае солей **14-17** — 5:1, в абсолютном эфире [15].

В качестве основного агента для перегруппировки Стивенса полученных солей **10-17** использован порошкообразный гидроксид калия в абсолютном бензоле.



$\text{R}_2\text{N}=\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{Br}$ (**10, 18**); $\text{R}_2\text{N}=\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{Cl}$ (**11, 19**);
 $\text{R}_2\text{N}=\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{Br}$ (**12, 20**); $\text{R}_2\text{N}=\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X}=\text{Br}$ (**13, 21**);
 $\text{R}_2\text{N}=(\text{CH}_2)_5\text{N}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{Br}$ (**14, 22**); $\text{R}_2\text{N}=(\text{CH}_2)_5\text{N}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{Cl}$ (**15, 23**);
 $\text{R}_2\text{N}=(\text{CH}_2)_5\text{N}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{Br}$ (**16, 24**); $\text{R}_2\text{N}=(\text{CH}_2)_5\text{N}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X}=\text{Br}$ (**17, 25**)

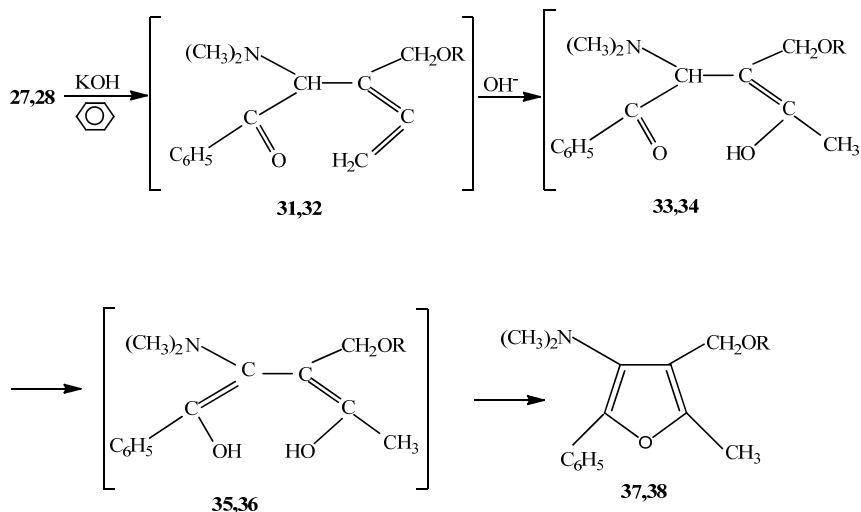
Установлено, что в указанных условиях соли **10-17** подвергаются исключительно 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих диаминов **18-25**. Из-за наличия в молекулах аминов **20, 21, 24, 25** двух асимметричных атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H этих соединений имеется двойной набор сигналов, соответствующий двум диастереоизомерам в соотношении 25:75 (**20, 24**) и 10:90 (**22, 26**) соответственно. Соединения **21, 25** при перегонке разлагаются, поэтому их очистку проводили методом колоночного хроматографирования на носителе силикагель L40/100. В качестве элюента использовали смесь растворителей гексан-ацетон в соотношении 9:1.

И в этом случае строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектров, а индивидуальность проверена методом ГЖХ и ТСХ.

С учетом наличия выраженной антимикробной активности у четвертичных аммониевых солей, содержащих группы аллильного и пропаргильного типа [16] изучена антимикробная активность синтезированных аммониевых солей **10-17** в отношении грамположительных (*St. aureus* 209p, 1) и грамотрицательных (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6856, *E. Coli* 0-55) микроорганизмов.

Антибактериальную активность соединений изучали методами "диффузии в агаре" и двукратных серийных разведений согласно общепринятым методикам [17, 18]. Исследования антибактериальной активности соединений показали, что соединения **10, 12, 14, 16**, содер-

Для осуществления перегруппировки Стивенса указанных солей в качестве основного агента использован порошкообразный гидроксид калия в абсолютном бензоле.



Согласно приведенной схеме аммониевые соли (27,28) в условиях реакции подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса, образуя аминокетоны алленового строения (31,32). В дальнейшем вместо ожидаемой аллен-диеновой изомеризации в условиях реакции происходит присоединение гидроксид аниона по *sp*-гибридизированному атому углерода алленовой группировки, приводя к аминокетону (33,34). Далее, по всей вероятности, кетогруппа переходит в енольную форму (35,36) с образованием энергетически более выгодной сопряженной системы двойных связей с фенильной группой и в результате отщепления воды образуются производные фурана (37,38).

Перегруппировка аммониевых солей (29,30), содержащих ацетонильную группу, в выбранных условиях сопровождается как осмолением, так и образованием смеси продуктов.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C, Масс и ИК спектров, а чистота проверена методом ТСХ. Для подтверждения строения были использованы и эксперименты DEPT и NOESY. Необходимо отметить, что производные фурана образуются и при стивенсовской перегруппировке аммониевых солей, содержащих наряду с фенацильной бутильную группу с третичной амино группой в 4-ом положении (43-46). Стивенсовская перегруппировка указанных солей осуществлена под воздействием порошкообразного

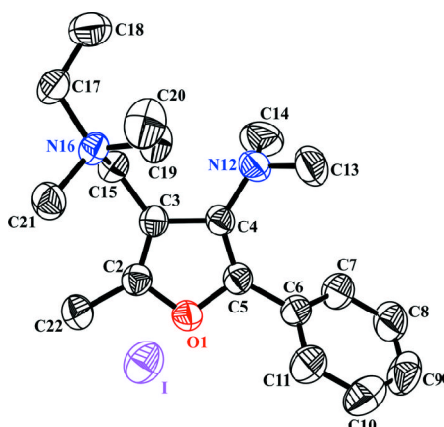


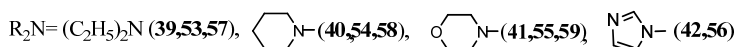
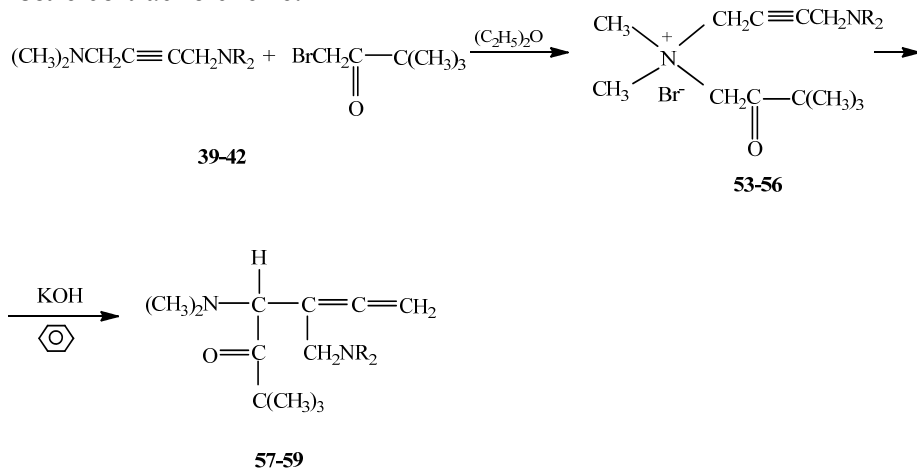
Рис. 1. Строение молекулы (50).

Согласно литературным данным алленовые соли, содержащие наряду с 3,3-диметилбутанон-2-ильной группой пропин-2-ильную, бутин-2-ильную и 3-фенилпропин-2-ильную группы, под действием основных агентов подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием алленовых аминокетонов [29].

В случае солей, содержащих вместо метильных этильные, пропильные или бутильные группы, получают продукты как 3,2-, так и 1,2-перегруппировки Стивенса. В результате гидридного переноса часть продукта 3,2-перегруппировки превращается в гидрированные продукты, а остальная часть сохраняет свое алленовое строение [30].

С целью получения новых алленовых алифатических и гетероциклических диаминов, имеющих большое препаративное значение, синтезированы аммониевые соли, содержащие 3,3-диметилбутанон-2-ильную и 4-аминобутин-2-ильную группы, исходя из вышеуказанных аминов **39-42** и реакцией с бромпинаколином в абсолютном эфире при мольном соотношении реагентов (1:1-5:1).

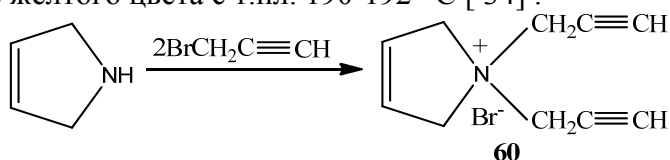
Перегруппировка Стивенса синтезированных солей осуществлена под действием порошкообразного гидроксида калия в абсолютном бензоле согласно схеме:



Согласно полученным результатам в указанных условиях протекает

исключительно 3,2-перегруппировка Стивенса с образованием соответствующих диаминов **57-59** алленового строения. В случае соли **56** получается трудноразделимая смесь продуктов.

Образование аминов, содержащих алленовую группировку было отмечено также в случае стивенсовской перегруппировки 1,1-ди(проп-2-ин-1-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-иум бромида (**60**). Надо отметить, что четвертичные аммониевые соединения с гетероциклической аммониевой группой представляют интерес как в качестве потенциальных биоактивных соединений, так и в качестве исходных в синтезе гетероциклических непределных аминов. В этом аспекте, в продолжение исследований по синтезу и превращениям указанных соединений [32,33] синтезировано соединение **60** в виде игольчатых кристаллов желтого цвета с т.пл. 190-192 °С [34] .



В литературе отсутствуют данные о рентгеноструктурном анализе аммониевых солей, содержащих незамещенный в кольце пирролиниевый фрагмент. С целью установления структуры соединения (**60**) был осуществлен его рентгеноструктурный анализ.

Структура молекулы (**60**) представлена на рисунке 2. В кристаллической решетке связь между молекулами обеспечивается электростатическими взаимодействиями между четвертичными атомами азота и ионами брома. В трехмерной упаковке каждый ион брома координирован с четырьмя атомами азота по типу тетраэдра. При этом соседние тетраэдры имея общее ребро образуют колонки в направлении [1 0 0] (рис. 3а). Эти колонки в плоскости (1 0 0) шахматобразно связаны между собой общими вершинами (рис. 3б).

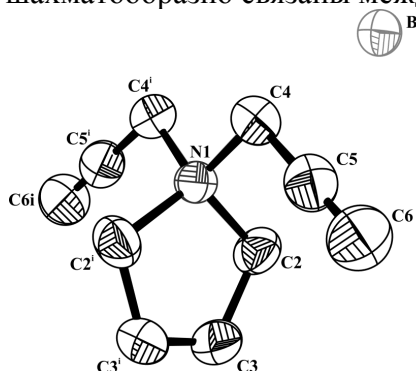


Рис. 2. Строение молекулы (**60**). Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью, код симметрии: (i)x; 0.5-y; 0.5-z.

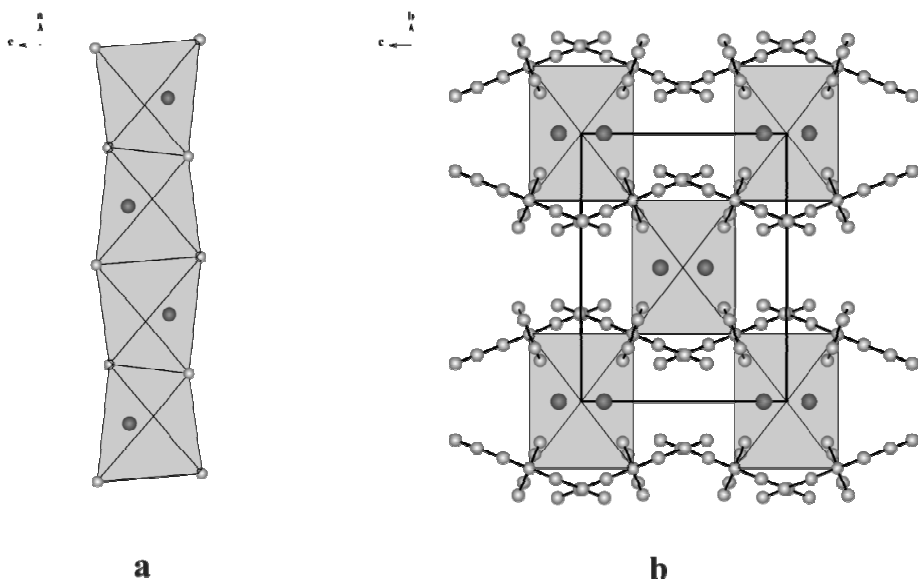
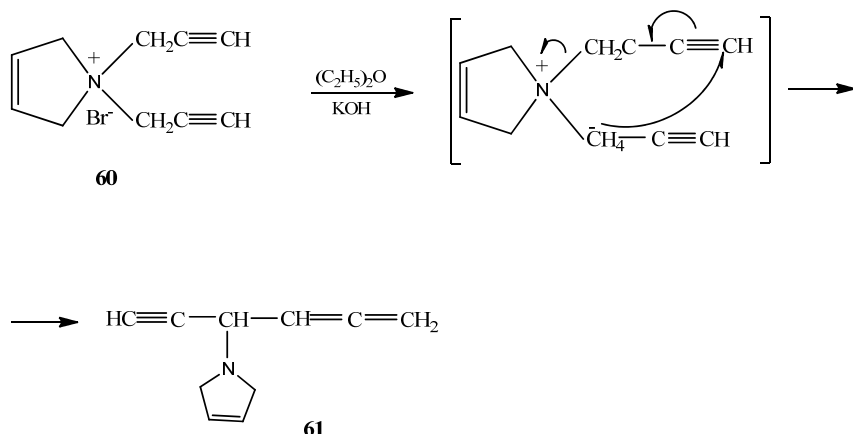


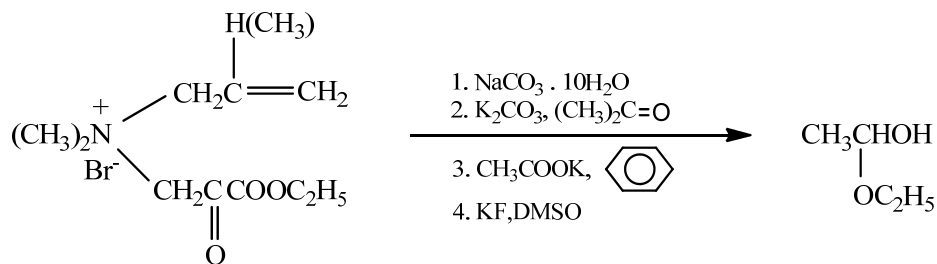
Рис. 3. (а) Вид колонки образованной из тетраэдров, (b) шахматобразная упаковка колонок в плоскости (1 0 0).

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1002749.

Как было отмечено выше, перегруппировка Стивенса, характерная для аммониевых солей – это возможность превращения последних в амины с миграцией одного из радикалов у атома азота к соседнему углеродному атому под действием сильных оснований. Для соединения (60) можно было ожидать либо образования дизамещенного пирролина с пропаргильными группами у атома азота и в положении 2 пирролинового кольца, либо, по аналогии с работой [35], миграции одной из пропаргильных групп к атому углерода другой пропаргильной группы. В литературе отсутствуют данные о перегруппировке Стивенса аммониевых солей, содержащих одновременно две пропаргильные группы. Мы попытались осуществить такую перегруппировку соли (60) с помощью эфирной суспензии едкого кали. В итоге было получено соединение, которое по данным ИК спектроскопии содержит наряду с алленовой группировкой концевую ацетиленовую группу, характерную для аминов [36]. Ввиду высокой ненасыщенности и опасности осмоления вещество не было перегнано, однако данные ИК спектроскопии, определения молекулярного веса методом титрования и элементного анализа свидетельствуют об образовании 1-(гекса-4,5-диен-1-ин-3-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррола (61), вероятно, по следующей схеме:



Необходимо отметить, что попытка синтеза непредельных аминов при стивенсовской перегруппировке аммониевых солей, содержащих в качестве мигрирующей аллильную (**62**) или металлильную (**63**) группы, а в качестве принимающей остаток пировиноградной кислоты - 2-оксо-3-карбэтоксипропиловую группу, не дала положительных результатов. В качестве основных агентов использовались кристаллическая сода, поташ в ацетоне, ацетат калия в бензоле или эфире, фтористый калий в ДМСО, однако вместо ожидаемых продуктов стивенсовской перегруппировки во всех случаях, был выделен лишь 1-этоксиэтанол, что доказывается данными ЯМР ^1H и ^{13}C и ИК спектроскопий.



Так как под воздействием различных щелочных агентов образуется тот же продукт – 1-этоксиэтанол, то надо полагать, что в первой стадии реакции происходит отщепление диметилаллил (диметилметаллил)амин, а сам 1-этоксиэтанол образуется вследствие превращений остатка пировиноградной кислоты в выбранных условиях[37].

Литература

1. Stevens T.S., Gregiton E.M., Gordon A.B., Macincol M. J. Chem. Soc., 1928, p. 3139-3197

2. Thomson T., Stevens T./ J.Chem.Soc., 1932, p. 1930-1940
3. Кочарян С.Т. / Докт. дисс., Ереван, 1986, 498 стр.
4. Овакимян С.А. / Канд.дисс., Ереван, 2003, 143 стр.
5. Разина Т.Л. / Арм.хим. ж., 1990, т. 43, № 10, с. 649-663.
6. Разина Т.Л. / Арм.хим. ж., 1991, т. 44, № 1, с. 25-48.
7. Ананян Э. С., Тагмазян К. Ц., Бабаян А. Т. / Арм. хим. ж. 1969, т. 22, № 2, с. 131.
8. Бабаян А. Т., Ананян Э. С. , Чухаджян Э. О. / Арм. хим. ж., 1969, т. 22, № 10, с. 894.
9. Iwai I., Hiraoka T. / Chem. Pharm. Bull., 1963, V. 11, P. 1556.
10. Кочарян С. Т., Осян А. М., Карапетян В. Е., Григорян В. В., Бабаян А. Т. / Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 4, с. 229.
11. Кочарян С. Т., Восканян В. С., Григорян В. В., Паносян Г. А. , Бабаян А. Т. / Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 1, с. 37.
12. Манукян М. О., Барсегян К. С., Бабаханян А. В., А. А. Шахатуни, А. Х. Гюльназарян / ЖОХ, 2012, вып. 82, № 11, с. 1807.
13. Манукян М. О., Бабаханян А. В., Паносян Г. А. / Хим. ж. Армении, 2007. т. 60. № 4. с. 865-872.
14. Coffman D. D. / J. Am. Chem. Soc., 1935, V. 57, № 10, P. 1978.
15. Манукян М.О., Барсегян К.С., Шахатуни А.А., Бабаханян А.В., Гюльназарян А.Х. / Хим.ж.Армении, 2014, т.67. № 1, с. 103-110.
16. Бабаханян А. В., Овакимян С. А., Бабаян Ж. Р., Кочарян С. Т. / Биол. ж. Армении. 2002. т. 54. № 3-4. с. 284.
17. Егоров Н. С. , “Основы учения об антибиотиках”, М., Высшая школа, 1979, С. 171
18. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармацевтических веществ под редакцией Хабриева Р. У., М., Медицина, 2005, с. 264-270.
19. Бабаян А. Т., Кочарян С. Т., Восканян В. С. // ДАН Арм. ССР. 1977. т. 30, № 1, с. 49.
20. Бабаян А. Т., Кочарян С. Т., Восканян В. С. и Бабаян М. А. // Арм. хим. ж. 1977. т. 30. № 12. с. 971.
21. Mageswaran S., Ollis W. D., Southam D. A., Sutherland I. O., Thebtaranonth Y. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981. p. 1969
22. Mageswaran S., Ollis W. D., Sutherland I. O. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971. № 22. p. 1969.
23. Манукян М.О., Бабаханян А.В., Гюльназарян А.Х., Паносян Г.А., Кочарян С.Т. / ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 8, с.1370-1372.

24. Mamukyan M.O., Barseghyan K.S., Gyulnazaryan A.Kh., Babakhanyan A.V., Book of Abstracts of 2-nd int.conf. on org. chemistry <Advances of Heterocyclic chemistry>, Tbilisy, 2011, p. 224-225
25. Ajvazyan A, Acta Cryst., 2011, E67, o2693
26. Krause N., Hashmi A. S. K. // Modern Allene Chemistry, Wiley-VSH, Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 2004, vols. 1 and 2.
27. Tang Y., Shen L., Dellaria B. J., Hsang R. P. // Tetrahedron Letters, 2008, v. 49, p. 6404-6409.
28. Harrington P. E., Murai T., Chu C., Tius M. A. // J. Am. Chem. Soc., 2002, v. 124, № 34, p. 10091-10100.
29. Кочарян С.Т., Карапетян В.Е., Чуркина Н.П., Осян А.М. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 54, № 3, с. 134.
30. Овсепян В. С. // Хим. ж. Арм. 2004. т. 57. № 1-2. с. 78-84.
31. Манукян М.О. / ЖОХ. т. 85, вып. 3, с. 308-310, 2015
32. Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Манукян М.О. / ЖОХ, 2013. т. 83. Вып..10 с.1746. [doi: 10.1134/S1070363213100265]
33. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Манукян М.О. / Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Ереван, 2012, стр. 111-119.
34. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.В., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А./ ЖОХ, 2014, т.84,вып.10, с. 1660-1663.
35. Манукян М.О., Барсегян К.С., Шахатуни А.А., Бабаханян А.В., Гюльназарян А.Х. / Химический ж. Армении 2014, т. 67, № 1, с. 103..
36. Киноян Ф.С. / Химический ж. Армении, 2011,т. 64, № 4, с. 565.
37. Манукян М.О., Бабаханян А.В., Гюльназарян А. Х. / ЖОХ, 2011, т.81, вып.5, с. 875-876.

НОВАЯ ТАНДЕМНАЯ РЕАКЦИЯ С УЧАСТИЕМ НЕНАСЫЩЕННЫХ 5(4Н)-ОКСАЗОЛОНОВ

В.О. Топузян, А.Р. Манвелян

*Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояня
НТЦ ОФХ НАН РА
vtop@web.am*

1. Введение

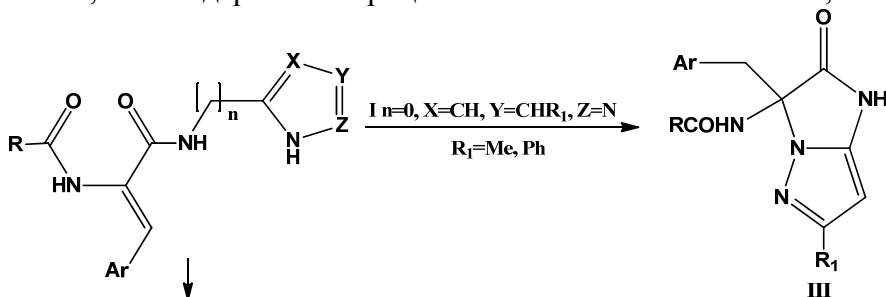
Стремление химиков-органиков к созданию новых эффективных методов синтеза привели к возрастанию интереса к одnoreакторному (“one pot”) синтезу. Одной из разновидностей такого ряда превращений являются тандемные реакции. Последние отличаются тем, что в этих случаях происходит несколько трансформаций в одной технологической операции, при которой продукты одной реакции становятся исходными реагентами для другой. При этом используется один растворитель (система растворителей), однократное выделение и очистка /1/.

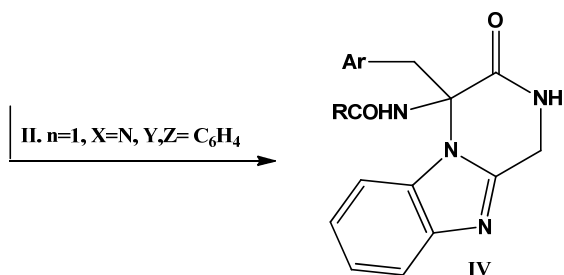
Высокая реакционная способность и наличие нескольких реакционных центров в ненасыщенных производных 5(4Н)-оксазолонов делают химические превращения и синтетические возможности этих соединений весьма многообразными. Среди этих превращений большой интерес представляют реакции с бинуклеофилами.

2. Исследование реакции

4-арилиден-2-фенил-5(4Н)-оксазолонов с пиперидин-2-илметанаминном

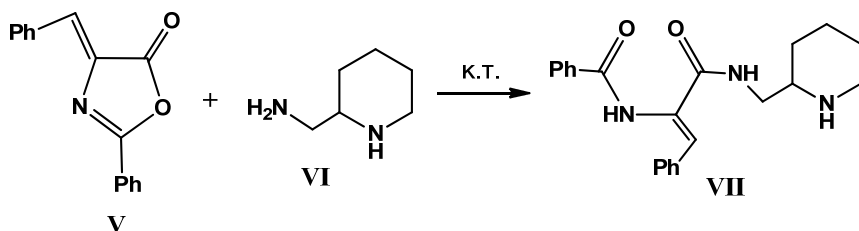
Ранее в лаборатории N 4 Института тонкой органической химии НТЦ ОФХ НАН РА было установлено, что аминоксиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, содержащие остатки аминоксазола (I) и аминоксазидола (II) в присутствии K_2CO_3 , в среде диоксана подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием конденсированных, многоядерных гетероциклических систем III и IV /2, 3/.



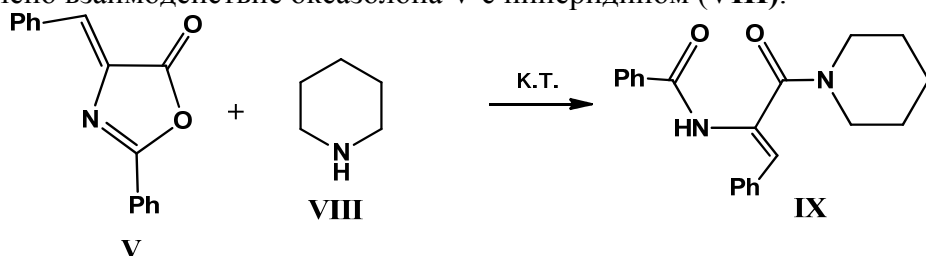


Такой результат подтверждает возможность протекания реакции внутримолекулярного присоединения производных α,β -дегидроаминокислот при наличии нуклеофильного центра.

В связи с этим исследована реакция 4-бензилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолон (V) с пиперидин-2-илметанамин (VI) /4, 5/. При этом установлено, что в среде этилацетата при комнатной температуре, при соотношении реагентов 1:1 реакция приводит к образованию хроматографически чистого 2-{2-[(Z)-1-бензамидо-2-фенилвинил]-ацетиамидо}-пиперидина (VII) с выходом 79 %.

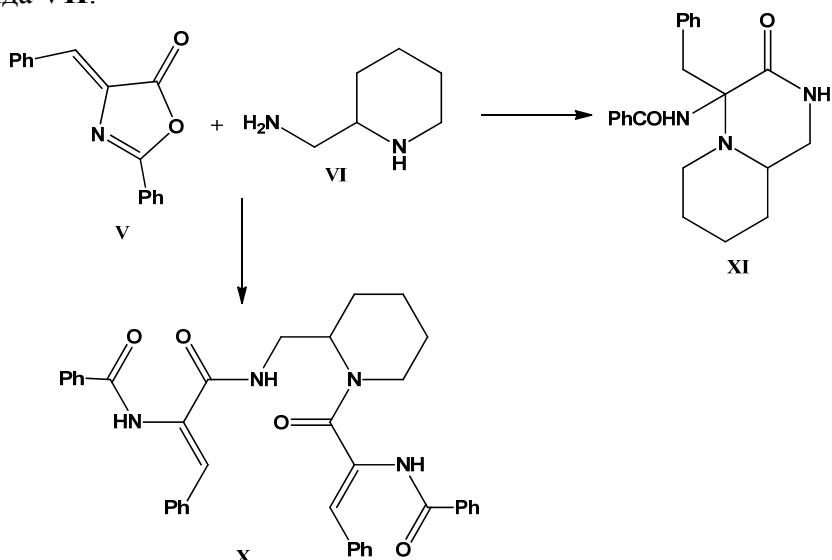


Такой результат говорит о низкой реакционной способности оксазолон V по отношению ко вторичной аминогруппе пиперидина VI. Для проверки сделанного предположения в среде этилацетата осуществлено взаимодействие оксазолон V с пиперидином (VIII).

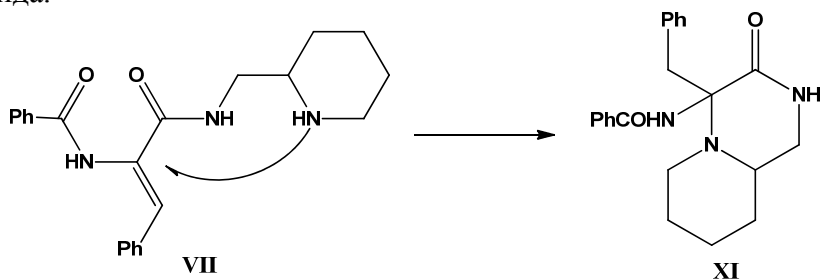


В условиях комнатной температуры продуктом этой реакции являлся пиперидиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (IX), что свидетельствует о возможности ацилирования оксазолоном V вторичной аминогруппы пиперидина. Аналогичный продукт был получен также при кипячении этилацетатного раствора реагентов V и VIII. Однако, при исследовании методом ТСХ (Silufol UV-254, толуол–

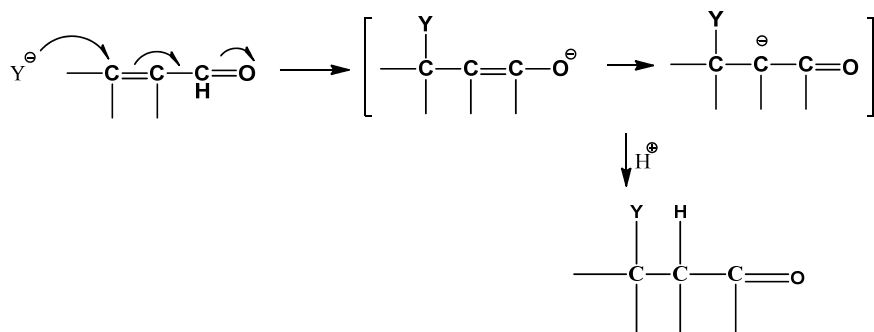
гексан–этанол 1 : 1 : 1) реакционной смеси оксазолона **V** и аминопиперидина **VI** в условиях кипячения помимо амида **VII** (R_f 0,16) наблюдается образование продукта с R_f 0,69. Выделение и ЯМР исследование этого соединения показало наличие двух дублетных сигналов ($J=12$ герц) относящихся к экзоциклической \underline{CH}_2Ph группе, а также исчезновение синглетного сигнала при 7,3 м.д. относящийся к протону $C=\underline{CH}-Ph$ группе в молекуле соединения **VII**. Такой результат дает право предполагать, что вместо ожидаемого бисацилированного аналога аминопиперидина – **X** результатом этой реакции является N-(4-бензил-3-оксооктагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-4-ил)бензамид (**XI**). Последний нами был получен также при кипячении этилацетатного раствора амида **VII**.



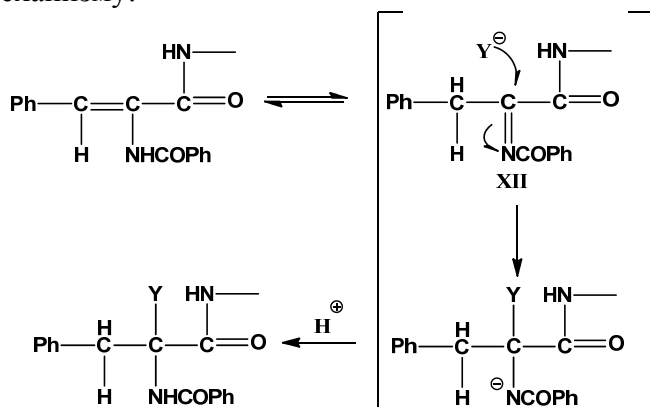
Очевидно, что в случае взаимодействия оксазолонa **V** с амином **VI** при высоких температурах протекает двухстадийная тандемная реакция (ацилирование – внутримолекулярное присоединение) с образованием пиридопиазинона **XI**. Вторая стадия этого процесса – внутримолекулярное присоединение по Михаэлю вторичной аминогруппы амида **VII** протекает за счет α -углеродного атома двойной связи амида.



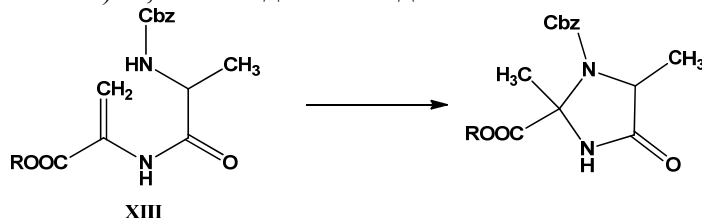
Согласно литературным данным /6/ присоединение нуклеофилов к кратным связям ти-па $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ реализуется в основном за счет β -углеродного атома двойной связи $\text{C}=\text{C}$.



Надо полагать, что в случае внутримолекулярной циклизации аминоксида **VII** присоединение протекает нуклеофильной атакой вторичной аминогруппы на иминную форму аминоксида **XII** по следующему механизму:

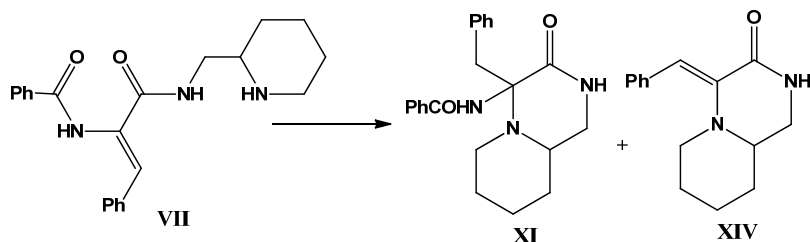


В пользу предполагаемого механизма говорят литературные данные о существовании иминной таутомерной формы типа **XII** производных α,β -дегидроаминокислот /7/. Надо отметить, что в ряду производных α,β -дегидроаминокислот внутримолекулярное присоединение к α -углероду (5- или 6-экзо-триг циклизация) отмечается как для амидов (см. соединения **I** и **II**) /2,3/ так и для пептидов **XIII** /8/.



Продукт 6-экзо-триг циклизации **XI** получен также при кипячении диоксанового раствора амида **VII** как в присутствии, так и в от-

сутствии K_2CO_3 . Однако, в этих случаях кроме конденсированного гетероцикла **XI** из реакционной среды был выделен также (Z)-4-бензилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-3(2H)-он (**XIV**).



Исходя из этого было исследовано влияние растворителя на реакцию внутримолекулярной циклизации соединения **VII**. Полученные данные приведены в табл. 1.

Как показывают данные табл. 1, протонный растворитель метанол почти не способствует протеканию исследуемой реакции. В этилацетате и диоксане образование соединения **VII** протекает с хорошими выходами.

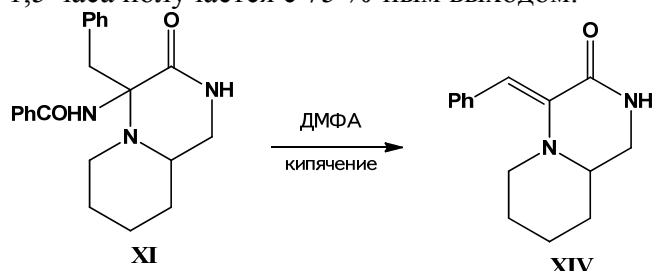
Таблица 1
Влияние природы растворителя на реакцию циклизации
2-{2-[(Z)-1-бензамидо-2-фенилвинил]ацетида}пиперидина (**VII**)

	Растворитель	Время, (ч)	Температура, (°C)	Выход соединения XI (%)	Выход соединения XIV (%)
1	Метанол	8	65	Следы*	0
2	Этилацетат	29	77	65	0
3	Этилацетат	34	77	76	0
4	Хлороформ	34	61	Смесь* XI и XIV	
5	Диоксан	3	101	62	0
6	Диоксан	19	101	Следы*	31.0
7	Диоксан	41	101	0	71.6
8	Ацетонитрил	29	82	0	64.5
9	Диметилформамид	1	145	0	84.8

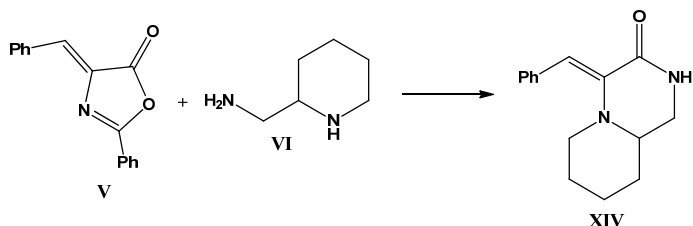
*Определено методом ТСХ.

Однако в диоксане в зависимости от времени кипячения реакционной смеси наблюдается увеличение доли образования соединения **XIV**. В случае же ацетонитрила и ДМФА из реакционной среды в основном выделяется гетероцикл **XIV**. В последнем случае образование соединения **XIV** протекает быстро (1 час) и приводит к хорошему выходу (84%).

Из полученных данных можно заключить, что синтез ненасыщенного соединения **XIV** из производного дегидроаминокислоты **VII** протекает через образование пиридопиразинона **XI**. Иными словами при этом тоже имеет место двухстадийная тандемная реакция (присоединение - отщепление). Для подтверждения сделанного предположения изучалась возможность получения соединения **XIV** из пиридопиразина **XI**. При этом установлено, что в ДМФА целевой продукт **XIV** в течение 1,5 часа получается с 75 %-ным выходом.

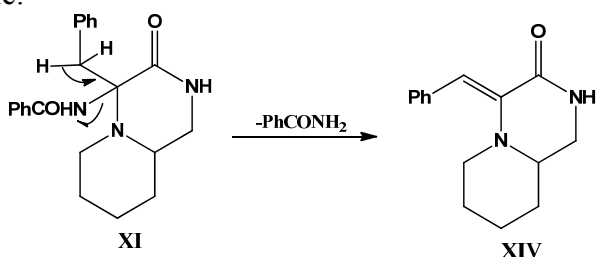


Исследована также возможность синтеза гетероциклической системы **XIV** взаимодействием ненасыщенного 5(4H)-оксазолона (**V**) с амином (**VI**).



При этом установлено, что реакция в среде ДМФА приводит к образованию пиридо- [1,2-а]-пиразин-3(2H)-она (**XIV**). Очевидно, что в этом случае реализуется трехстадийная тандемная реакция (конденсация – присоединение - отщепление). Последний метод синтеза гетероцикла **XIV** имеет ряд преимуществ – сравнительно высокий выход конечного продукта (считая на оксазолон) при осуществлении синтеза «в одной колбе».

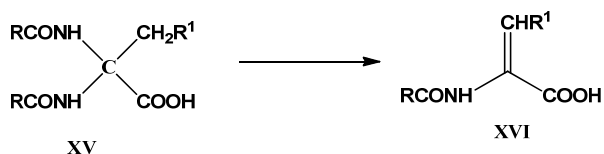
Очевидно, что образование ненасыщенного пиридопиразинона **XIV** из гетероцикла **XI** сопровождается отщеплением бензамида по следующей схеме:



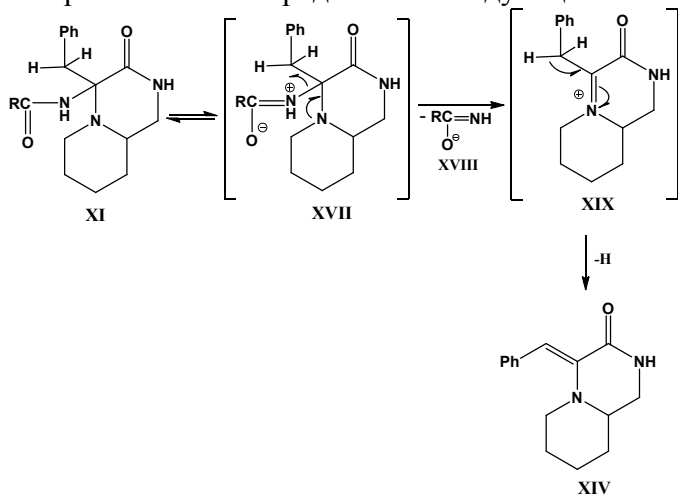
При исследовании реакционной смеси амида VII в ДМФА в условиях кипячения методом ТСХ (Silufol UV-254 толуол-гексан-метанол 1:1:1) через 1 час наблюдалось образование пятен со значениями R_f 0.15 и R_f 0.32, соответствующих первичному амиду бензойной кислоты и бензиденпиридопиазину XV соответственно.

Гетеролиз такого типа может протекать из-за наличия двух гетероатомов (в данном случае азота) при одном и том же атоме углерода. Согласно /9/ такие соединения (геми-нальные дизамещенные соединения) неустойчивы.

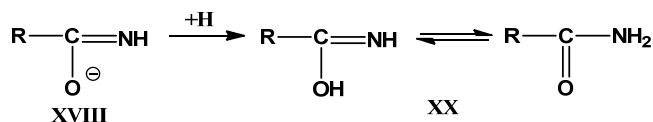
Отметим, что расщепление RCONH-C связи в литературе встречается довольно редко. По данным /10/ нагревание α,α-(диациламино)кислот (XV) в ледяной уксусной кислоте приводит к частичному деацилированию с одновременным образованием соответствующей ненасыщенной кислоты XVI.



Очевидно, что в случае молекулы XI третичный атом азота способствует гетеролитическому расщеплению соседней связи RCONH-C и этот процесс вероятно можно представить следующей схемой:



Отщепленный от иминольного таутомера анион XVIII нейтрализуется за счет протона бензильной группы промежуточного продукта XIX, образуя первичный амид бензойной кислоты XX.



Проведены физико-химические исследования бензилиден-пиридопиразиона **XIV**. В ЯМР ^{13}C спектре, без подавления протонов, соединения **XIV** обнаружено, что сигнал углеродного атома карбонильной группы расщеплен на 5,2 Гц. Такой результат, очевидно, является следствием взаимодействия отмеченного атома углерода и протона винильной группы. Исходя из этого, можно заключить, что соединение **XIV** имеет *Z*-конфигурацию.

Рентген-структурное исследование соединения **XIV** показало, что молекула имеет *Z*-конфигурацию (рис. 1). Также установлено, что пиперидиновое кольцо имеет четко выраженную конформацию кресла. В кристаллической решетке пары молекул **XIV** связываются в димеры через пару водородных связей $\text{N8-H8}\cdots\text{O10}^i$ с длиной 2.880(3) Å (рис. 2).

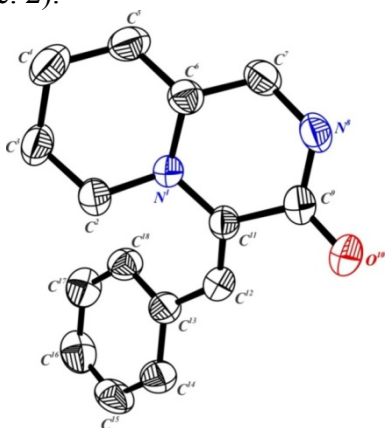
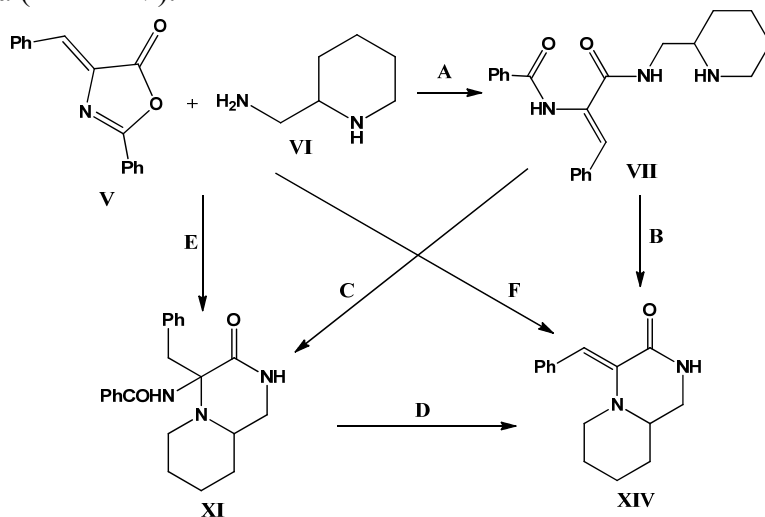


Рис. 1. Строение молекулы (*R,S,Z*)-4-бензилиденгексагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-он (**XIV**) с нашей нумерацией.



Рис.2. Димер образованный водородными связями между молекулами (*R,Z*)-4-бензилиденгексагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-она и (*S,Z*)-4-бензилиденгексагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-3(4*H*)-она (**XIV**) (код симметрии *i*: -*x*; 1-*y*; -*z*).

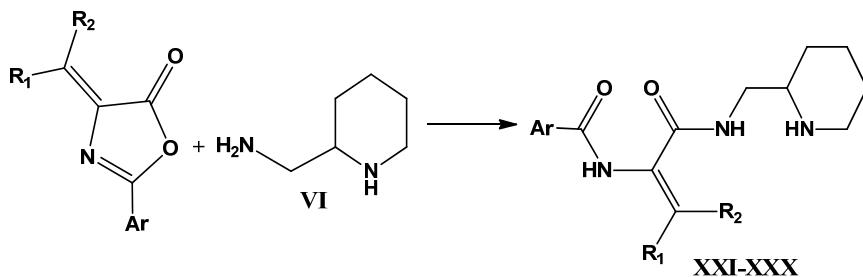
Таким образом установлено, что реакция 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (V) с 2-аминометилпиперидином (VI) в зависимости от температуры и продолжительности проведения реакции, а также природы растворителя может завершаться одной стадией (путь А), либо через двухстадийные (путь А-С) или трехстадийные (путь А-С-Д) тандемные реакции привести к различным производным пиридо[1,2-а]пиразина (XI и XIV).



Кроме того, найдены условия для одnoreакторного синтеза соединений XI и XIV (пути E и F, соответственно).

3. Синтез пиперидилметиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот и их циклизация

На основе полученных данных был осуществлен синтез некоторых пиперидилметил-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот XXI-XXX.

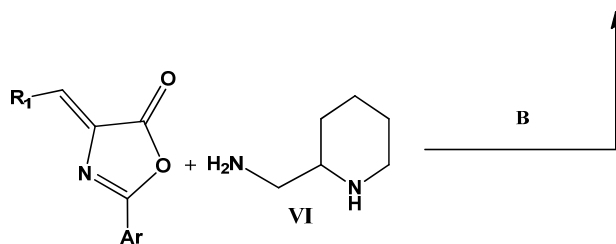
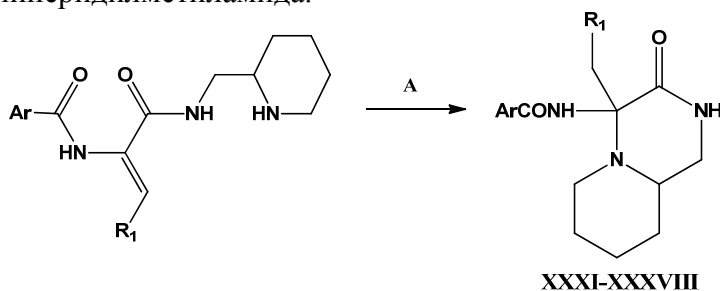


XXI $Ar=C_6H_5$, $R^1=3-NO_2C_6H_4$, $R^2=H$; XXII $Ar=C_6H_5$, $R^1=4-Br C_6H_4$, $R^2=H$; XXIII $Ar=C_6H_5$, $R^1=4-CH_3OC_6H_4$, $R^2=H$; XXIV $Ar=C_6H_5$, $R^1=4-(n-CH_3C_6H_4SO_2O)C_6H_4$, $R^2=H$; XXV $Ar=C_6H_5$, $R^1=R^2=CH_3$; XXVI $Ar=4-BrC_6H_4$, $R^1=C_6H_5$, $R^2=H$; XXVII $Ar=4-CH_3OC_6H_4$, $R^1=C_6H_5$, $R^2=H$; XXVIII $Ar=4-BrC_6H_4$, $R^1=4-(n-CH_3C_6H_4SO_2O)C_6H_4$,

$R^2=H$; **XXIX** $Ar=C_6H_5CH=CH$, $R^1= C_6H_5$, $R^2=H$; **XXX** $Ar=4-CH_3CONHC_6H_4$, $R^1= C_6H_5$, $R^2=H$.

Реакцию ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 2-аминометилпиперидином осуществляли в этилацетате при комнатной температуре. При этом выходы амидов **XXI-XXX** колеблются в пределах 49-87%. В ЯМР спектрах винильный протон амидов **XXI-XXX** проявляется при 7.42-7.57 м.д., что позволяет заключить о *Z*-конфигурации синтезированных пиперидилметиламидов.

Часть из полученных амидов **XXI-XXX** были подвергнуты внутримолекулярной циклизации кипячением в этилацетате (метод А). Другие же аналоги пиридопиразиновых получены взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 2-аминометилпиперидином кипячением этилацетатного раствора (метод В). При этом выходы *N*-(4-арилметил-3-оксо-октагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-4-ил)ариламидов (**XXXI-XXXVIII**) колеблются в пределах 45-76% (табл.2). Надо отметить, что оба примененных метода приводят почти к одинаковым результатам. Исходя из этого можно заключить, что метод В является более экономичным, т.к. при этом исключается стадия выделения и очистки пиперидилметиламида.



XXXI $Ar=C_6H_5$, $R^1= 3-NO_2C_6H_4$; **XXXII** $Ar=C_6H_5$, $R^1= 4-BrC_6H_4$; **XXXIII** $Ar=C_6H_5$, $R^1= 4-CH_3OC_6H_4$; **XXXIV** $Ar=C_6H_5$, $R^1= 4-(n-CH_3C_6H_4SO_2O)C_6H_4$; **XXXV** $Ar=4-BrC_6H_4$, $R^1= C_6H_5$; **XXXVI** $Ar=4-CH_3OC_6H_4$, $R^1= C_6H_5$; **XXXVII** $Ar=4-CH_3CONHC_6H_4$, $R^1= C_6H_5$; **XXXVIII** $Ar=C_6H_5CH=CH$, $R^1= C_6H_5$;

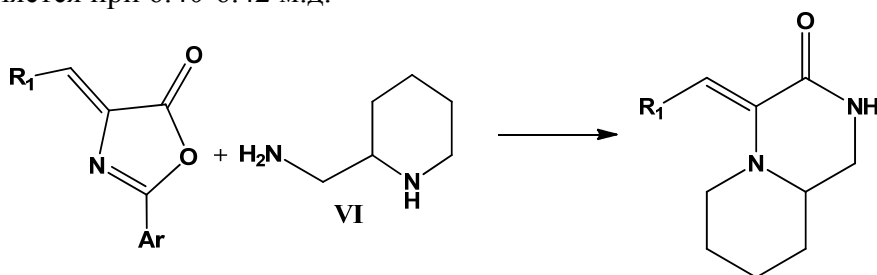
Синтез же некоторых (*Z*)-4-арилиденгексагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-3(4H)-онов (**XXXIX-XLIII**) был осуществлен кипячением

диметилформамидного раствора ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов и 2-аминометилпиперидина в течение 2-3 часов.

Таблица 2
Выходы N-(4-бензил-3-оксооктагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-4-ил)ариламидов синтезированные методами А и В.

Соединение	Ar	R ¹	Выход, %	
			Метод А	Метод В
XXXI	C ₆ H ₅	3-NO ₂ C ₆ H ₄	-	61.2
XXXII	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	76.0	-
XXXIII	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	62.0
XXXIV	C ₆ H ₅	4-(п-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ O)C ₆ H ₄	-	66.0
XXXV	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	45.0	-
XXXVI	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	R ₁ = C ₆ H ₅	48.9	-
XXXVII	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	R ₁ = C ₆ H ₅	-	51.6
XXXVIII	C ₆ H ₅ CH=CH	C ₆ H ₅	-	67.0

Выходы синтезированных таким образом соединений **XXXIX-XLIII** колеблются в пределах 50-89%. Надо отметить, что в ЯМР ¹H спектрах этих соединений синглетный сигнал винильного протона проявляется при 6.40-6.42 м.д.

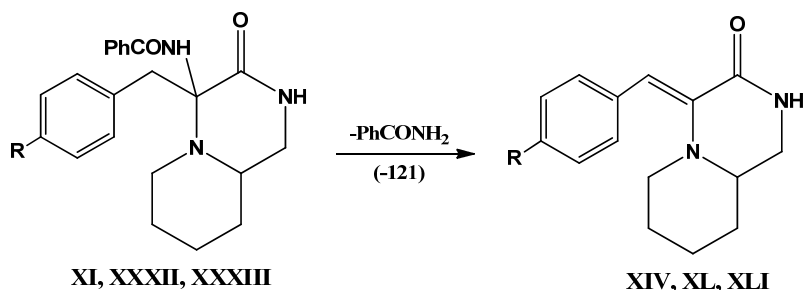


XXXIX-XLIII

XXXIX R¹ = 3-NO₂C₆H₄; **XL** R¹ = 4-BrC₆H₄; **XLI** R¹ = 4-CH₃OC₆H₄;
XLII R¹ = 3,4-CH₂O₂C₆H₃; **XLIII** R¹ = 4-(*n*-CH₃C₆H₄SO₂O)C₆H₄.

Сопоставляя эти данные с данными соединения **XIV** можно заключить, что синтезированные нами 4-арилденгексагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиазин-3(4H)-оны имеют Z-конфигурацию.

В масс-спектрах N-(4-арилметил-3-оксооктагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-4-ил)-бензоиламидов **XI**, **XXXII**, **XXXIII** пики молекулярных ионов отсутствуют. Вместо этого наблюдаются пики ионов M⁺ -121, соответствующих массам 4-арилденгексагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиазин-3(4H)-онов **XIV**, **XL** и **XLI**.

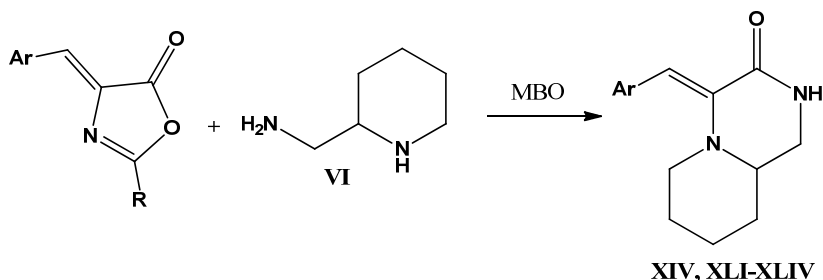


XI, XIV R = H
XXXII, XL R = Br
XXXIII, XLI R = MeO

То есть в условиях снятия масс-спектра тоже имеет место отщепление бензамидной группы. Также были сняты масс-спектры 4-арилиденгексагидро-2*H*-пиrido[1,2-*a*]пиазин-3-(4*H*)-онов **XIV**, **XL** и **XLI**. Надо отметить, что в масс спектрах обоих рядов наблюдаются одинаковые пики фрагментации.

4. Синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1*H*-пиrido[1,2-*a*]пиазин-3(2*H*)-онов в условиях микроволнового облучения

В связи с тем, что взаимодействие ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов с 2-аминометилпиперидином при высоких температурах приводит к образованию арилиденпиридопиазинонам исследована возможность проведения этой реакции в условиях микроволнового облучения /11/.



XIV Ar= C₆H₅; **XLI** Ar= 4-CH₃OC₆H₄; **XLII** Ar= 3,4-CH₂O₂C₆H₃;
XLIII Ar= 4-ClC₆H₄; **XLIV** Ar= 4-FC₆H₄.

В качестве модели была исследована реакция оксазолона (**V**) с 2-аминометилпиперидином (**VI**) при различных мощностях, растворителях и времени микроволнового облучения. Полученные результаты приведены в таблице 3. Согласно данным табл. 3 при микроволновом

облучении 90 Вт в течение 8 мин. реакционной смеси в ДМФА, целевой продукт **XIV** не образуется (оп.1). При этом полученная смесь по данным ТСХ состоит из соответствующего амида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **VII** и октагидропиридопиразинона **XI**. Соединение **XIV** в малых количествах получается с удлинением времени облучения до 10 мин. (2 % оп.2) или увеличением мощности (120 Вт 20 мин., оп. 3). Облучение при 120 Вт в течение 27 мин. приводит к ощутимому выходу целевого продукта **XIV** (оп. 4). Тот же эффект получен при облучении реакционной смеси мощностью 360 Вт в течение 5 мин. (оп. 5). Дальнейшее увеличение мощности и времени облучения приводит к увеличению выхода образования соединения **XIV**. При этом наилучший выход получен облучением реакционной смеси при 600 Вт в течение 15 мин. Замена реакционной среды – ДМФА на диглим (оп. 10-12) при облучении мощностью 600 Вт тоже приводит к положительным результатам.

Таблица 3
Зависимость выхода соединения **XIV** от условий реакции

Опыт No	Растворитель	Мощность облучения, Вт	Время облучения, мин	Наличие соединений полученной смеси*			Выход** соедин. XIV , %
				VII	XI	XIV	
1	ДМФА	90	8.0	+	+	-	0
2	ДМФА	90	10.0	+	+	+	2.6
3	ДМФА	120	20.0	+	+	+	6.7
4	ДМФА	120	27.0	+	+	+	48.9
5	ДМФА	360	5.0	+	+	+	46.4
6	ДМФА	360	6.0	-	+	+	56.8
7	ДМФА	600	5.0	+	+	+	31.6
8	ДМФА	600	10.0	-	+	+	58.4
9	ДМФА	600	15.0	-	-	+	71.6
10	Диглим	600	7.5	-	+	+	23.7
11	Диглим	600	10.0	-	-	+	60.8
12	Диглим	600	12.5	-	-	+	68.1

*Обнаружение методом ТСХ: + имеется, – не имеется.

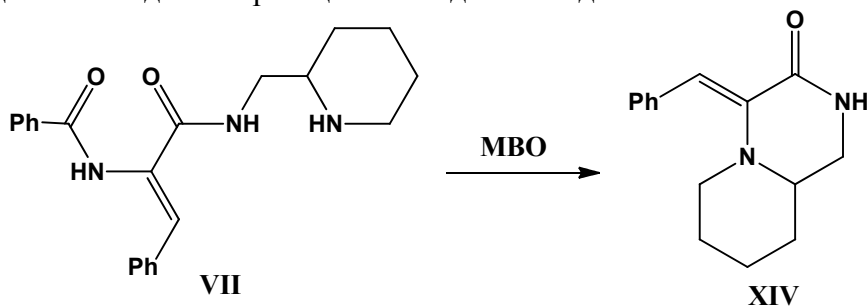
**После обработки реакционной смеси.

При этом, исходя из данных ТСХ, можно прийти к заключению, что в среде диглима трехстадийная тандемная реакция завершается уже на 10 мин облучения (оп. 11), тогда как в среде ДМФА облучение

на тот же период приводит к образованию смеси, состоящей из продуктов второй и третьей стадий той же тандемной реакции.

Однако выход соединения **XLV**, полученный в среде диглима, сравнительно мал, что, очевидно, связано с трудностями, возникающими в стадии обработки реакционной среды при выделении целевого продукта. Исходя из этого с целью синтеза некоторых производных пиридопиразинонов **XLII-XLV** реакцию проводили в среде ДМФА при облучении мощностью микроволн 600 Вт в течение 10-15 мин.

Исследована также возможность синтеза соединения **XIV** двухстадийной тандемной реакцией исходя из амида **VII**.



При этом установлено, что целевой продукт **XIV** получается с выходом 75 % при микроволновом облучении раствора **VII** в ДМФА мощностью 600 Вт в течение 10 мин.

Отметим, что соединение **XIV** из оксазолон **V** или амида **VII** в среде ДМФА получается 70-75 %-ными выходами при кипячении реакционной смеси в течение 1,5-2 час.

Таким образом, предлагается новый способ синтеза (Z)-4-арилденгексагидро[1,2-а]пи-разин-3(2H)-онов с микроволновым инициированием реакции.

Литература

1. Nicolaou R.C., Edmonds D.J., Bulger P.G. Cascade reactions in total synthesis. *Angew. Chem.Int.Ed.*, 2006, v.45, p.7134-7186.
2. Топузьян В.О., Казанджян М.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. Производные α,β -де-гидроаминокислот. V. Внутримолекулярная циклизация 2-{2-[(Z)-1-бензамидо-2-фенилвинил]ацетамидометил}-бензимидазола. // *ЖОрХ*, 2009, т. 45, с. 227-229.
3. Топузьян В.О., Казанджян М.М. XXII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотонажной химии». Минск, 2010, с. 25.
4. Манвелян А.Р., Топузьян В.О., Исследование реакции ненасыщенных-5(4H)-окса-золон с 2-(аминометил)пиперидином. // III Науч-

ная конференция Армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии», Ереван, 2012, с. 78.

5. Топузьян В.О., Манвелян А.Р., Григорян В.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. Производные α,β -дегидроаминокислот. VI. Исследование реакции 4-арилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолонa с пиперидин-2-илметанаминoм. // ЖОрХ, 2013, т. 49, вып. 6, с. 901-903.

6. Марч Дж. Органическая химия. // Москва, «Мир», 1987, т. 3, с. 140-143.

7. Berry J.M., Doyle P.M., Young D.W. An interesting dichotomy in the cyclisation of *exo*- cyclic enamines with protected dehydroamino acids leading to different β -turn templates. // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 8963-8966.

8. Ohler E., Schmidt U. Uber aminosauern und peptide, XVII Uber dehydroamino sauren, IV. Ringschlusse an dehydropeptiden. // Chem. Ber., 1977, Bd. 110, S. 921-923.

9. Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию. М.: // «Высшая школа», 1974, с. 292-295.

10. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. // М.: «Мир», 1965, с. 350-351.

11. Топузьян В.О., Манвелян А.Р., Синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]-пиазин-3(2H)-онон в условиях микроволнового облучения. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, N 3, с. 455-460.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ α,β - и β,γ -НЕНАСЫЩЕННЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

М.Ж.Овакимян, Г.Ц.Гаспарян, М.Р.Григорян, А.С.Бичахчян и
А.С.Погосян

Институт органической химии НТЦОФХ НАН РА
e-mail: marlena.ovakimyan@rambler.ru

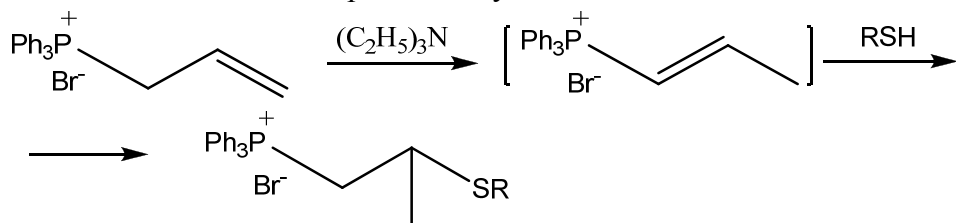
1. Синтез 2-S-, O- и N-функционально замещенных пропилтрифенилфосфоний бромидов и третичных фосфиноксидов на их основе

Важнейшее положение в арсенале синтетических биологически активных веществ занимают фосфорорганические соединения, которые нашли широкое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов и рострегуляторов, а также в медицине в качестве лекарственных препаратов [1-4]. Наибольшее распространение получили фосфор-органические лекарственные препараты, содержащие в молекуле 4-координированный атом фосфора, как, например, четвертичные фосфониевые соли, фосфиноксиды, фосфонаты и др. Исходя из сказанного разработка удобных методов синтеза четвертичных фосфониевых солей, содержащих в боковом радикале O-, S- и N-содержащие функциональные заместители, а также синтез на их основе третичных фосфиноксидов сходного строения представляют весьма актуальную задачу.

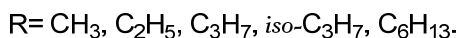
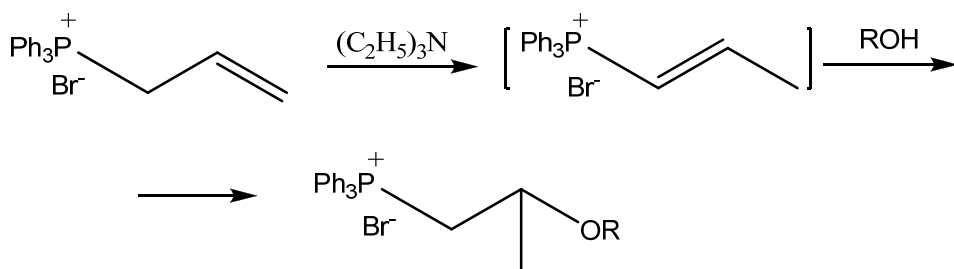
Из литературы известно, что один из широко используемых путей синтеза функционально замещенных четвертичных фосфониевых солей основан на реакциях нуклеофильного присоединения А-Н соединений, где А= N, O, P, S и др., как к готовым α,β -непредельным фосфониевым солям, так и к фосфониевым солям, содержащим потенциальную α,β – ненасыщенную группу [5,6]. К последним представителям относится в числе других аллилтрифенилфосфоний бромид. Выбор его в качестве исходного реагента для наших исследований обусловлен как легкостью его получения и доступностью исходных реагентов – трифенилфосфина и аллилбромида, так и малым числом сведений в литературе относительно его реакций.

Нами осуществлены реакции аллилтрифенилфосфоний бромида с рядом SH- OH- и NH- содержащих соединений [7,8]. Установлено, что исходная фосфониевая соль уже при комнатной температуре реагирует с меркаптанами в присутствии эквимолярного количества три-

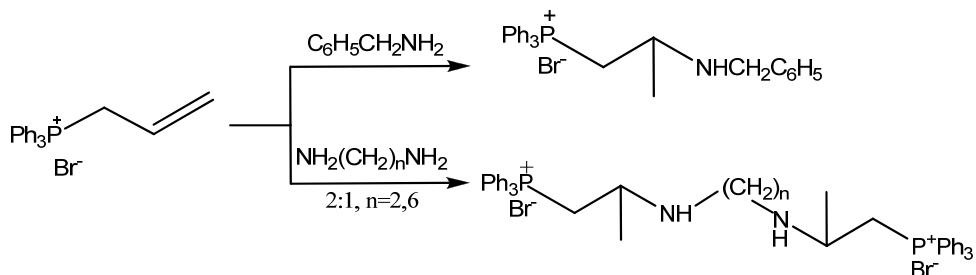
этиламина с образованием 2-S-замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей, в отсутствие же триэтиламина реакция не идет. Полученные данные свидетельствуют о том, что для протекания реакции необходимо генерирование меркаптит-аниона. Реакция представляется протекающей по схеме, включающей в себя на первой стадии изомеризацию исходной соли в пропенильную.



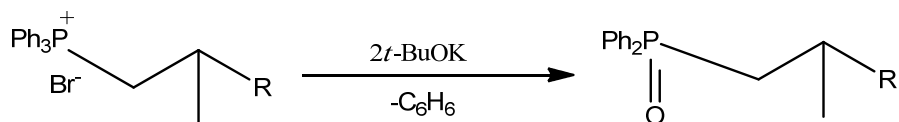
Аналогичным образом с целью получения сходно построенных 2-O-замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей на базе аллилтрифенилфосфоний бромидов осуществлены его аддитивные реакции с рядом спиртов. Установлено, что нагревание аллилтрифенилфосфоний бромидов в среде одноименного спирта при 60-78⁰С в присутствии эквимолярного количества триэтиламина приводит к образованию трифенил-2-(алкокси)пропилфосфоний бромидов с хорошими выходами.



С целью расширения области приложения указанной реакции осуществлены также реакции аллилтрифенилфосфоний бромидов с бензиламином, этилен- и гексаметилендиаминами в присутствии триэтиламина, приведшие к соответствующим аддуктам по схеме:

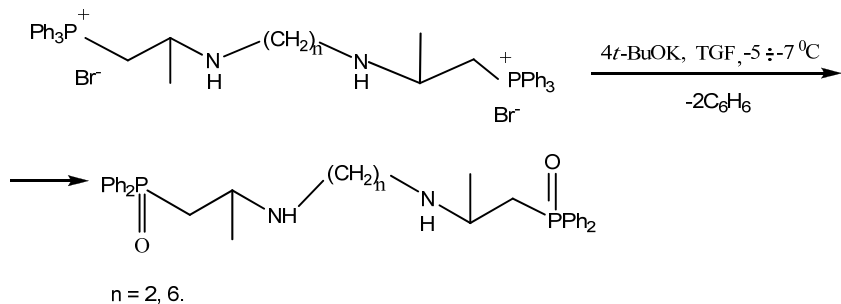


Исходя из закономерностей щелочного гидролиза четвертичных фосфониевых солей с учетом анионизации наиболее анионоподвижного радикала можно было предположить, что полученные 2-S-, O- и N-функционально замещенные пропилтрифенилфосфониевые соли в присутствии основания могут явиться удобными субстратами для перехода к 2-S-, O- и N-функционально замещенным дифенилфосфорилпропильным соединениям. И, действительно, взаимодействием 2-S-, O- и N-функционально замещенных пропилтрифенилфосфониевых солей с двойным мольным количеством *tert*-бутилата калия в абс. ТГФ при температуре $-5 \div -7$ °С нами были получены ожидаемые продукты щелочного гидролиза – 2-S-, O- и N-функционально замещенные пропилдифенилфосфиноксиды с высокими выходами.

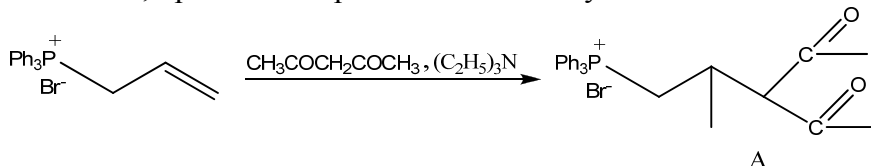


R = SC₂H₅, SC₄H₉, S-*tert*-C₅H₁₁, SCH₂CH₂OH, SCH₂CH₂N(CH₃)₂, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, O-*iso*-C₃H₇, NHCH₂C₆H₅, N(C₂H₅)₂.

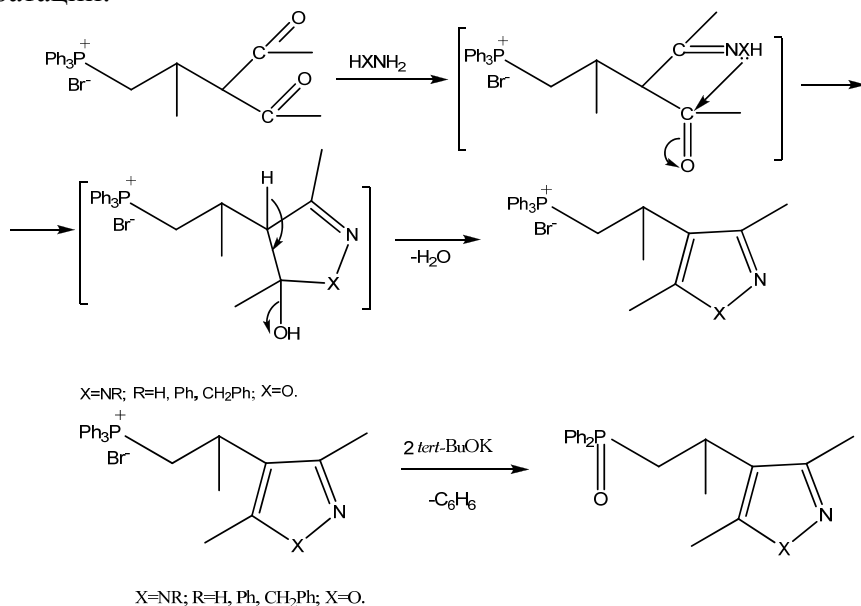
Следует отметить, что в большинстве случаев синтез дифенилфосфорильных соединений осуществляется на базе дифенилфосфидных производных щелочных металлов, синтез которых сопряжен с определенными трудностями. Разработанным нами методом осуществлен также синтез бисфосфорильных соединений из бисфосфониевых солей, полученных взаимодействием аллилтрифенилфосфоний бромида с этилен- и гексаметилендиаминами.



В продолжение исследований по реакциям нуклеофильного присоединения А-Н соединений к прототропному изомеру аллилтрифенил-фосфоний бромида последний был вовлечен во взаимодействие с СН-кис-лотами – ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром [9]. Установлено, что аллилтрифенилфосфоний бромид реагирует в условиях кипячения в ацетонитриле с ацетилацетоном в присутствии триэтиламина, приводя к образованию 1:1 аддукта А с выходом 78 %.



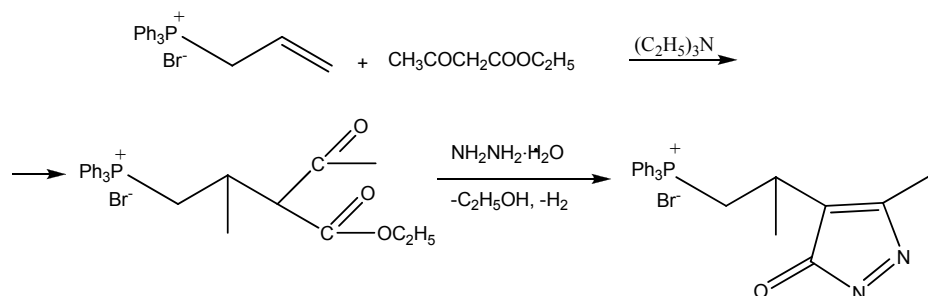
Полученная фосфониевая соль А с целью гетероциклизации вовлечена в реакции с незамещенным гидразином и его фенильным и бенз-ильным производными, а также с гидроксиламином. Во всех случаях получены продукты гетероциклизации – четвертичные фосфониевые соли, содержащие 3,5-диметилпиразольный и изоксазольный заместители в β – положении бокового радикала. Реакция представляется протекающей по схеме, включающей в себя, по всей вероятности, на первой стадии образование соответствующих гидразоновых и оксимного интермедиатов, подвергающихся далее циклоконденсации и дегидратации:



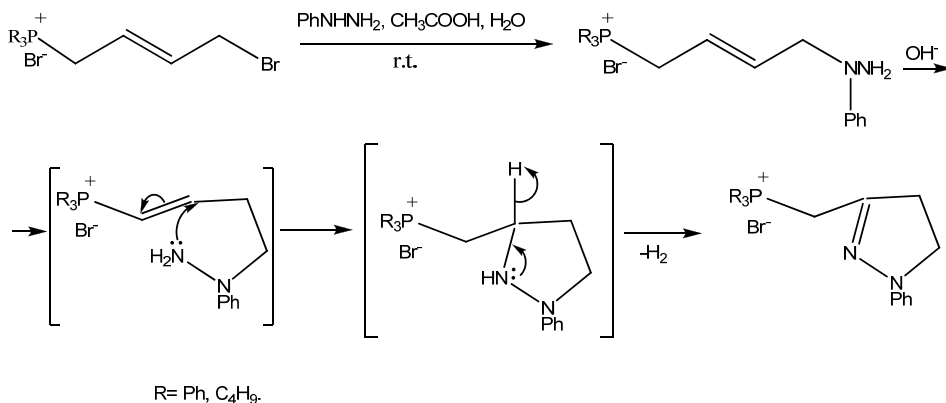
Полученные четвертичные фосфониевые соли, содержащие гетероциклы в β – положении бокового радикала, по разработанной нами методике переведены действием двухмольного количества *трет*-бутилата калия в ТГФ при $-5 \div -10$ °С в соответствующие дифенилфос

форильные соединения с высокими выходами.

Нами осуществлена также реакция аллилтрифенилфосфоний бромида с ацетоуксусным эфиром в присутствии триэтиламина и без выделения образовавшийся аддукт вовлечен в реакцию с водным раствором гидразина. В результате проведенной реакции получена четвертичная фосфониевая соль, являющаяся продуктом последовательно протекающих реакций присоединения и гетероциклизации с выходом более 64 %.



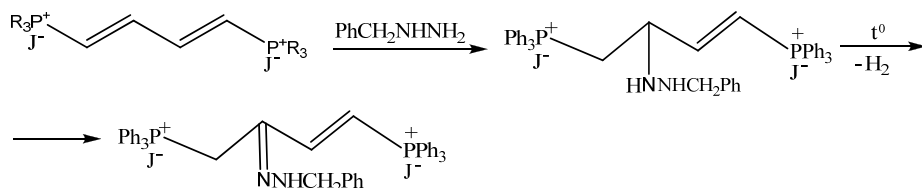
Следует отметить, что ранее нами была осуществлена гетероциклизация триалкиламмониевых солей с 4-бром-3-хлорбут-2-енильным радикалом и трифенил-, а также трибутилфосфониевых солей с 4-бромбут-2-енильным радикалом под действием фенилгидразина, приводящая к соответствующим ониевым солям, содержащим в боковом радикале N-фенилпиразольное или пиразолиновое кольцо [10]. В продолжение этих исследований нами разработана методика получения из трифенил- и трибутил-4-бромбут-2-енилфосфоний бромидов взаимодействием с фенилгидразином в присутствии уксусной кислоты в водной среде продуктов нуклеофильного замещения—4-N-фенилгидразинобут-2-енилфосфониевых солей. Последние оказались весьма удобными субстратами для гетероциклизации в фосфониевые соли, содержащие в боковом радикале пиразолиновое кольцо [11].



II. Реакции 1,4- бис(трифенилфосфоний)- бута-1,3- диендигалогенидов с азотистыми и серными нуклеофилами

В качестве α,β -непредельных фосфониевых солей в круг наших исследований были вовлечены также 1,4-бис(трифенил)фосфониевые соли с бута-1,3-диениленовым общим радикалом, полученные впервые Кристау с сотр. из трифенилфосфина и кротоноилбромида [12], а позднее двойной прототропной изомеризацией 1,4-бис(трифенилфосфоний)бут-2-инилендихлорида под действием алкиламинов [13]. Следует отметить, что ранее в лаборатории ИОХ НАН РА был разработан удобный способ синтеза названной соли из трифенилфосфина и 2,3,4-трихлорбут-1-ена или 1,4-ди-бром-2-хлорбут-2-ена [14], являющегося производным многотоннажного продукта производства синтетического каучука в Армении – хлоропрена.

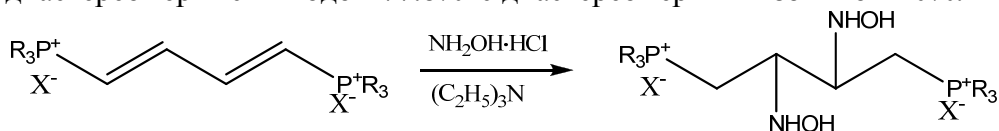
В литературе имеется ряд публикаций, посвященных реакциям 1,4-бис(трифенилфосфоний)бута-1,3-диендигалогенидов с А-Н и НА(СН₂)_nАН нуклеофильными реагентами, в которых А = N, O, S. Практически во всех случаях в результате проведенных реакций с мононуклеофильными реагентами образуются прототропные изомеры 1:1 продуктов присоединения по одной из α,β -непредельных связей, а в случае указанных бинуклеофилов – циклические продукты в результате реагирования по обеим двойным связям [15,16]. Вопреки сказанному нам удалось взаимодействием 1,4-бис(трифенилфосфоний)-бута-1,3-диендийодида с эквимольным количеством бензилгидразина получить соответствующий 1:1 аддукт по одной из двойных связей, что объясняется, по-видимому, относительно малой протофильностью β -водородного атома, находящегося по соседству с NHHN- группировкой. Установлено, что полученный аддукт подвергается самостоятельному дегидрированию в условиях кипячения в хлороформе с образованием соответствующего бензилгидразинового производного по схеме:



В качестве одного из широко используемых нуклеофильных реагентов в органическом синтезе является гидроксилламин. В настоящее время известно, что соединения, содержащие NOH группировку,

проявляют эффективные антималярийные, антимикробные, противоопухолевые и др. свойства. Не менее значимы с той же точки зрения оксимные производные [17,18]. Из сказанного следовало ожидать, что введение гидроксиминовой или гидроксиминовой функций в состав четвертичных фосфониевых солей может привести к новым фосфорорганическим молекулам с потенциально ценными биологическими свойствами.

Нами взаимодействием 1,4-бис(трифенилфосфоний)бута-1,3-дихлорида, а также его дивалентного аналога с двойным мольным количеством гидроксиламина гидрохлорида в присутствии триэтаноламина впервые получены продукты присоединения бинуклеофила по обеим непредельным связям – ((2,3-бис-(гидроксимино)бутан-1,4-диил)бис(трифенилфосфоний)) дигалогениды в виде двух диастереомеров в эквимольном соотношении с выходами 70 и 82%, соответственно [19]. Установлено, что в отличие от трифенилфосфониевой соли его трибутильный аналог в тех же условиях образует соответствующие диастереомеры с выходом 77.8% с диастереомерным избытком 40%.

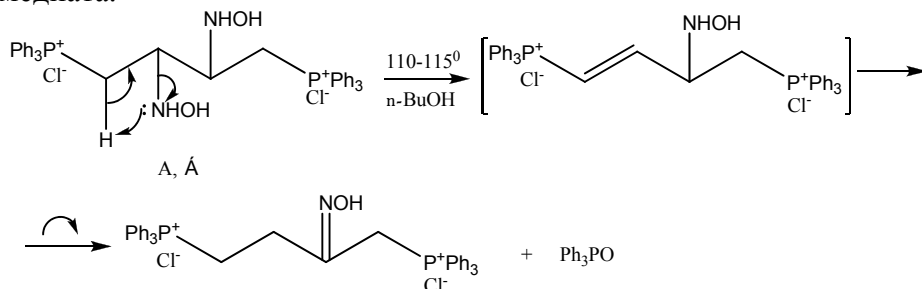


R=Ph, X=Cl; R=Ph, X=I; R=Bu, X=Br.

Варьированием растворителей нам удалось разделить полученные диастереомерные хлористые бистрифенилфосфониевые соли с сигналами в ЯМР ^{31}P -спектрах при δ 30,87(А) и 32,23 (Б).

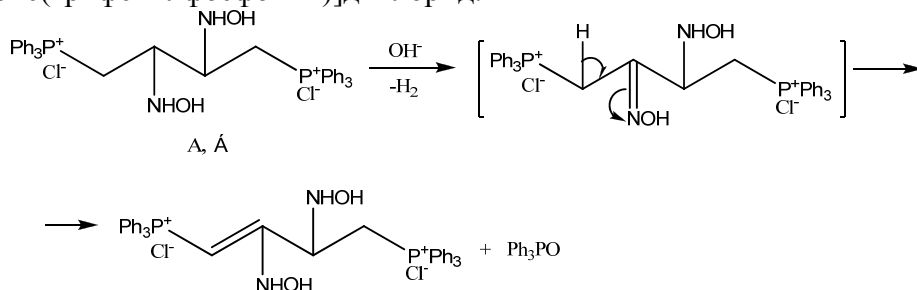
Ранее нами было установлено, что трифенил- и трибутил-2-гидрокси-аминопропилфосфониевые интермедиаты, получающиеся в результате взаимодействия трифенил- и трибутилаллилфосфониевых солей с гидроксиламином, при нагревании в диметилформамиде подвергаются самостоятельному дегидрированию с образованием син- и антиизомерных оксимов соответствующих ацетонилфосфониевых солей [20]. Исходя из этого с целью получения [(2,3-бис(гидроксимино)бутан-1,4-диил)-бис(трифенилфосфоний)]-дихлорида полученная смесь диастереомеров (А,Б) была подвергнута кипячению в хлороформе. Однако в результате реакции диастереомер (А) почти без изменения вернулся обратно, и в качестве единственного продукта реакции был получен трифенилфосфиноксид. Последующие исследования показали, что нагревание той же диастереомерной смеси А и Б в н-бутаноле при температуре 110-115 $^{\circ}\text{C}$ приводит к смеси продуктов, из которой нам удалось выделить и идентифицировать трифенилфосфиноксид и [(2-(гидроксимино)бутан-1,4-диил)бис(трифенилфосфоний)]дихлорид.

Образование последнего имело место, по всей вероятности, по схеме, включающей в себя на первой стадии 1,2-отщепление гидроксиламина с последующей двойной прототропной изомеризацией полученного интермедиата.

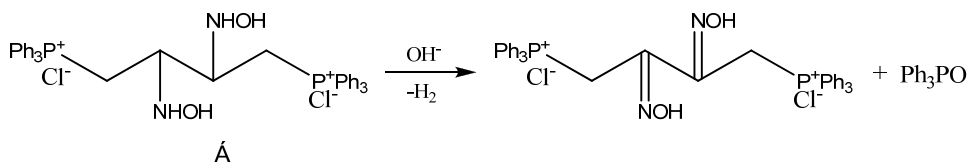


Такой необычный ход реакции с анионизацией гидроксиламина, на наш взгляд, обусловлен либо координацией неподеленной электронной пары азота с протоноподвижным α -водородным атомом фосфониевой соли, либо в результате образования межмолекулярных водородных связей с растворителем. Следует отметить, что тот же продукт с 70%-ным выходом был получен и в результате взаимодействия 1,4-бис(трифенилфосфоний)бут-2-иниленидийида с гидроксиламин гидрохлоридом в присутствии триэтиламина в хлороформе уже при -5°C .

С целью получения бисфосфиноксида с 2,3-дигидроксиаминобутан-1,4-диленовым общим радикалом из диастереомерной смеси А и Б нами был проведен щелочной гидролиз как двумольным количеством карбоната натрия в хлороформе при 15°C , так и 4-мольным избытком 10%-ного водного раствора едкого натра в среде бензола. Однако в обоих случаях были получены трифенилфосфиноксид и монодегидрированный продукт – [(2,3-бис(гидроксиамино)бут-1-ендиил)бис(трифенилфосфоний)]дихлорид.



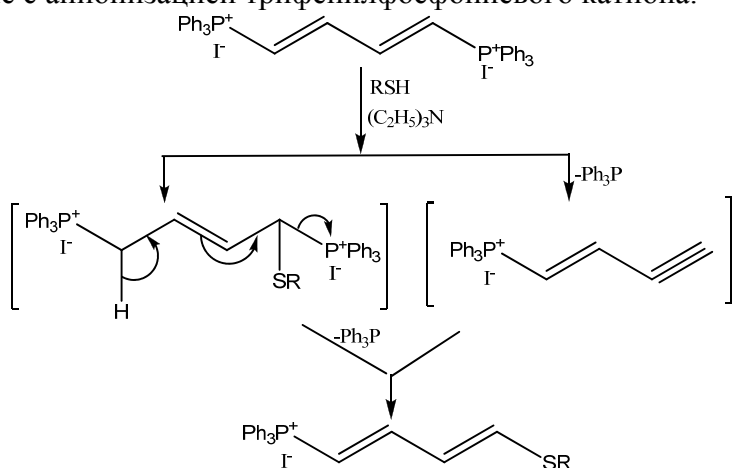
Тот же монодегидрированный продукт с выходом 73.7% был получен и при щелочном гидролизе диастереомера А, в то время как щелочной гидролиз диастереомера Б привел к образованию [(2,3-бис(гидрокси-имино)бутан-1,4-диил)бис(трифенилфосфоний)]дихлорида и трифенилфосфиноксида с выходами 10 и 60%, соответственно.



Следует отметить, что тот же бисоксим нами был получен также из йодистого аналога диастереомера (Б) в метаноле под действием CuBr_2 [21]. Структура полученного бисоксима наряду со спектрами ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C установлена с помощью РСА.

Недавно нами было выявлено новое направление реагирования 1,4-бис(трифенилфосфоний)бута-1,3-диендихлорида с диалкиламинами в пропаноле при нагревании при $80\text{-}90^\circ\text{C}$, приводящее к труднодоступным [4-(диалкиламино)бута-1,3-диен-1-ил]трифенилфосфоний хлоридам [22]. Реакция представлялась протекающей через промежуточный продукт Гофмановского распада – трифенил(бут-1-ен-3-ин-1-ил)-трифенилфосфоний хлорид, вступающий далее в реакцию сопряженного присоединения со вторичными аминами.

В продолжение этих исследований аналогичным образом нами разработан одностадийный способ синтеза [4-(алкилсульфанил)бута-1,3-диен-1-ил]трифенилфосфоний йодидов реакцией вышеупомянутой диендифосфониевой соли с тиолами в присутствии триэтиламина при комнатной температуре. Следует отметить, что в отсутствие триэтиламина реакция не идет. Роль триэтиламина, по всей вероятности, сводится к непосредственному участию в стадии расщепления, а также генерированию сульфид ионов. Второй теоретически возможный путь образования тех же продуктов реакции включает в себя первоначальное 1,4-присоединение RSH к исходной соли и последующее 1,4-расщепление с анионизацией трифенилфосфониевого катиона.



Выбор между этими двумя схемами нами не сделан. Нам удалось получить монокристалл [4-(этилсульфанил)бута-1,3-диен-1-ил]трифенилфосфоний йодида и с помощью РСА получить общий вид молекулы.

Как видно из вышеизложенного материала, найденные закономерности реагирования исследованных фосфониевых солей представляют не только теоретический интерес, но и могут быть использованы в целенаправленном синтезе новых фосфорорганических молекул, представляющих потенциальный практический интерес.

Литература

1. Hale K.J., Delisser V.M., Yeh L.K., Peak S.A., Manaviazar S., Bhatia G.S. *Tetrahedron Lett.*, 1994, v. 35, № 41, p. 7685-7688.
2. Avery M.A., Mehrotra S., Bonk J.D., Goins D.K., Miller R. *J. Med. Chem.*, 1996, v. 39, № 15, p. 2900-2906.
3. Sun H., Millar K.M., Yang J., Abboud K., Horenstein B.A., *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, № 16, p. 2801-2804.
4. Burk M.J., Feaster J.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, v. 114, № 15, p. 6266-6267.
5. Keough P.T. and Grayson M. *J. Org. Chem.*, 1964, v. 29, № 3, p. 631-635.
6. Saaman S. *Tetrahedron Lett.*, 1974, № 45, p. 3927-3930.
7. Григорян М.Р. *ЖОХ*, 2014, т. 84, вып. 3, с. 443-446.
8. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц. и Григорян М.Р. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, с. 59-66.
9. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц. и Григорян М.Р. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 224-232.
10. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Мовсисян М.Л., Инджикян М.Г., *ЖОХ*, 2010, т. 80, вып. 9, с. 1577-1579.
11. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Бичахчян А.С. *ЖОХ*, 2014, т. 84, вып. 3, с. 438-442.
12. Cristau H.J., Dug G., Christol H. *Synthesis*, 1983, № 5, p. 374-375.
13. Cristau H.J., Plenat F., Dug G., Bennammara A. *Tetrahedron*, 1985, v. 41, № 13, p. 2717-2725.
14. Овакимян М.Ж., Барсегян С.К., Кикоян Н.М., Инджикян М.Г. *ЖОХ*, 2005, т. 75, вып. 1, с. 164-167.
15. Plenat F., Bennammara A., Chiche L., Christol H. *Phosphorus and sulfur*, 1986, v. 26, p. 39-51.
16. Christol H., Chiche L. and Plenat F. *Synthesis*, 1986, № 1, p. 56-58.
17. Lewis D. J. *Biochem*, 1951, v. 49, p. 149.
18. Parry R.J., Wenying L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, p. 995.

19. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С. и Айвазян А.Г. Хим.ж. Армении, 2013, т.66, № 1, с. 63-75.
20. Овакимян М.Ж., Барсегян С.К., Погосян А.С., Кикоян Н.М., Инджикян М.Г. ЖОХ, 2004, т. 77, вып. 5, с. 871-872.
21. Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S. Chem.J.of Armenia, 2012, v.65, № 4, p. 574-577.
22. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С., Погосян А.С., Киноян Ф.С., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. ЖОХ, 2014, т. 84, вып.6, с. 944-947.

СИНТЕЗ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ АМИДНУЮ ГРУППУ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИМИНОВ И ЕНДИОНОВ С АМИДАМИ АЦЕТОУКСУСНОЙ И МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ

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

Институт органической химии НТЦ ОФХ НАН РА

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Введение

Взаимодействие оснований Шиффа или их соответствующих альдегидов с каталитически активированными С-Н нуклеофилами (ацетилацетон, эфиры ацетоуксусной кислоты и т.п.) является одним из важных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, производных β -лактама [1], дигидропиридина (реакция Ганча и его модифицированные варианты) [2], пиридина (реакция Гуарески) [3] и т.д. Аналогичные взаимодействия с участием α,β -непредельных дикарбонильных соединений (ендионы), которые часто получают *in situ* [4-6], применяются для синтеза карбоциклических соединений [7]. Нами также был привнесен скромный вклад в эту область. В частности, было показано, что при замене аммиака в реакции Ганча на первичные алкиламины вместо гетероциклизации происходит карбоциклизация с образованием производных аминоксенола [8].

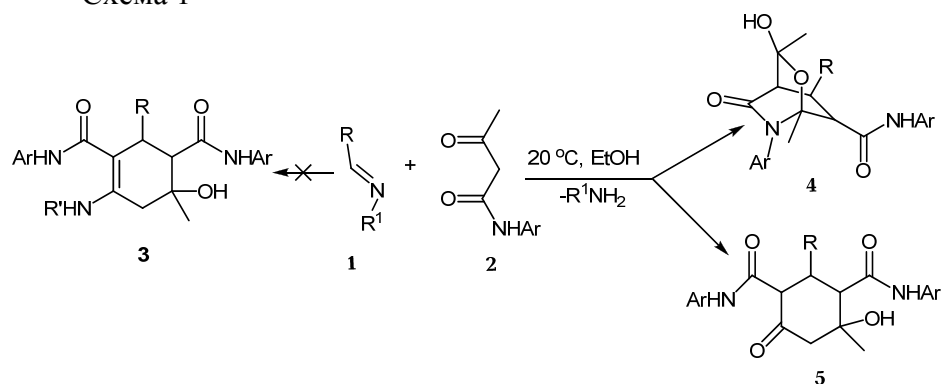
1. Взаимодействие аральдиминов с амидами ацетоуксусной кислоты и амидоэфирами малоновой кислоты

С целью расширения синтетических возможностей обнаруженного нами нового направления взаимодействия N-алкилиминов **1** с β -дикарбонильными соединениями в качестве С-Н нуклеофила использованы вторичные ариламины ацетоуксусной кислоты **2**. Если последние реагировали как ацетоуксусный эфир, то можно было бы получить соединения **3**, содержащие в своей структуре одновременно аминоксеновую и амидную группы, которые могли бы представить интерес с точки зрения фармакологии. Проведенные исследования показали, что взаимодействие иминов **1** и амидов **2** протекает в этаноле при комнатной температуре и в зависимости от природы заместителей в реагентах (R, R', Ar), основности катализатора (если он применяется) и температуры проведения реакции, вместо ожидаемых аминоксено-

логексенов **3** образуются продукты гетероциклизации **4** (замещенные 2-окса-6-азабицикло[2,2,2]-октаны) и карбоциклизации **5** ($N^1, N^2, 2$ -триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды) (схема 1) [9, 10].

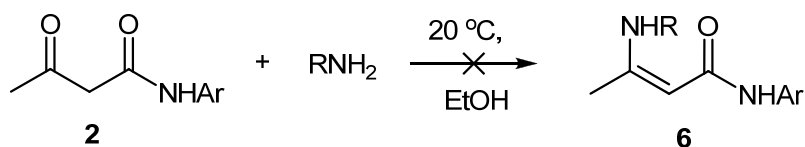
Надо сказать, что предполагаемый путь, через который из β -дикарбонильных соединений получают аминциклогексены, включает в себя промежуточное образование соответствующих енаминов [11].

Схема 1



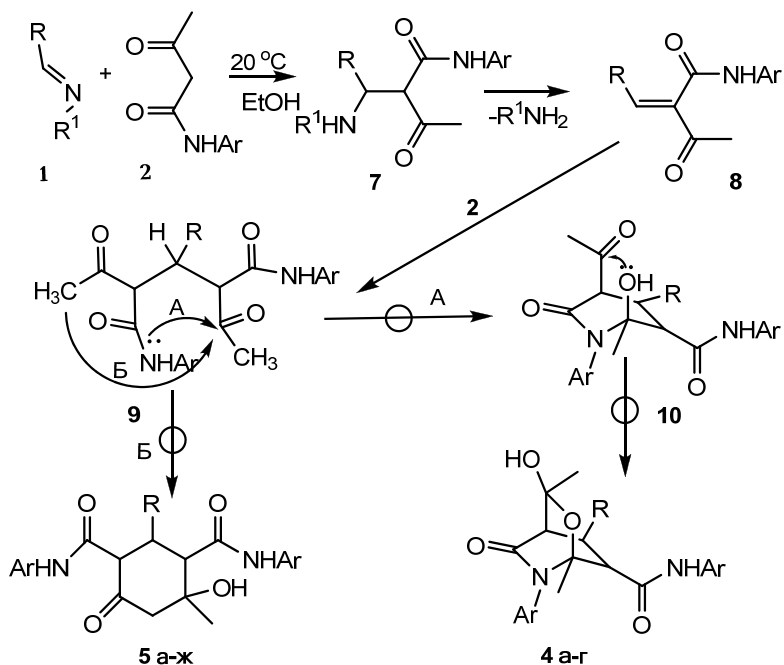
Оказалось, что в указанных условиях ариламида ацетоуксусной кислоты (**2**) не образуют енамины **6**, и поэтому, наверное, в данном случае соединения **3** не образовались.

Схема 2



Что касается соединений **4** и **5**, то их образование можно представить по схеме 3. Согласно приведенной схеме 3, соединения **4** и **5** являются продуктами внутримолекулярной циклизации ($\rightarrow \ominus \rightarrow$) промежуточного аддукта **9**. Соединение **4** образуется в результате двойной гетероциклизации (путь А), причем полукетотелизация ($10 \rightarrow 4$) протекает вследствие трансаннулярного взаимодействия [12], а соединение **5** получается вследствие карбоциклизации (путь Б). Как видно из структуры промежуточного соединения **9** (2,4-диацетил- $N^1, N^5, 3$ -триарилпентандиамида), заместитель (R) в положении 3, находясь довольно далеко от реакционных центров (C=O, C-H, N-H), в принципе, не может оказать определенного электронного влияния на хемоселективность внутримолекулярной циклизации.

Схема 3



К сожалению, имеющихся пока экспериментальных данных (табл. 1, №1-6) недостаточно для утверждения сказанного.

В отличие от этого, наблюдается существенное влияние характера заместителя R^1 на направление циклизации (№7-9 или 10, 11, 1, 12-15), то есть при возрастании основности имида **1** (или соответствующего амина R^1NH_2) образование карбоцикла **5** может стать единственным направлением взаимодействия и наоборот. Это, повидимому, связано с тем, что в присутствии сравнительно сильного основания С-Н кислота **2** ($pK_a = 10,5$ [13]) превращается в сильный С-нуклеофил, а нуклеофильность амидной группы, обусловленная неподделенной парой атома азота, при этом не меняется. Что касается кислотности амидной NH группы, то она настолько слабая ($pK_a = 25$ [14]), что увеличить ее нуклеофильность за счет отрыва протона в указанных условиях практически невозможно.

О высказанном предположении свидетельствует и тот факт, что при применении катализаторов (ТЭА, пиперидин), основность которых больше, чем первичных аминов (R^1NH_2), гетероциклизация сопровождается карбоциклизацией (№ 17-19). Следует отметить, что аналогичным образом влияет на направление реакции повышение температуры проведения реакции (№ 20-22), а также микроволновое облучение (№ 23), причем в обоих случаях наблюдается увеличение

Таблица 1

Зависимость направления внутримолекулярной циклизации аддукта **9** от природы заместителей, находящихся в реагентах **1** (R, R¹), **2** (Ar) и условий (кат. и t^oC) проведения взаимодействия

№ Опыта	R	R1	№ Соед. 1	Ar	№ Соед. 2	t, °C, EtOH	Катали за-гор	Соед.		Выход, %	
								4	5	4	5
1	Ph	(CH ₂) ₂ OH	а	2-MePh	а	20	-	а	-	32	-
2	4-ClPh	(CH ₂) ₂ OH	б	2-MePh	а	---	-	-	а	-	27
3	4-NO ₂ Ph	(CH ₂) ₂ OH	в	2-MePh	а	---	-	-	б	-	32
4	4-Me ₂ NPh	(CH ₂) ₂ OH	г	2-MePh	а	---	-	б	-	33	-
5	2-Фурил	(CH ₂) ₂ OH	д	2-MePh	а	---	-	-	в	-	54
6	2-Фурил	(CH ₂) ₂ OH	д	2,4-Me ₂ Ph	б	---	-	в	-	58	-
7	Ph	(CH ₂) ₂ OH	а	2,4-Me ₂ Ph	б	---	-	г	-	52	-
8	Ph	(CH ₂) ₃ OH	е	2,4-Me ₂ Ph	б	---	-	г	-	52	-
9	Ph	(CH ₂) ₄ OH	ж	2,4-Me ₂ Ph	б	---	-	г	г	36*	23*
10	Ph	Ph	з	2-MePh	а	---	-	а	-	65	-
11	Ph	PhCH ₂	и	2-MePh	а	---	-	а	-	50	-
12	Ph	(CH ₂) ₃ OH	е	2-MePh	а	---	-	-	д	-	71

Продолжение табл.1

13	Ph	циклогексил	к	2-МеPh	а	---	-	-	д	-	61
14	Ph	(CH ₂) ₄ ОН	ж	2-МеPh	а	---	-	-	д	-	44
15	Ph	t-Bu	л	2-МеPh	а	---	-	-	д	-	71
16	Ph	циклогексил	к	4-МеPh	в	---	-	-	е	-	61
17	Ph	(CH ₂) ₂ ОН	а	2,4-Ме ₂ Ph	б	---	ТЭА	г	г	30*	15*
18	Ph	(CH ₂) ₂ ОН	а	2,4-Ме ₂ Ph	б	---	Рр	г	г	22*	22*
19	Ph	(CH ₂) ₃ ОН	е	3-МеPh	г	---	Рр	-	ж	-	37
20	Ph	(CH ₂) ₂ ОН	а	2,4-Ме ₂ Ph	б	кип	-	-	г	-	10
21	Ph	(CH ₂) ₂ ОН	а	2,4-Ме ₂ Ph	б	кип	ТЭА	-	г	-	23
22	Ph	(CH ₂) ₂ ОН	а	2,4-Ме ₂ Ph	б	кип	Рр	-	г	-	54
23	Ph	(CH ₂) ₃ ОН	е	2,4-Ме ₂ Ph	б	ксил.	MW	-	г	-	24

*Выходы определены согласно данным ПМР спектров.

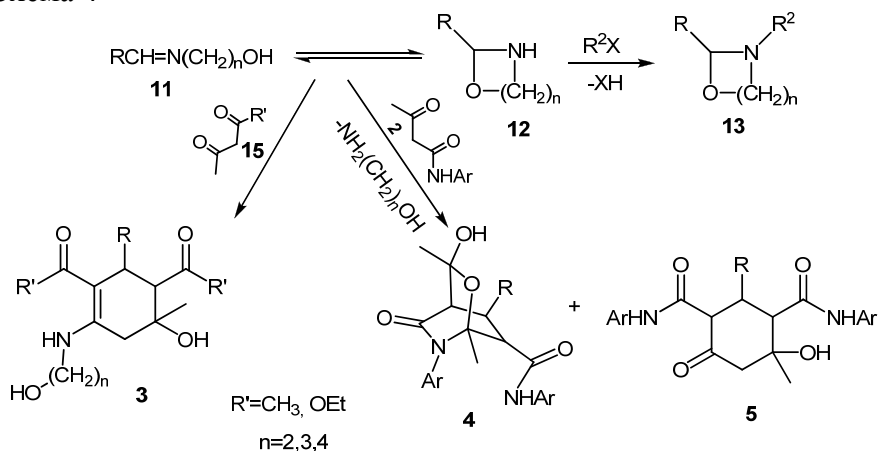
образования вязкой массы, которая, по-видимому, является продуктом межмолекулярной конденсации. Таким образом, хемоселективность внутримолекулярной циклизации при взаимодействии аральдиминов и ариламидов ацетоуксусной кислоты, в основном, зависит от температуры проведения реакции и основности имида или катализатора, если он применяется. Исходя из сказанного, взаимодействие можно направить либо в сторону карбоциклизации, либо – гетероциклизации. Используя полученные данные можно объяснить и данные, полученные Гейном и сотр., согласно которым при взаимодействии ароматических альдегидов и амидов ацетоуксусной кислоты в присутствии пиперидина образуются только карбоциклические диамины **5** [15].

Исследована была антибактериальная активность синтезированных соединений **5(б, в, г, ж)** и **4(а, г)** методом диффузии в агаре при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1мл среды на грамположительных стафилококках и грамотрицательных палочках [9]. Исследования показали, что соединение **5ж** проявляет выраженную активность в отношении грамположительных микробов, подавляя их рост в зоне диаметром 18-19мм, соединение **5б** – значительно низкую активность (d=11-12мм), а соединения **5в, 5г, 4а** и **4г** активности не проявляют. Соединения **4а** и **4г** на противосудорожную активность по тесту коразоловых клонических судорог при внутрибрюшинном введении этих соединений в дозе 200 мг/кг инактивны [16].

В химии азометинов особое место занимают имины **11**, содержащие при атоме азота гидроксильную группу, что обусловлено возможностью синтезировать на их основе замещенные 1,3-оксазациклоалканы **13**, многие из которых проявляют биологическую активность [17]. С другой стороны, они являются удобными объектами для изучения процессов кольчато-цепной таутомерии, (**11** \rightleftharpoons **12**) в частности, для выяснения таутоselectивности, в зависимости от природы реагента и условий проведения реакции [18, 19]. Отметим, что каждый таутомер (кольчатый или цепной) может в свою очередь реагировать хемоселективно.

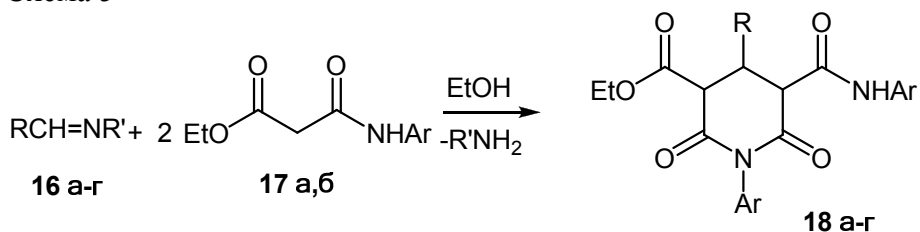
Как было сказано выше, при взаимодействии иминов **1** [R'=(CH₂)_nOH] с β-дикарбонильными соединениями **2, 15**, которым присущи как нуклеофильные, так и электрофильные свойства, реакция протекает тауто- и хемоселективно с участием только электрофильного центра цепного таутомера **11**, приводя к образованию карбоциклических соединений **3, 5** или гетеробифицических новых систем **4** [20, 21, 9] (схема 4).

Схема 4



В указанной реакции в качестве β -дикарбонильного соединения нами были использованы также амидоэфиры малоновой кислоты (этил-3-амино-3-оксипропионаты) **17**, и было установлено, что образуются замещенные глутаримиды **18** [22-24], то есть, и в этом случае реакция с участием иминов **16** протекает таутоselectивно (схема 5).

Схема 5

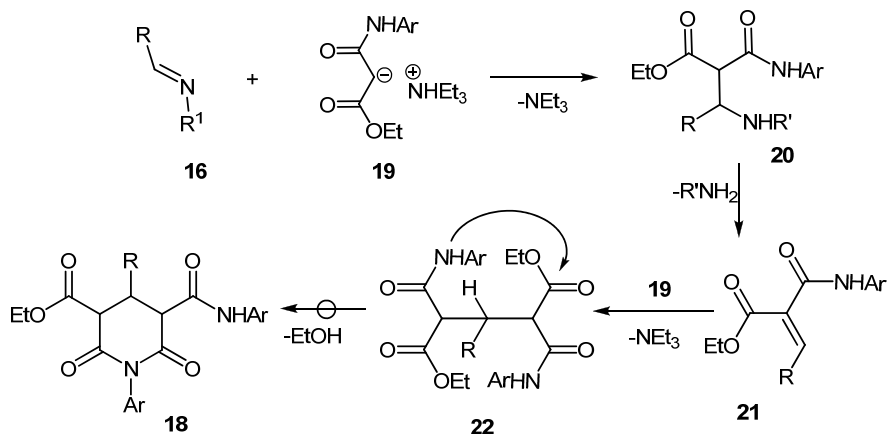


$R = C_6H_5$ (**16a**, **16b**, **18a**, **18b**), $4-ClC_6H_4$ (**16в**, **18в**), $4-NO_2C_6H_4$ (**16г**, **18г**);
 $R' = (CH_2)_2OH$ (**16a**, **16г**), $(CH_2)_3OH$ (**16б**), $CH_2C_6H_5$ (**16в**);
 $Ar = 2,4-(CH_3)_2C_6H_3$ (**17a**, **18a**), $2-CH_3C_6H_4$ (**17б**, **18б-г**).

С целью выяснения синтетических возможностей этой реакции изучено влияние различных факторов на ход взаимодействия, в том числе и характера заместителей, находящихся в реагентах. Проведенные опыты показали, что взаимодействие иминов **16** и амидоэфиров **17** протекает в этаноле при кипячении в присутствии триэтиламина или пиперидина. Оно имеет место и в отсутствие указанных аминов, но с более низкими выходами. Схема, по которой образуются замещенные глутаримиды **18**, состоит из нескольких последовательных реакций (схема 6), и, наверное, это является одной

из причин сравнительно низкого суммарного выхода (28-40 %) имида **18**.

Схема 6



Как видно из схемы 6, первая стадия взаимодействия – это нуклеофильное присоединение к C=N двойной связи и поэтому электроноакцепторные группы в имидах со стороны атома углерода (R) должны способствовать этому, а электронодонорные – наоборот, что и наблюдается экспериментально. Так, ароматические альдимины реагируют, а алифатические – нет. Что касается заместителя при атоме азота (R'), то им может быть и группа, не содержащая гидроксильную группу (**16в**).

Вторая стадия – это отщепление амина из β-амино-1,3-дикарбонильного соединения **20**, что является достаточно известной реакцией (β-эффект для β-аминокетонов) и, видимо, для данной реакции она, за счет наличия второй карбонильной группы, протекает очень быстро, о чем свидетельствует тот факт, что промежуточное соединение **20** нам не удалось обнаружить.

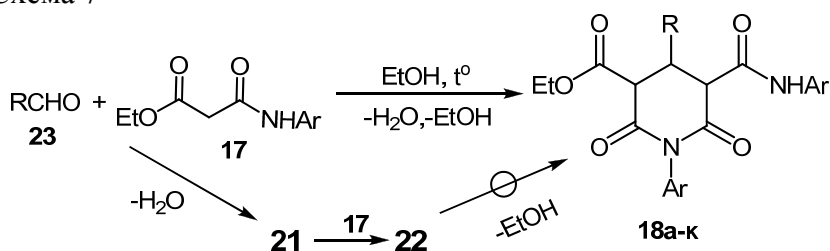
Следующая стадия – это подобная реакция Михаэля и для подтверждения наличия указанной стадии мы попытались отдельным опытом получить промежуточное соединение **21** взаимодействием амидоэфир **17** с альдегидами **23**. Проведенные опыты показали, что независимо от мольного соотношения реагентов **17** и **23** в присутствии пиперидина или триэтиламина в результате взаимодействия, в основном, образуются соответствующие замещенные глутаримиды **18** с выходами 32-84 и 29-40%, соответственно [25] (схема 7). Такой результат говорит о том, что, как ни странно, образующийся арилиденамидоэфир **21** более реакционноспособен, чем соответствующий альдегид **23**, тогда как известно, что при аналогичном взаимодействии с ацетилацетоном, ацетоуксусным- или малоновым

эфирами соответствующие арилиденпроизводные получают с высокими выходами [7].

Интересно, что в случае *o*-метоксибенальдегида наблюдается обратная картина, то есть, соответствующее арилиденпроизводное **21** (R=2-CH₃OC₆H₄) является конечным продуктом реакции, что, по-видимому, является следствием проявления орто-эффекта.

Последняя стадия образования глутаримидов **18** из имино или из альдегидов является внутримолекулярной циклизацией ($\ominus \rightarrow$) аддукта **22** с участием амидной и сложноэфирной группировок. Эта стадия, видимо, является лимитирующей, о чем свидетельствует тот факт, что, в зависимости от продолжительности реакции, в продуктах иногда обнаруживается наличие промежуточного аддукта **22**. Более того, в случае фурфурола он является конечным продуктом взаимодействия.

Схема 7



R = C₆H₅, Ar = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (**10a**); R = C₆H₅, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10б**);
R = 4-ClC₆H₄, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10в**); R = 4-NO₂C₆H₄, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10г**);
R = 4-(CH₃)₂NC₆H₄, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10д**); R = 4-CH₃OC₆H₄, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10е**);
R = 4-(CH₃)₂CHOC₆H₄, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10ж**);
R = 4-(CH₃)₂CHOC₆H₄, Ar = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (**10з**);
R = 3-NO₂C₆H₄, Ar = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (**10и**); R = 3-NO₂C₆H₄, Ar = 2-CH₃C₆H₄ (**10к**).

Таким образом, обобщая данные, полученные при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты с аральдимидами или ароматическими альдегидами, можно заключить, что для синтеза функционально замещенных глутаримидов, во всех отношениях, целесообразно использовать соответствующий альдегид, причем указанные глутаримиды, согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, в обоих случаях образуются в виде двух стереоизомеров.

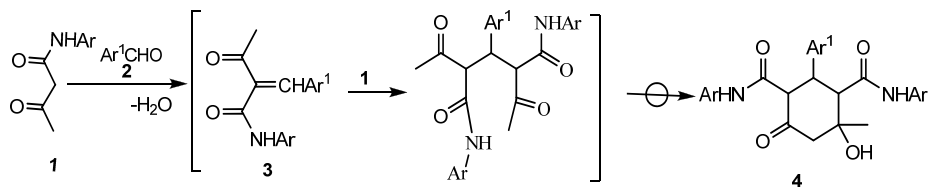
Была исследована противосудорожная активность некоторых синтезированных глутаримидов (**18а**, **18б**, **18в**, **18г**, **18е**). Проведенные опыты показали, что по тесту коразоловых клонических судорог в дозе

200 мг/кг при внутривенном введении соединения не проявляют противосудорожного действия и в указанной дозе не вызывают миорелаксации [16].

2. Взаимодействие ендионов с амидами ацетоуксусной кислоты и амидоэфирами малоновой кислоты

Известно, что α,β -непредельные дикарбонильные соединения (ендионы) легко присоединяют СН-кислоты, особенно β -дикарбонильные соединения [7]. В литературе почти отсутствуют данные по применению в этих реакциях в качестве дикарбонильных соединений вторичных амидов ацетоуксусной кислоты. Известно лишь одно сообщение, где показано, что при взаимодействии ариламинов ацетоуксусной кислоты **1** с ароматическими альдегидами **2** в присутствии пиперидина (Pp) образуются N,N'-диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **4** [15]. По мнению авторов реакция протекает через образование промежуточного ендиона **3** (схема 1).

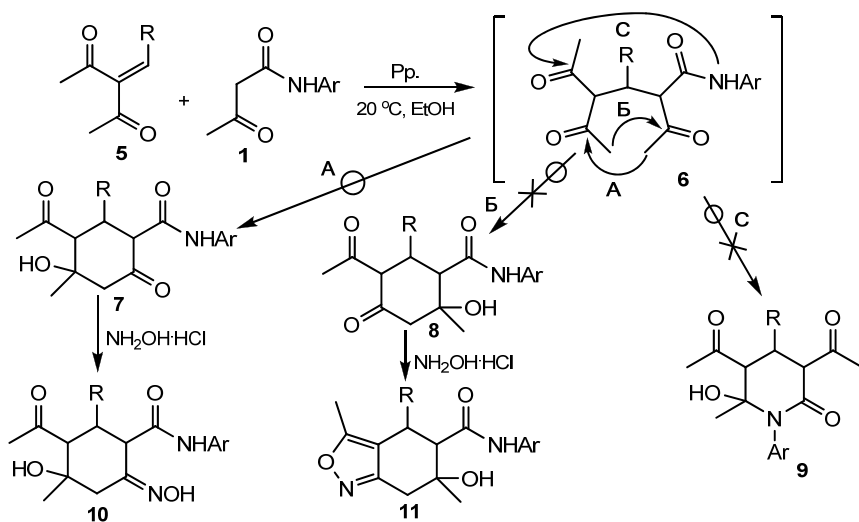
Схема 1



С точки зрения синтеза и теоретических аспектов интересно было исследовать взаимодействие арилиденацетилацетона **5** с ариламидами ацетоуксусной кислоты **1**. Вопрос в том, что при протекании нуклеофильного присоединения амида **1** к ендиону **5** по Михаэлю образующийся аддукт **6** в присутствии пиперидина мог подвергнуться внутримолекулярной циклизации по трем направлениям (А, Б, С, схема 2). Спектральные исследования (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , NOESY) продукта взаимодействия **7**, а также его оксима **10** показали, что реализуется путь А (карбоциклизация) с выходами 30-57% [26].

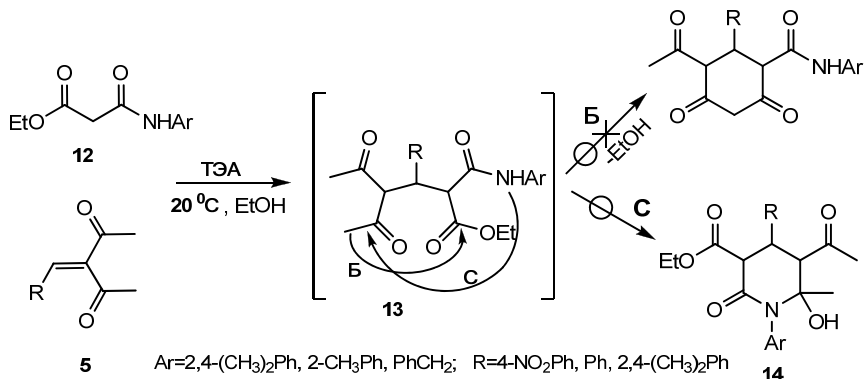
С целью исключения карбоциклизации (путь А) в вышеприведенном взаимодействии и направления его в сторону гетероциклизации (путь С), вместо амидов **1** были использованы амидоэфиры малоновой кислоты **12**.

Схема 2



Проведенные опыты показали, что взаимодействие также протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, а промежуточно образующийся аддукт **13** подвергается внутримолекулярной гетероциклизации (путь С) с образованием этил-5-ацетил-6-гидрокси-1,4-диарил-6-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксилатов **14** с выходами 30-90% (схема 3) [27].

Схема 3



Структура соединений установлена с помощью ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и DEPT спектроскопии. Что касается отсутствия продуктов карбоциклизации, обусловленной нуклеофильной атакой ацетильной группы аддукта **13** (путь Б, схема 3), то это, видимо, связано с низкой электрофильностью этоксикарбонильной группы.

Многие природные и синтетические соединения, содержащие 2-пипридоновый фрагмент, проявляют разнообразные фармакологические свойства [28-31]. Для создания строительных блоков, содержащих

указанный фрагмент, в качестве исходных соединений чаще всего применяются ендионы, в частности, замещенные алкоксиэтилены, способные вступать в реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю [32]. В качестве нуклеофила в таких реакциях нами были применены ариламидамы ацетоуксусной кислоты **1** и было показано, что их взаимодействие с этоксиметилиденацетилацетоном **15** в присутствии ТЭА протекает при комнатной температуре, приводя к образованию двух соединений **16** и **17**, являющихся производными 2-пиридоны с выходами 50-67% и до 37%, соответственно (табл. 1) по следующей схеме (схема 4) [33].

Схема 4

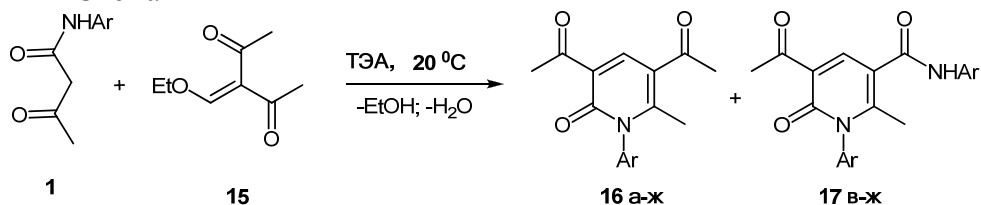


Табл. 1. Выходы и соотношения соединений **16а-ж** и **17в-ж**

N	Ar	Продукты		Соотношение 16 : 17 по ЯМР	Выходы %	
		16	17		16	17
1	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	16 а	-	-	65	следы
2	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	16 б	-	-	67	следы
3	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	16 в	17 в	4 : 3	35	20
4	C ₆ H ₅	16 г	17 г	2 : 1	51	37
5	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	16 д	17 д	3 : 2	34	32
6	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	16 е	17 е	4 : 1	55	21.5
7	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	16 ж	17 ж	2 : 1	48	16.9

С амидами **1** аналогичным образом реагирует и этоксиметиленацетоуксусный эфир **18**. Выходы и соотношения соответствующих 2-пиридонов **19**, **17** приведены в табл. 2 [34].

Схема 5

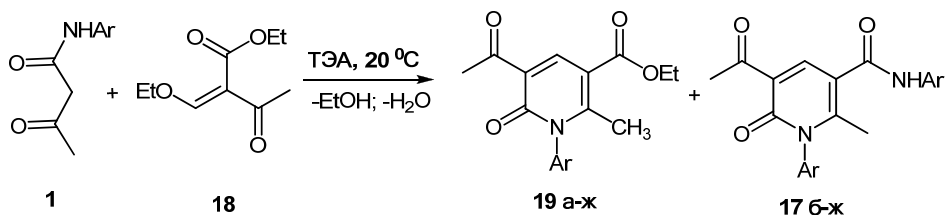
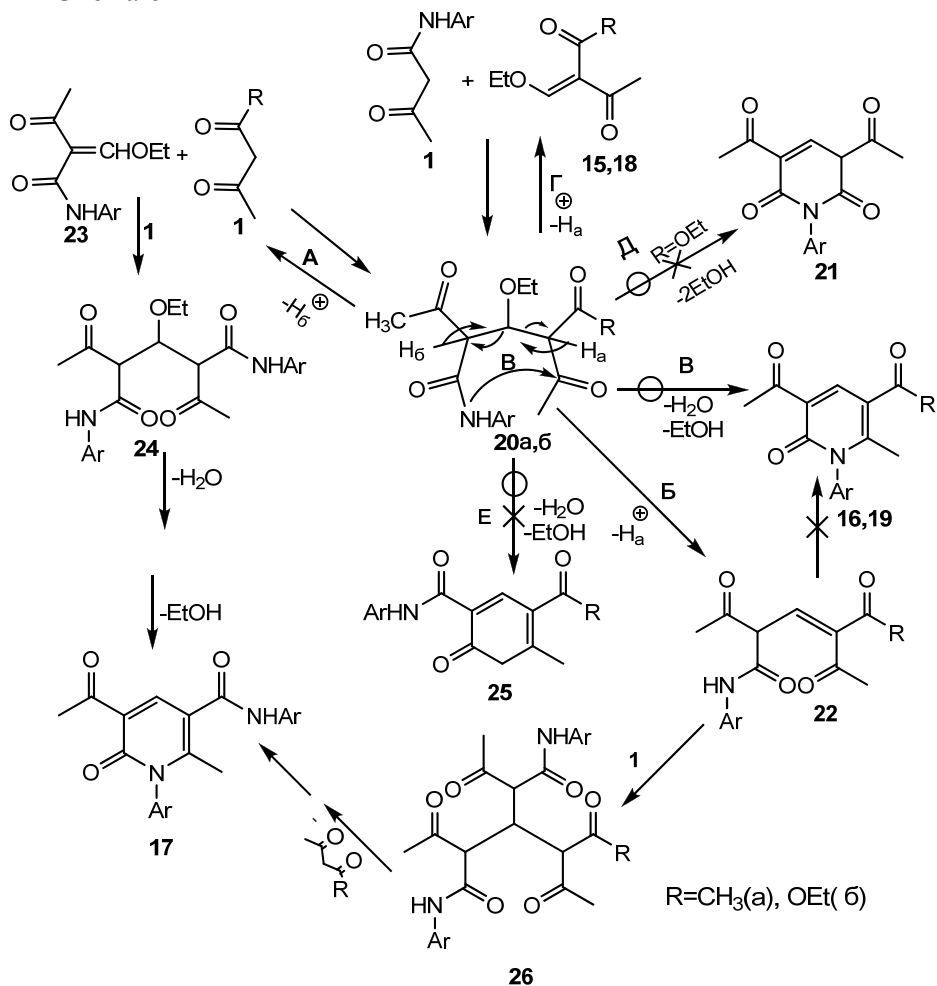


Табл. 2. Выходы и соотношения **19а-ж** и **17г-е**

N	Ar	Продукты		Соотношение 19:17 по ПМР	Выходы, % по ПМР	
		19	17		19	17
1	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	19а	-	-	54	следы
2	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	19б	17б	10:1	62	10
3	C ₆ H ₅	19в	17в	9:2	55	21
4	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	19г	17г	9:2	52	17.3
5	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	19д	17д	9:2	71	27
6	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	19е	17е	9:1	52	12
7	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	19ж	17ж	3:1	53	30

Возможные пути образования соединений **16**, **19** и **17** приведены в схеме 6.

Схема 6

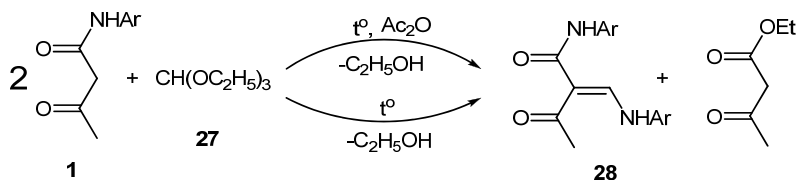


Как видно из схемы 6, промежуточный аддукт Михаэля (**20a,б**) теоретически может подвергнуться ряду внутримолекулярных циклизаций, в том числе гетероциклизации (В, Д) и карбоциклизации (Е и еще два варианта, которые не приведены в схеме), и отщеплению (А, Б, Г). Образование соединений **16** и **19** свидетельствует о том, что циклизация аддукта **20** происходит региоселективно с участием амидной и ацильной групп. Что касается образования промежуточного соединения **22** (путь Б, по которому могли получиться продукты **16**, **19** и **17**), то о нем речь пойдет чуть позже.

Образование же соединения **17** может произойти, если произойдет "перенос" этоксиметиленовой группы из реагента **15** или **18** к реагенту **1** (**15/18**→**20**→**23**).

Для подтверждения этой версии была сделана попытка отдельным опытом получить соединение **23** и ввести его во взаимодействие с амидами **1**. Однако, выяснилось, что при взаимодействии амида **1** с ортоформиатом (**27**) в присутствии уксусного ангидрида при нагревании соединение **23** не образуется. В результате реакции получают N-арил-2-(ариламинометил)-3-оксобутанамиды (**28**). Последние получают и в отсутствие уксусного ангидрида. Следует отметить, что аналогичную реакцию впервые зафиксировали Сейдел и сотр. при взаимодействии 2-ацетоацетиламинопиридина с ортоформиатом в присутствии хлористого цинка [35].

Схема 7.



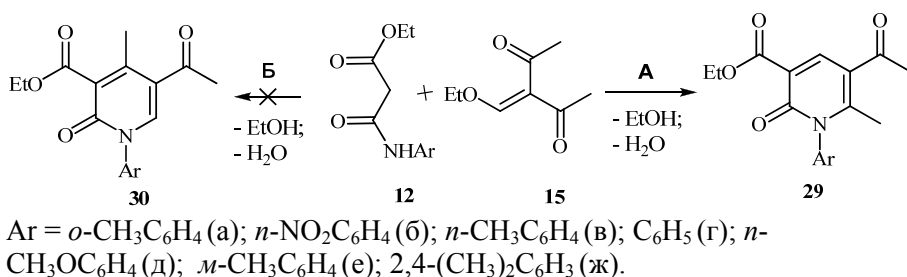
Ar = *o*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (a), 2,4-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (e).

Надо добавить, что отдельным опытом было показано, что соединение **28** при комнатной температуре не реагирует с амидом **1** в присутствии триэтиламина. Таким образом, исходя из полученных данных, трудно однозначно сказать, реализуется ли образование соединения **17** посредством "переноса" этоксиметиленовой группы (путь А).

С целью выяснения причины такого "переноса" (если конечно он на самом деле осуществляется), а также для создания нового доступного метода синтеза функционально замещенных 2-пиридонов, изучено взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты **12** с этокси-метилендиацетилацетоном (**15**).

Следует отметить, что данное исследование поможет также понять поведение ендииона **15** в условиях нуклеофильного присоединения, т.е. являются ли ожидаемые пиридоны продуктами реакции Михаэля (пиридоны **29**, путь **A**) или же Кневенагеля (пиридоны **30**, путь **B**). Проведенные опыты показали, что, во-первых, указанное взаимодействие протекает в присутствии триэтиламина при 20 °С и по данным ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, приводит к образованию 1-арил-5-ацетил-3-карбэтокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридинов (**29**) с выходами 33-55 % [36, 37].

Схема 8



Во-вторых в случае моноамида **12** в отличие от амидов **1**, получение конечных продуктов **35**, которые могли бы образоваться "переносом" этоксиметиленовой группы (путь **32**→**33**→**34**→**35**), не наблюдается (схема 9).

При сравнении данных, полученных при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты (ААК, **1**) с этоксиметиленоацетилацетоном (ЭМАА, **15**) или с этоксиметиленоацетоуксусным эфиром (ЭМАУЭ, **18**, схема 6) и при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты (АЭМК, **12**) с **15** (схема 9) получается, что возможность "переноса" этоксиметиленовой группы как будто зависит от кислотности атомов H_a и H_b в промежуточных аддуктах **20** и **32**.

Для подтверждения этой версии изучено также взаимодействие **1** с этоксиметиленмалоновым эфиром (ЭММЭ) **40**.

Установлено, что указанное взаимодействие протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, образуя 5-ацетил-N, 1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды (**17**) с выходами 55-84%, и только в случае **1e** обнаружено также образование **41e** (схема 10).

Схема 9

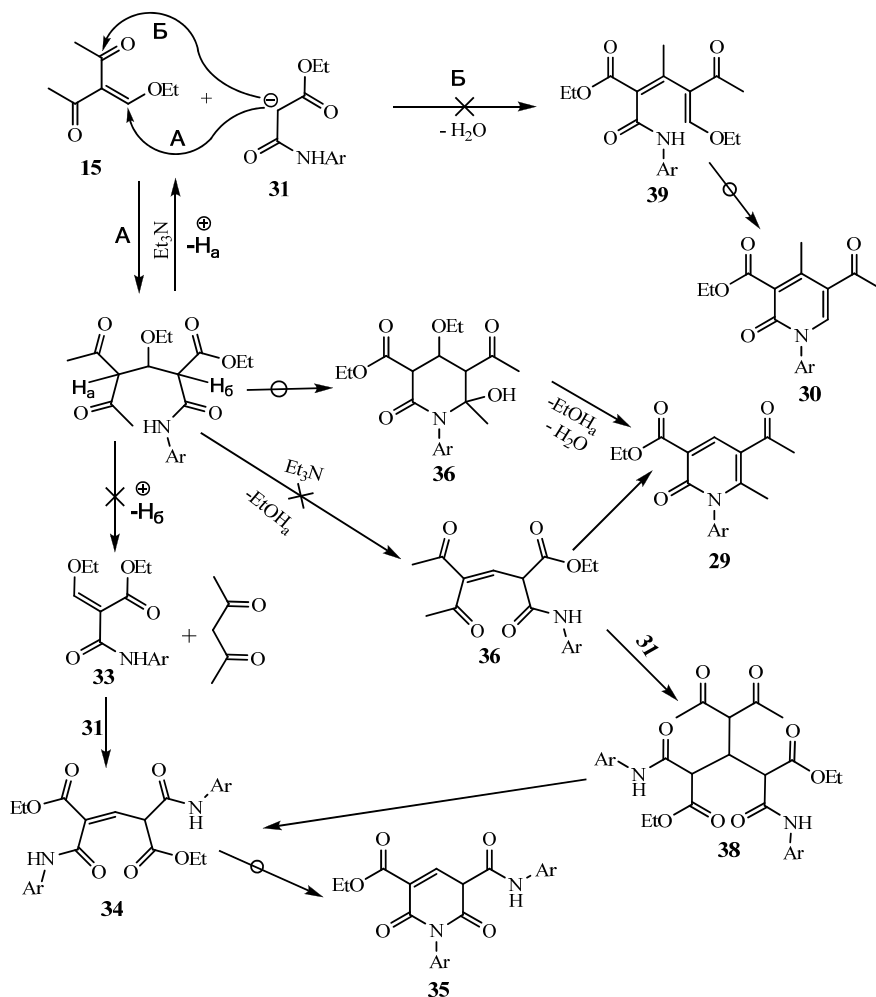
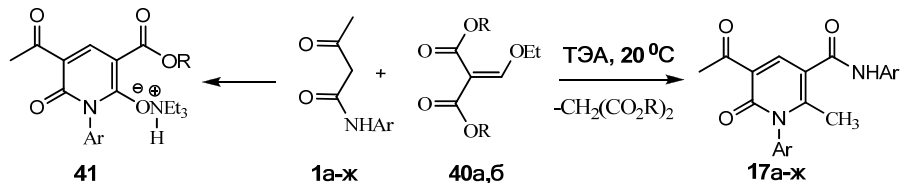


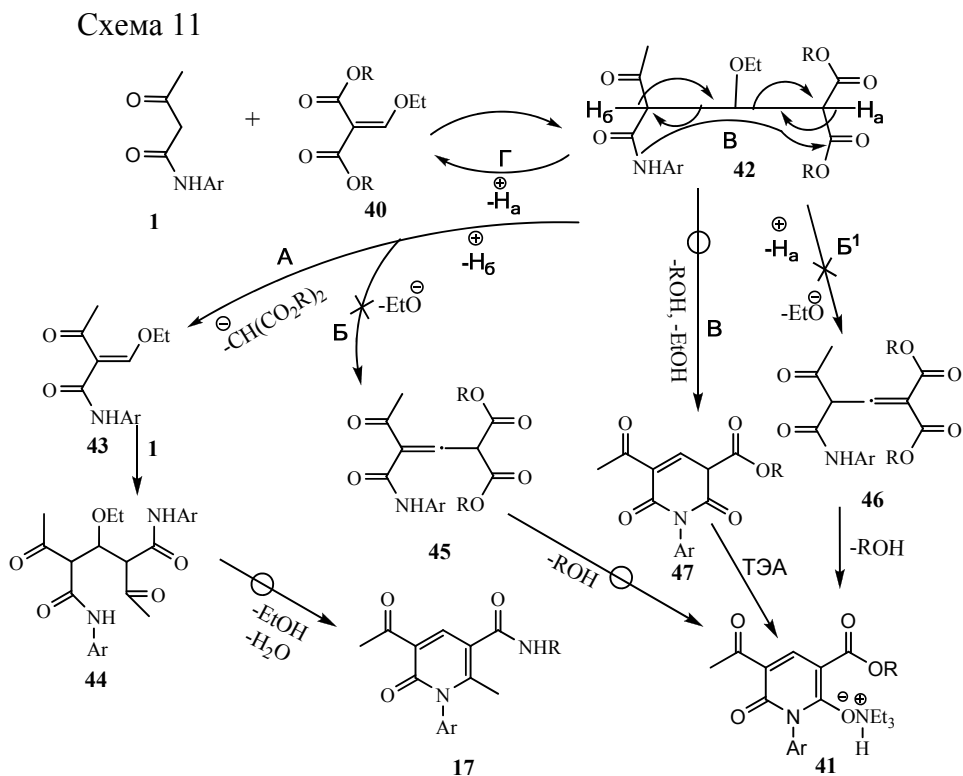
Схема 10



Ar = 2-CH₃Ph (а), 3-CH₃Ph (б), 4-CH₃Ph (в), Ph (г), 4-CH₃OPh (д), 4-NO₂Ph (е), 2,4-(CH₃)₂Ph (ж); R = CH₃ (а), C₂H₅ (б).

Чтобы понять причину обнаруженных закономерностей в указанных реакциях, то есть, почему при взаимодействии ААК и ЭМАА или же - ААК и ЭМАЭ образуется смесь пиридонов 16, 17 или 19, 17

(схема 6), а в случае - ААК и ЭММЭ - в основном пиридоны **17** (схема 10), в то время как при взаимодействии АММК и ЭМАА образуются только пиридоны **29** (схема 8), ниже приводятся те пути, по которым могли образоваться соединения **17** и **41** (схема 11).

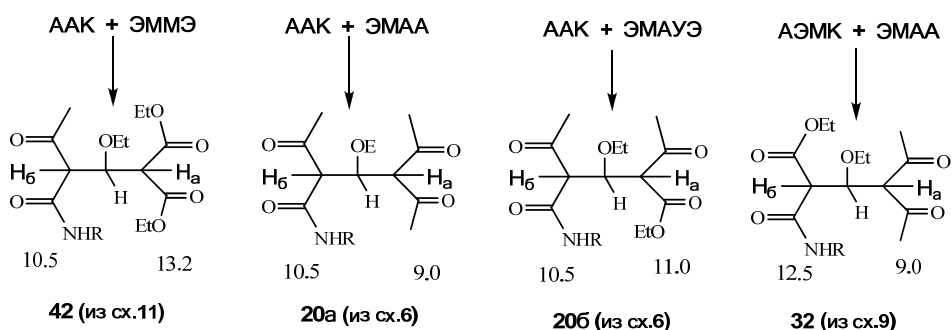


Как видно из схемы 11, промежуточный аддукт **42** в присутствии основания (ТЭА) способен подвергнуться нескольким превращениям (А,Б,Б¹,В,Г). Заметим, что хемоселективность превращения А и Г (перенос этоксиметиленовой группы или ретрореакция Михаэля) зависят от кислотности атомов водородов H_а и H_б, а конкуренция между реакциями А и Б или Г и Б¹ определяется стабильностью уходящего аниона [(CO₂Et)₂CH⁻, EtO⁻ или CH₃CO(CONHAr)HC⁻ и EtO⁻, соответственно], причем стабильность указанных карбанионов, как известно, намного больше, чем этилат аниона. То есть в промежуточных аддуктах **20a** (R=CH₃), **20б** (R=OEt), **32** и **42** отщепление этилового спирта практически невозможно. Что касается превращения В (внутримолекулярная циклизация), то она зависит от кислотности атома водорода амидной NH группы, поскольку, во - первых, аналогичные реакции без основания не протекают, во - вторых, при наличии в ароматическом кольце нитро группы (**1e**) указанная циклизация

частично протекает. Надо добавить, что эти рассуждения можно отнести и к аддуктам **20a**, **20б**, **32** (см. схема 12). Следует заметить, что не имея конкретных данных кислотности H_a и H_b , однако, можно их сравнивать, используя pK_a С-Н кислот малонового эфира (13.0), ацетилацетона (9.0), ацетоуксусного эфира (11.0) [38] и ариламида ацетоуксусной кислоты (10.5) [13].

Что касается pK_a амидоэфиров малоновой кислоты (~12.5), то она вычислена, исходя из pK_a малонового эфира (13.0) и разности pK_a ацетоуксусного эфира и его амида, которая составляет 0.5.

Схема 12



Исходя из перечисленных данных можно констатировать, что в-первых, поскольку в аддукте **42** кислотность H_b намного больше (примерно на три порядка), чем H_a , поэтому происходит ретрореакция Михаэля с отщеплением малонового эфира и одновременно образуется этоксиметиленпроизводное **43** (перенос этоксиметиленовой группы), которое далее реагируя со второй молекулой исходного амида (**1**) превращается в 2-пиридон **17**, в то же время, вследствие слабой электрофильности этоксикарбонильной группы, аддукт **42** в указанных условиях, в основном, не подвергается внутримолекулярной циклизации (схема 11).

Во-вторых – так как в аддукте **32** (схема 12) кислотность атома водорода H_b намного меньше (примерно на три порядка), чем H_a , поэтому при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты с этоксиметиленацилацетоном не происходит ретрореакция Михаэля, а за счет большой электрофильности ацетильной группы (по сравнению с этоксикарбонильной) происходит внутримолекулярная циклизация с образованием соединения **29** (схема 9).

В-третьих – если же разность кислотности между атомами H_a и H_b небольшая, как в аддуктах **20a** и **20б**, то должен реализоваться одновременно путь Г (перенос этоксиметиленовой группы) и Е

(образование исходных реагентов), а также и внутримолекулярная гетероциклизация с участием ацетильной группы (схема б).

Следует отметить, что используя эти доводы можно объяснить данные, полученные Дяченко с сотр., согласно которым при взаимодействии этоксиметиленмалонового эфира и амидов циануксусной кислоты образуются, в основном, продукты ретрореакции Михаэля [39].

Литература

1. N.S. Isaacs // *Chem. Soc. Rev.*, 5, 181, (1976)
2. A. Hantzsch // *Ann.* 249, 1, (1888)
3. I. Guareschi // *Chem. Zbl.*, 11, 684, (1905)
4. А. П. Кривенько, В. В. Сорокин // *ЖОрХ*, 35, 8, 1127 (1999)
5. Э. А. Саусиньш, Г. Я. Дубур // *ХГС*, 4, 435, (1992)
6. С. Г. Конькова, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, М. С. Саргсян // *Хим. ж. Арм.*, 60, 5, 1019, (2007)
7. R. Rehberg, F. Krohnkc // *Lieb. Ann.*, 717, 91, (1968)
8. С. Г. Конькова, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, Ф. С. Кипоян, М. С. Саргсян // *Хим. ж. Арм.*, 62, 3-4, 401, (2009)
9. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, Г. А. Паносян, С. Г. Конькова // *ХГС*, 11, 1749-1752, (2011)
10. С. С. Айоцян, А. Г. Асратян, С. Г. Конькова, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, М. С. Саргсян // *Хим. ж. Арм.*, 68, 2, (2015)
11. С. Г. Конькова, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, М. С. Саргсян // *Сборник трудов. Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА*, -256, (2012)
12. F. I. Lopez Aparicio, P. G. Mendoza, F. Z. Benitez, F. S. Gonzalez // *An. Quim. Publ. Real. Soc. Esp. Quim.*, 81, 5, (1985)
13. M. M. Naoum, B. N. Barsoum // *Indion J. of Chem.*, 25A, 4, 398, (1986)
14. А. Гордон, Р. Форд // *Спутник химика*, 76, (1976)
15. V. L. Gein, E. V. Levandovskaya, N. V. Nosova, N. V. Antonova, E. V. Voronina, M. I. Vakhrin and A. P. Krivenko // *Pharm. Chem.J.*, vol. 41, № 12, p. 643, (2007)
16. H. G. Vogel, W. H. Vogel (eds.) // *Drug Discovery and Evolution. Pharmacological Hssays.* Springer, Berlin and New-York, 246, (1997)
17. Д. Л. Рахманкулов, В. В. Зорин, Ф. Н. Латыпова, С. С. Злотский, Р. А. Караханов // *ХГС*, 4, 435, (1982)
18. Р. Э. Вальтер // *Усп. Химии*, 51, вып. 5, 1383, (1982)
19. М. С. Саргсян и С. Г. Конькова // *Хим. ж. Арм.*, 52, 3, 45, (2005)

20. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // Хим. ж. Арм., 62, 3-4, 392-400, (2009)
21. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // Хим. ж. Арм., 64, 4, 511-517, (2011)
22. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // ЖОХ, 83, 7, 1217-1218, (2013)
23. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // Третья Международная научная конференция, Пятигорск, Россия, с. 264, (2013)
24. М. С. Саргсян, А. Г. Асратян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // Хим. ж. Арм., 67, 4, 431-440, (2014)
25. С. Г. Конькова, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, М. С. Саргсян // Третья научная конференция Армянского химического общества, Ереван, Армения, с. 31, (2012)
26. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // Хим. ж. Арм., 65, 1, 137-141, (2012)
27. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, Г. А. Паносян, С. Г. Конькова // ХГС, 12, 1928-1931, (2012)
28. M. Torres, S. Gil, M. Parra // Curr. Org. Chem., 9, 1757, (2005)
29. U. Holzgrabe // Pharm. Unserer Zeit, 30, 446, (2001)
30. A. K. Gurra, T. Plott // Int. J. Dermatol., 43, 3, (2004)
31. С. Г. Джавахишвили, Н. Ю. Горобец, В. Н. Черненко, В. И. Мусатов, С. М. Десенко // Изв. АН, Сер. Хим., 412, (2008)
32. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев // ЖОрХ, 42, 2, 167, (2006)
33. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, Г. А. Паносян, С. Г. Конькова, А. Г. Асратян // Хим. ж. Арм., 66, 4, 605-610, (2013)
34. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Г. Асратян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова // Хим. ж. Арм., 67, 2-3, 262-269, (2014)
35. M. C. Seidel, G. C. Van Tuyle, W. D. Weir // J. Org. Chem, 35, 1475, (1970)
36. С. С. Айоцян, А. Г. Асратян, С. Г. Конькова, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, А. Г. Айвазян, Г. А. Паносян, М. С. Саргсян, // ХГС, 8, 1221-1227, (2014)
37. А. Г. Асратян, С. С. Айоцян, М. С. Саргсян, // Четвертая научная конференция Армянского химического общества, Ереван-Ванадзор, Армения, с. 158, (2014)
38. Дж. Марч // Органическая химия, т.1, с.330, (1987)
39. V. P. Tkachova, N. Yu. Gorobets, R. P. Tkachov, O. D. Dyachenko, E. V. Rusanov and V. D. Dyachenko // ARKIVOC, (xi), p. 254, (2010)

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 2-АМИНОПИРРОЛОВ

Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояня

ИТЦ ОФХ НАН РА

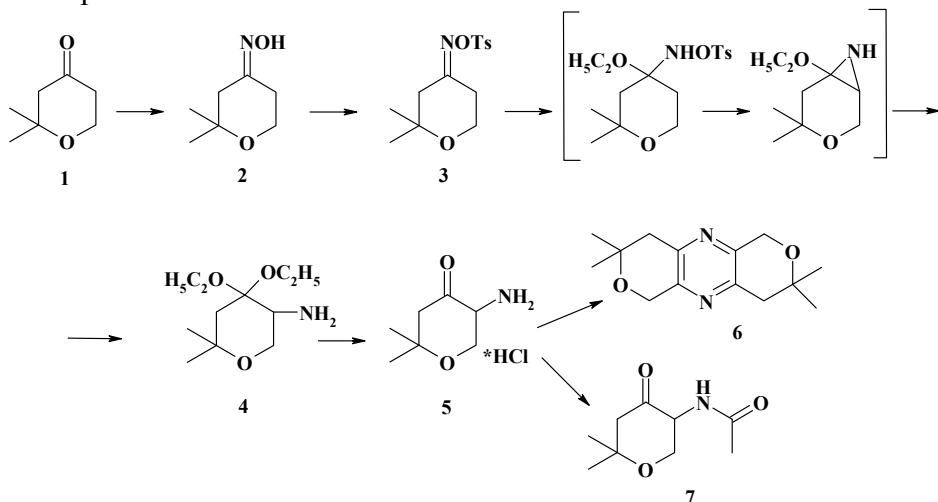
E-mail: ervand.paronikyan@mail.ru

Производные пиррола являются определяющей структурной единицей большого числа лекарственных средств. Конденсированные пирролы – пирроло[2,3-d]пиримидины, пиримидо[4,5-b]индолы и др., также обладают биологической активностью [1], что и обусловило наш интерес к поиску новых гетероциклических систем на основе пиррола.

В настоящей работе обобщены исследования, касающиеся синтеза и превращений 2-аминопирролов, выполненные в лаборатории №6 ИТОХ НАН РА.

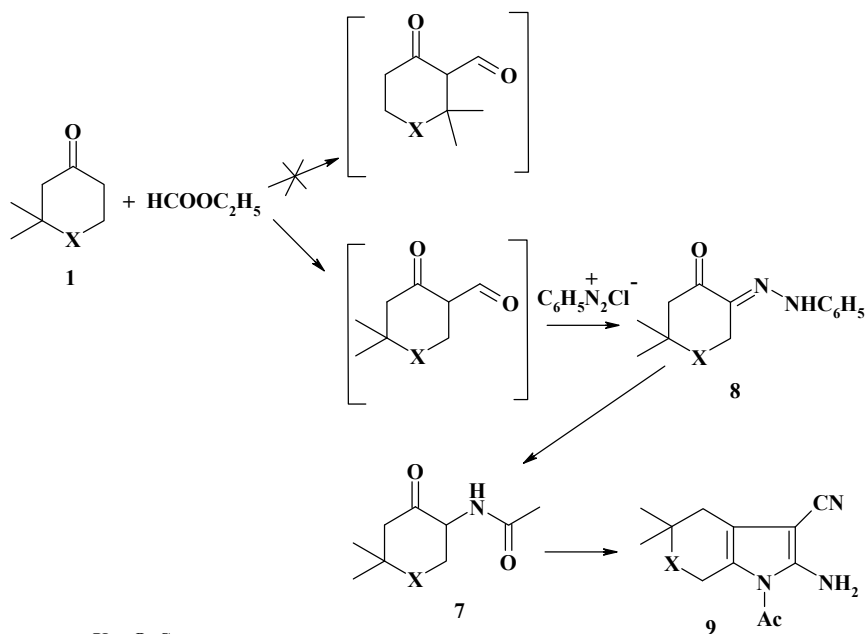
Синтез конденсированных 2-аминопирролов. В литературе отсутствуют сведения о синтезе 2-аминопирроло[2,3-с]пиранов, их тиопирановых и пиперидиновых аналогов. Для получения конденсированных 2-аминопирролов нами усовершенствованы некоторые методы, известные в литературе для синтеза производных пиррола.

Один из них основан на реакции Небера, приводящей к образованию аминокетона **5** из тозилитного производного **3**. Механизм перегруппировки объясняется представленной ниже схемой, принятой для реакции Небера. В результате получается аминокацеталь **4**. Попытка удаления HCl из гидрохлорида аминокетона **5** не удалась: вследствие большой реакционной способности последнего сразу образуется дипиранопиперазин **6**.



Защита аминогруппы была осуществлена путем взаимодействия соединения **5** с уксусным ангидридом и ацетатом натрия, в результате чего выделен целевой амидокетон **7** [2].

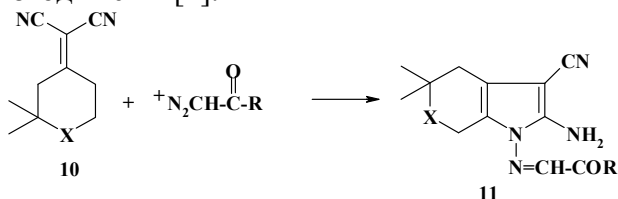
Продолжая поиск оптимального метода синтеза амидокетона **7**, был реализован путь, включающий взаимодействие кетона **1** с этилформиатом под действием основания. Без выделения полученный оксоальдегид далее подвергнут действию хлористого фенилдиазония. Предполагается, что в ходе реакции отщепляется муравьиная кислота с образованием гидразона **8**, который далее восстановлен цинковой пылью в уксусной кислоте в искомый продукт **7**. Второй путь синтеза оказался более приемлемым, так как в этом случае уменьшается число стадий и увеличивается выход продукта. Конденсацией амидокетона **7** с динитрилом малоновой кислоты получен аминонитрил **9** [3].



Региоселективность реакции образования гидразона **8** объясняется тем, что на первой стадии этой трансформации в кетоне **1** депротонируется наиболее протоноподвижный атом водорода у C₅. Единственным продуктом для вышеописанной реакции является гидразон **8**, о чем свидетельствует наличие в спектрах ¹H ЯМР двух двухпротонных синглетов от протонов при C₃ и C₆ и отсутствие мультиплетов метиленовых групп в случае альтернативного протекания реакции.

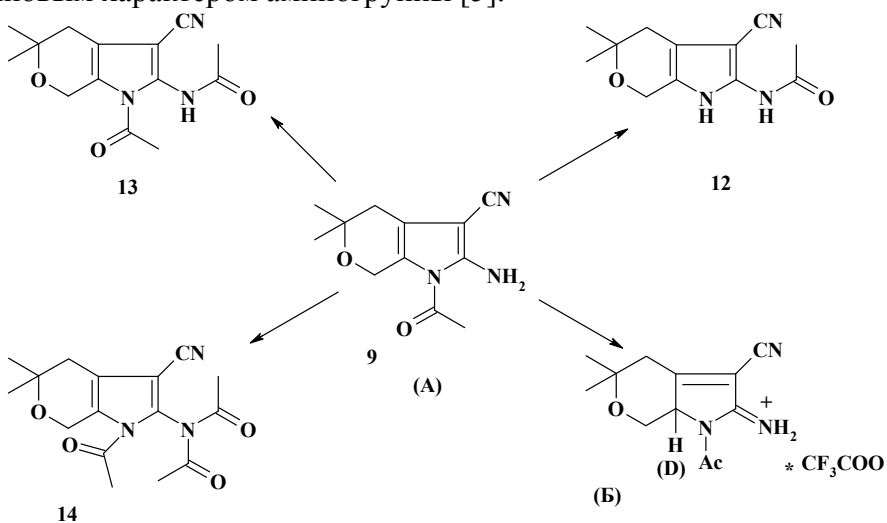
Другой путь синтеза производных конденсированных 2-аминопирролов включает взаимодействие динитрилов илиденпроизводных соответствующих гетероциклических кетонов **10** с замещенными фе-

нил(фурил)диазометилкетонами. В результате реакции получены ацилиденаминопроизводные **11** [4].



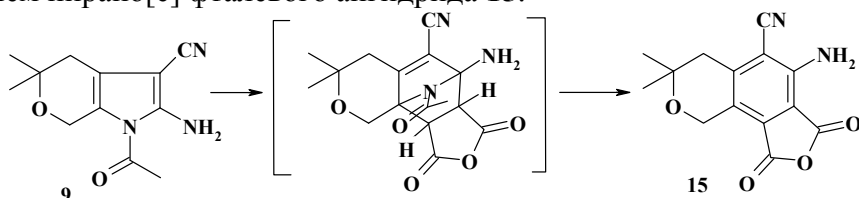
X = O, S, N-CH₃; R = Ar.

Превращения конденсированных 2-аминопирролов: Изучение различных реакций как нитрильной, так и аминной групп аминонитрила **9** показали, что их реакционность низкая. Попытки гидролиза нитрильной группы, а также удаление ацетильной группы как в кислой, так и в основной среде, не увенчались успехом. В последнем случае происходит внутримолекулярная миграция ацетильной группы к аминогруппе (соединение **12**). При взаимодействии аминонитрила **9** с уксусным ангидридом удалось получить диацетильное **13** и триацетильное **14** производные [3]. Ацилирование аминонитрила **9** хлорангидридами не удается, что свидетельствует о пониженной нуклеофильности аминогруппы во втором положении пирроло[2,3-с]пирана. Изучение ¹H ЯМР спектров показало, что в CDCl₃ ДМСО-d₆ и пиридине-d₅ соединение **9** находится в форме А, а в трифторуксусной и дейтеротрифторуксусной кислотах в форме Б. Данные ¹H ЯМР спектров однозначно доказывают, что пониженная нуклеофильность связана с диенаминовым характером аминогруппы [5].



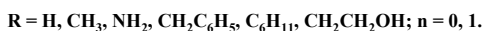
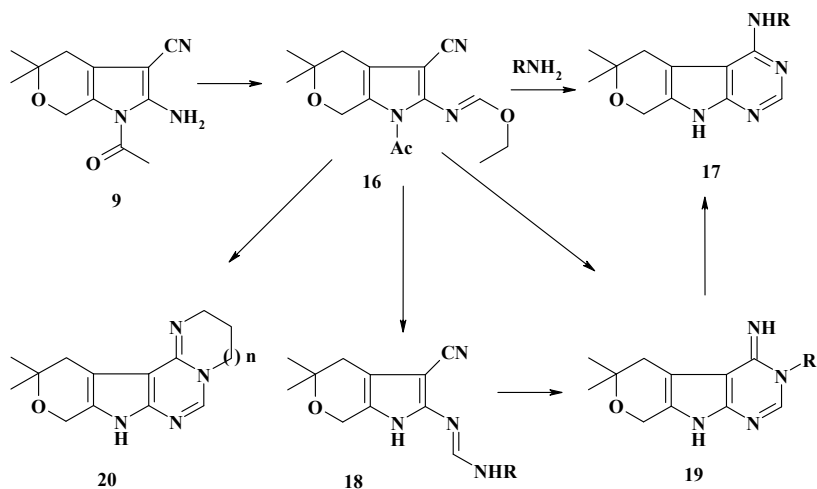
С целью изучения ароматического характера 1-ацетилпирроло[2,3-с]пирана **9** проведено его взаимодействие с малеиновым ангидридом. Известно, что для пиррола более типично нуклеофильное присое-

динение к диенофилам. Однако изучение физико-химических данных полученного аддукта **15** показало, что в процессе реакции имеет место циклоприсоединение с дальнейшим отщеплением ацетамида и образованием пирано[с] фталевого ангидрида **15**.



По-видимому, присутствие ацетильной группы в 1-ом положении пирроло[2,3-с] пиранового кольца приводит к уменьшению ароматичности системы, что делает возможным протекание реакции Дильса-Альдера [5].

Несмотря на низкую реакционную способность аминогруппы пирроло[2,3-с]пирана **9** нами найдены условия, при которых удастся осуществить некоторые превращения: так, при взаимодействии последнего с ортомуравьиным эфиром получено соответствующее этоксиметиленпроизводное **16**, которое явилось удобным продуктом для синтеза 4-аминопроизводных пирроло[2,3-d]пиримидинов **17** [6]. Взаимодействие с аминами протекает через промежуточные аддукты **18** и **19**. Это предположение было доказано экспериментально. При взаимодействии этоксиметиленпроизводного **16** с водным раствором аммиака при 20°C выделено аминометиленпроизводное **18** (R = H), которое под действием основания циклизуется в пирроло[2,3-d]пиримидин **17** (R = H).



Под действием гидразингидрата в тех же условиях удалось выделить циклизованный аминоимин **19** (R = NH₂). Далее, при нагревании в

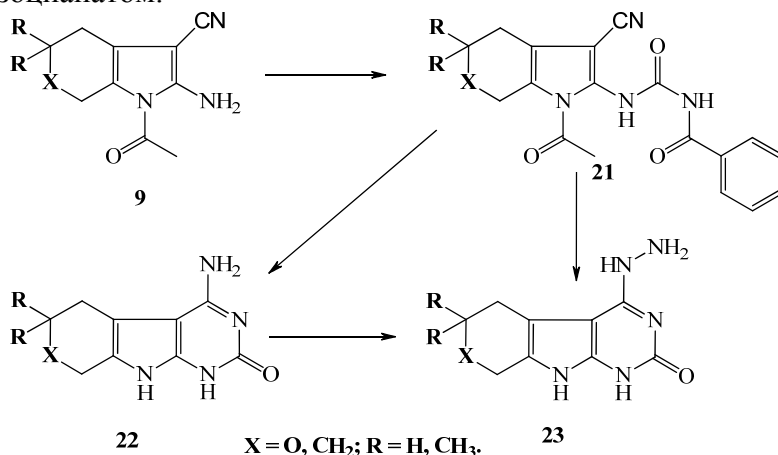
основной среде, происходит перегруппировка Димрота с образованием 4-гидразинопирроло[2,3-d]пиримидина **17** ($R = NH_2$) [7].

Реакция этоксиметиленпроизводного **16** с аминами при высоких температурах приводит к получению конечных продуктов **17** без выделения промежуточных.

1H ЯМР спектры соединений **17** и **19** ($R = NH_2$) отличаются: протоны гидразиногруппы соединения **17** проявляются в виде уширенного синглета в области 3,6 м.д.. Протон иминогруппы соединения **18** выходит в виде синглета 5,56 м.д., а протоны NH_2 группы – в области 4,0 м.д. [7].

При взаимодействии соединения **16** с этилен- и пропилендиаминами синтезированы конденсированные имидазо- и пиримидопиримидины **20** [8].

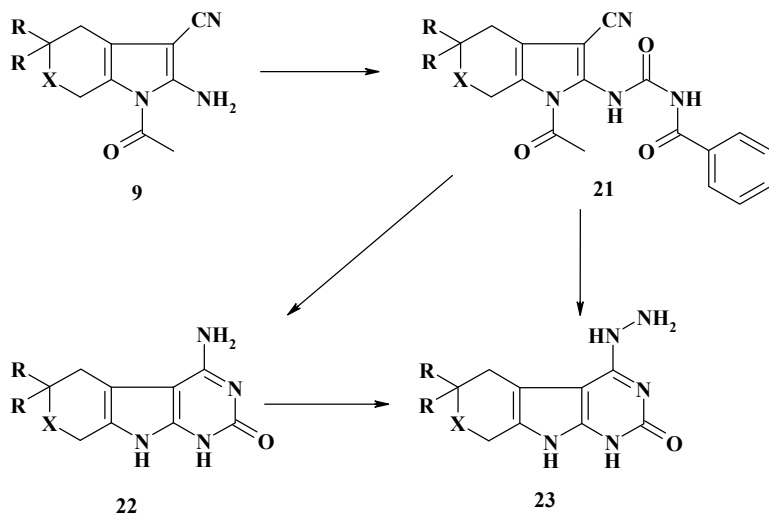
На основе аминонитрилов **9** разработан новый способ получения 4-амино-2-оксопроизводных пирроло[2,3-d]пиримидинов и пиримидо[4,5-b]индолов, заключающийся во взаимодействии соединений **9** с бензоилизоцианатом.



Выделенные в результате реакций бензоилуреидопроизводные **21** под действием этанольного раствора гидроксида калия превращены в продукты (**22**). В процессе реакции циклизации происходит отщепление ацетильной и бензоильной групп. При взаимодействии гидразина с бензоилуреидопроизводными **21** получены 4-гидразино-2-оксопиримидины **23**, которые, по-видимому, являются продуктами переаминирования соединений **22**, что доказано встречным синтезом путем взаимодействия 4-амино-2-оксопиримидинов **22** с гидразингидратом [9].

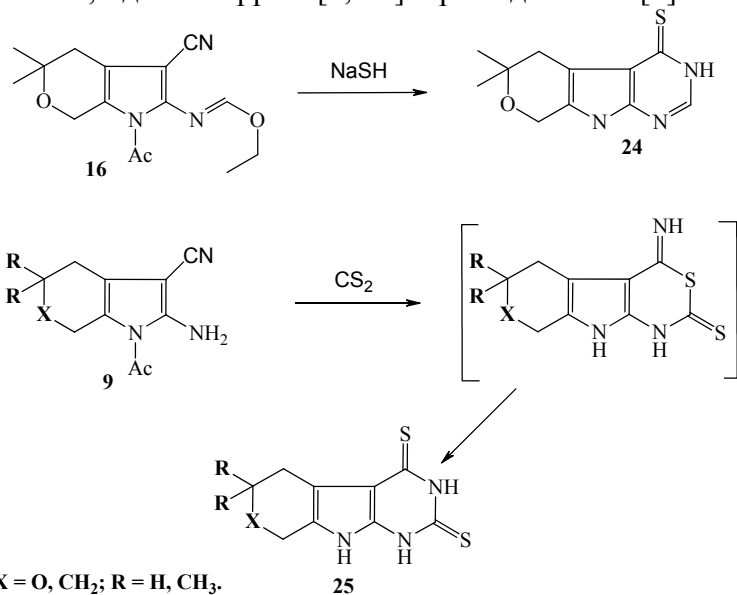
Для получения тиозамещенных конденсированных пирроло[2,3-d]пиримидинов нами разработаны два метода. Согласно первому методу 4-тиопиримидин **24** [6] получен действием гидросульфида натрия на

этоксиметиленпроизводное **16**.



X = O, CH₂; R = H, CH₃.

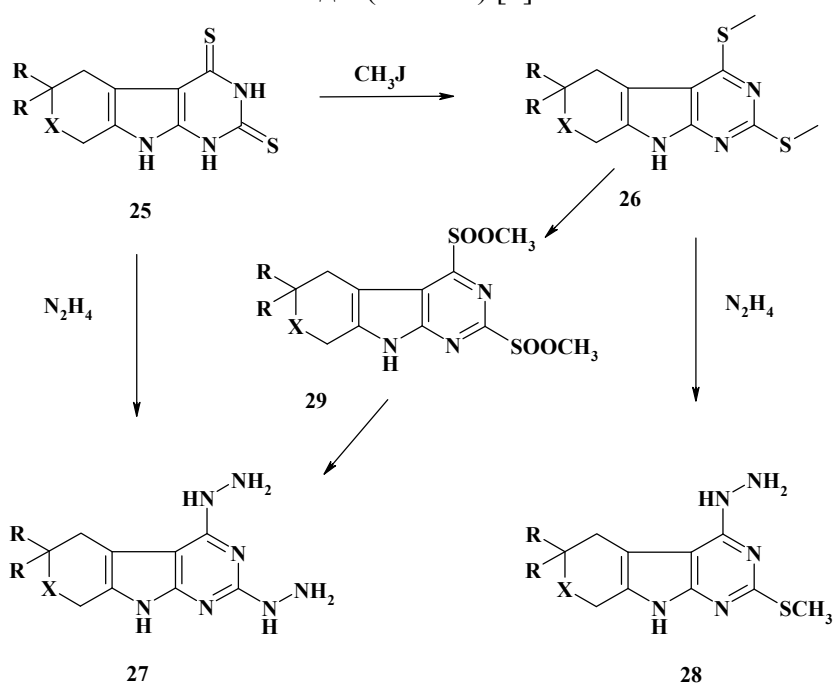
Сущность второго метода заключается во взаимодействии аминонитрила **9** с сероуглеродом в кипящем пиридине. На первом этапе предполагается образование пирроло[3,2-е]-1,3-тиазинов, при обработке которых водным раствором щелочи протекает перегруппировка с образованием 2,4-дитиопирроло[2,3-д]пиримидинов **25** [6].



X = O, CH₂; R = H, CH₃.

Далее дитиопродукты **25** метилированы йодистым метилом. Интересно протекает взаимодействие тиопродуктов **25** и **26** с гидразингидратом. Так, если в случае 2,4-дитиопиримидина **25** получают-

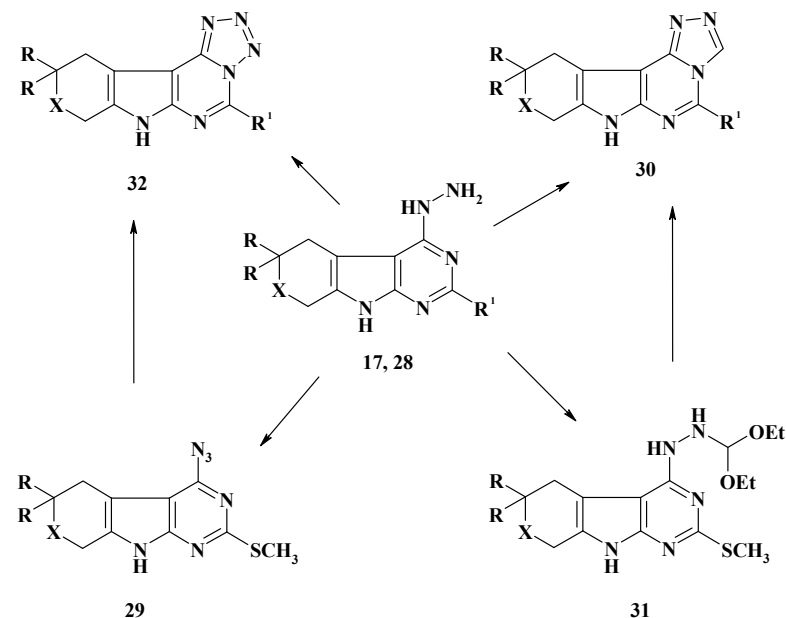
ся 2,4-дигидразинопериодные **27** (выходы 30-35%), то у метилтио-производных **26** замещение происходит лишь в положении 4 пиримидинового кольца (**28**). Это обусловлено большей чувствительностью к нуклеофильной атаке С₄ по сравнению с С₂ пиримидинового кольца из-за экранирующего эффекта двух атомов азота пиримидинового кольца в положении 2. Реакционноспособность атома углерода второго положения пиримидинового кольца удалось увеличить окислением тиометильных групп (в соединении **26**) перекисью водорода в сульфометильные (соединение **29**). Электроноакцепторный эффект последних облегчает нуклеофильную атаку гидразина к С₂ пиримидинового кольца. Второй метод обеспечивает для получения 2,4-дигидразинопериодных **27** более высокие выходы (60-65%) [6].



X = O, CH₂; R = H, CH₃.

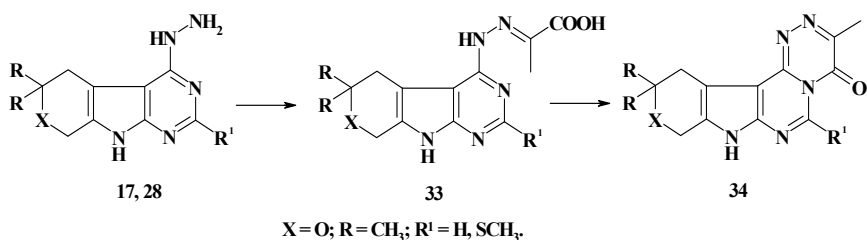
4-Гидразинопирроло[2,3-d]пиримидины **17** (R = NH₂) и **28** являются исходными реагентами для гетероциклизации в положении (с) пиримидинового кольца. Взаимодействием соединений **17** и **28** с ортомуравьиным эфиром получены триазоло[4,3-с] пиримидины **30**. В случае, если у С₂ пиримидинового кольца имеется атом водорода (**17**), циклизация идет одностадийно, в присутствии же тиометильной группы (соединение **28**) продукт образуется в две стадии: сначала выделяются диэтоксиметиленгидразинопериодные **31**, которые под действием уксусной кислоты превращаются в триазоло[4,3-с]пирими-

дины **30** ($R^1 = \text{SCH}_3$) [10, 11].



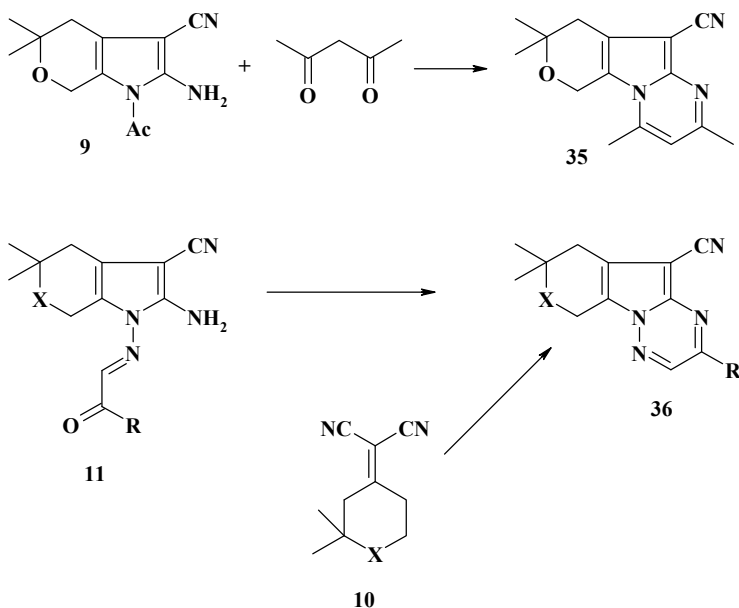
Эффект тиометильной группы наблюдается еще на одном примере: при взаимодействии 4-гидразинопиримидинов **17** и **28** с водным раствором нитрита натрия в присутствии уксусной кислоты получены тетразола[1,5-с]пиримидины **32**. Только в случае соединений **28** сначала образуются 4-азидопиримидины **29**, которые при термической обработке превращаются в тетразола[1,5-с]пиримидины **32** [11].

Для получения триазино[5,6-с]пиримидинов **34** соответствующие 4-гидразинопиримидины **17**, **28** введены во взаимодействие с пировиноградной кислотой. В результате реакции образуются аддукты **33**, которые далее циклизованы в целевой продукт [11].



Для синтеза новых гетероциклов использованы также функциональные группы пиррольного кольца, находящиеся в первом и втором положениях. Циклизацией 2-аминопирроло[2,3-с]пирана **9** с ацетилацетоном получены пирроло[1,2-а]пиримидины **35** [12]. Обработкой аци-

лиденаминопроизводных **11** гидроокисью калия синтезированы пирроло[1,2-*b*]асс.триазины **36** [13, 14].



X = O, S, N-CH₃; R = Ar.

Для синтеза пирроло[1,2-*b*]асс.триазинов **36** разработан новый способ получения, заключающийся во взаимодействии илиденпроизводных **10** с диазометилкетонами в ДМФА в присутствии триэтиламина при 70°C. Предложенный способ, в отличие от известного включает лишь одну стадию, что приводит к значительному увеличению выхода продуктов [15].

Обобщая обзор, можно заключить, что в результате исследований на основе циклических кетонов разработаны методы получения пирролсодержащих новых гетероциклических систем, производные которых представляют интерес в аспекте поиска новых лекарственных средств.

Литература

1. Negwer M. – Organic-chemical drugs and their synonyms. Berlin, Akad. Verlag, 1987, v. 1, p. 356, 405, 420, 645.
2. Пароникян Е. Г., Норвян А. С., *Хим.ж.Арм.*, 2000, 53, № (1-2), с. 69-73.
3. Норвян А.С., Пароникян Е.Г., Вартанян С.А., *ХГС*, 1983, №11, с. 1464-1466.

4. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян Н. Е. – А.С. 1187439, СССР (1985).
5. Налбандян Г.К., Пароникян Е.Г., Мкртчян А.П., Норавян А.С. Вартамян С.А., *ХГС*, 1991, №3, сс. 316-318.
6. Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Вартамян С.А., Пат. 108 8331 РФ, Б.И. 30, 284 (1995).
7. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Арсенян Ф.Г., Акопян В.А., *Хим. ж.Арм.*, 1990, 43, № 9, сс.576-581.
8. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А. А.С. 1110145, СССР (1984).
9. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., *ХГС*, 1996, №10, сс. 1413-1416.
10. Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Вартамян С.А. Пат. 1116712 РФ. Б.И 32, 264 (1995).
11. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., *ХГС*, 1995, №5, сс. 700-703.
12. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А., Тер-Захарян Ю.З., Авакимян Д.А. Пат. 1160711 РФ. Б.И. 28, 272 (1995).
13. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Пароникян Г.М., Акопян Л.Г. А.С. 1266159, СССР (1986).
14. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г., *Хим.-фарм.ж.*, 2001, 35, № 2, сс.7-8.
15. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А., Тер-Захарян Ю.З., Оганян Ш.Г. А.С. 1347404, СССР (1987).

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 5,5-ДИМЕТИЛБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНОВ

А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Дж. А. Авакимян, Г. М.
Степанян

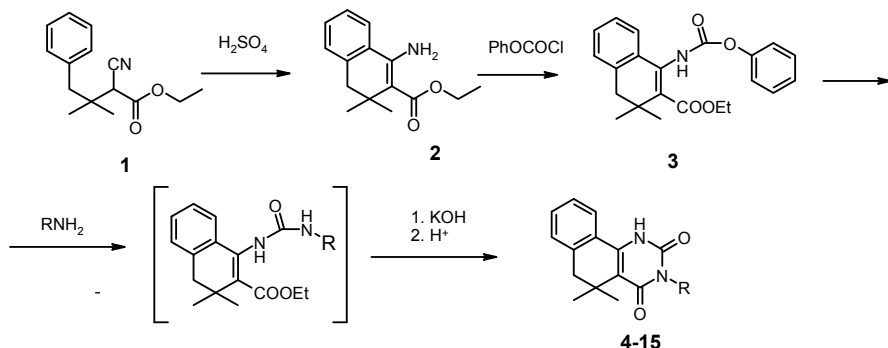
*Институт тонкой органической химии имени А. Л. Мнджояна
НТЦ ОФХ НАН РА
markosyan@netsys.am*

Исследования второй половины прошлого столетия по разработке методов синтеза и изучению биологических свойств бензохиназолинов, содержащих различные функциональные группы, показали, что они проявляют ценные биологические свойства (антидепрессивные, транквилизирующие, противосудорожные, противоопухолевые, анальгетические, противогрибковые). Ранее проведенные нами исследования показали, что производные бензо[h]хиназолинов как спироциклического, так и неспироциклического строения обладают выраженными противоопухолевым [1-8] действием (в условиях эксперимента). Другие производные представляют интерес в качестве потенциальных препаратов, действующих на центральную нервную систему [9-15], противовирусных и противомикробных средств [16,17]. Дигидро- и тетрагидропроизводные 2-аминобензо[h]хиназолина проявляют противовоспалительную активность [18-20]. Некоторые 2,3-дизамещенные 4-оксобензо[h]хиназолины обладают бронхорасширяющими свойствами [21]. 4-Замещенные бензо[h]хиназолины [22], а также производные тетрациклического имидазо[2,1-b]хиназолина [23, 24] являются антикоагулянтами крови. Аминобензохиназолиновые соединения, содержащие в третьем положении циклогексановые, тетрагидропирановые, тетрагидротиопирановые и пиперидиновые заместители, предложены при лечении болезни Альцгеймера, шизофрении, нарушениях сна и других заболеваний, опосредованных мускариновым рецептором M1[25].

В лаборатории спироциклических соединений Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА последние два десятилетия ведутся систематические исследования по разработке методов синтеза и изучению противоопухолевых и антимоноаминоксидазных свойств бензо[h]хиназолиновых соединений различного строения. Учитывая тот факт, что в литературе имеются малочисленные данные о синтезе замещенных в нафталиновом фрагменте бензо[h]хиназолинов, в продолжение этих исследований нами была поставлена цель разработать методы синтеза тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов, содержащих

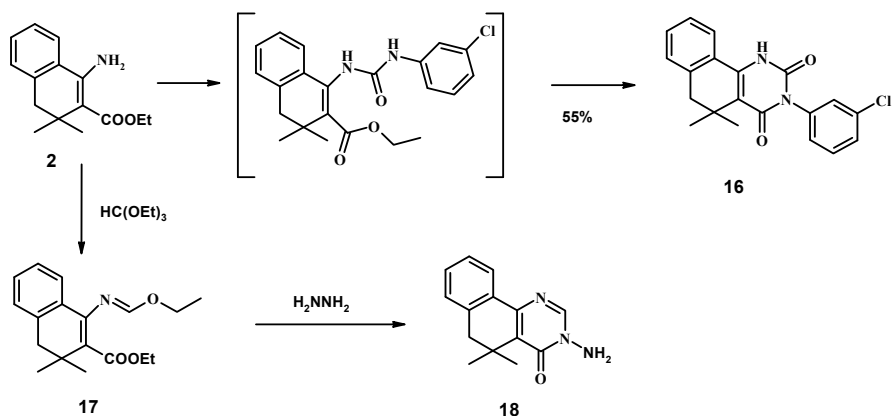
в 5-ом положении метильные радикалы, а также изучить некоторые химические и биологические свойства синтезированных соединений.

Исходным соединением при проведении планируемых исследований являлся 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**2**), который был получен циклизацией этилового эфира 3-бензил-3-метил-2-цианбутановой кислоты (**1**) в среде концентрированной серной кислоты [26-28]. Соединение **2** в среде бензола введено в реакцию с хлорфенилформиаом, что привело к получению карбаматного соединения—3,3-диметил-1-(феноксикарбониламино)-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата (**3**). На базе карбамата **3** разработан метод синтеза 3-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов (**4-15**), который основан на взаимодействии карбамата **3** с первичными аминами, полученные в результате 1,3-замещённые мочевины без выделения из реакционной среды подвергнуты циклизации в щелочной среде [27].

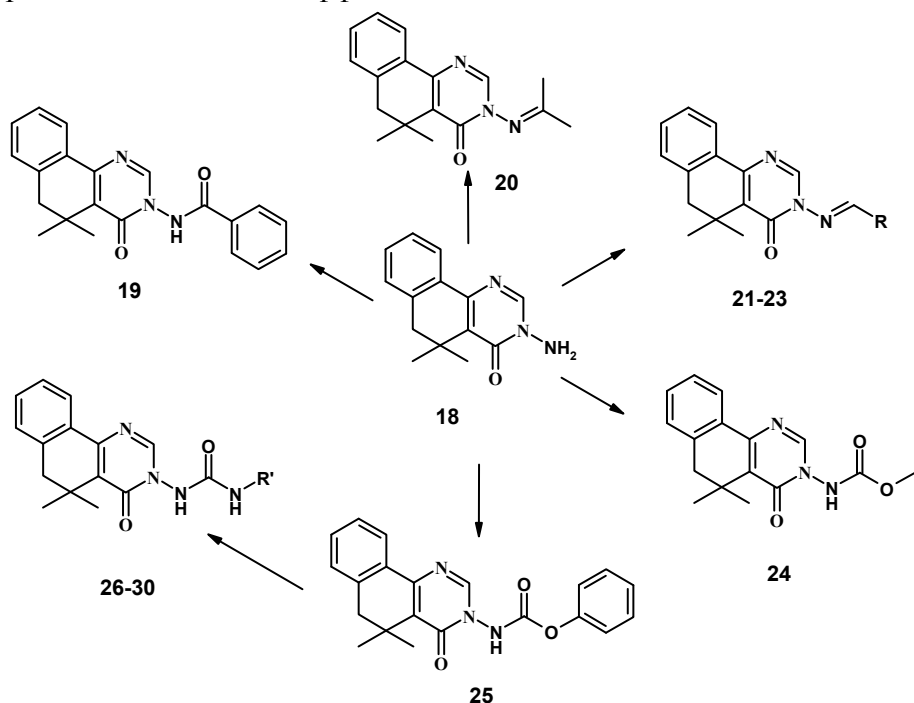


4. R=NH₂; 5. R=CH₃; 6. R=C₂H₅; 7. R=C₃H₇; 8. R=*изо*-C₃H₇; 9. R=C₄H₉; 10. R=циклопентил; 11. R=циклогексил; 12. R=2-фурфурил; 13. R=C₆H₅; 14. R=CH₂C₆H₅; 15. R=CH₂CH₂C₆H₅.

Предложен также альтернативный метод синтеза 2,4-диоксогексагидробензо[*h*]хиназолинов, основанный на взаимодействии аминоэфира **2** с *m*-хлорфенилизоцианатом, причём в зависимости от условий реакции можно одностадийно синтезировать 3-(3-хлорфенил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**16**) или же выделить промежуточно образовавшуюся мочевины и в дальнейшем подвергнуть её циклизации в щелочной среде [27]. Еще один способ синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на следующих превращениях: 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**2**) был введен во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром, полученное в результате этоксиметиленовое соединение **17** без дополнительной очистки конденсировано с гидразингидратом, что привело к 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-ону (**18**) [29].



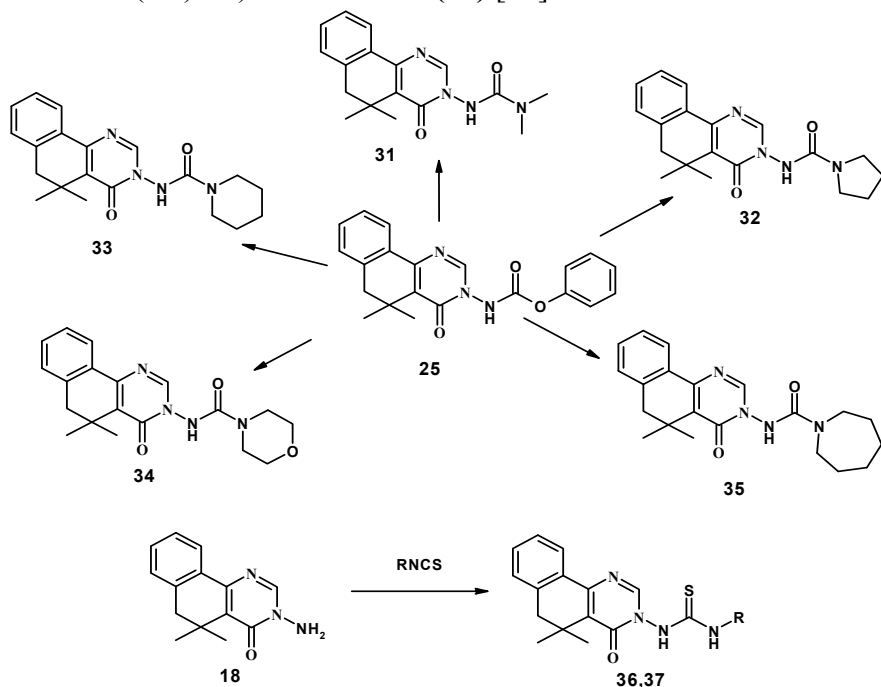
Изучены некоторые превращения аминсоединения **18**, в частности, оно введено во взаимодействие с хлорангидридом бензойной кислоты, что привело к получению N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)бензамида (**19**). Реакцией 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**18**) с ацетоном, бензальдегидом, *n*-хлорбензальдегидом и *n*-бромбензальдегидом синтезированы основания Шиффа **20-23**.



21. $R=C_6H_5$; **22.** $4-ClC_6H_4$; **23.** $4-BrC_6H_4$; **26.** $R'=H$; **27.** $R'=CH_3$; **28.** $R'=iso-C_3H_7$;
29. $R'=CH_2C_6H_5$; **30.** $R'=CH_2CH_2C_6H_5$.

С целью получения уреидопр изводных бензо[h]хиназолинового ряда аминоксоединение **18** конденсацией с метил- и фенилхлорформиами переведено в [5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил]метилкарбамат (**24**) и [5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил]фенилкарбамат (**25**), соответственно. Выявлено, что (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-метилкарбамат (**24**) при температуре кипения этанола не вступает в реакцию с аминами, в то время как фенилкарбамат **25** в указанных условиях взаимодействует с аммиаком, метиламином, изопропиламином, бензиламином и фенэтиламином, приводя к образованию моно- и дзамещённых мочевины **26-30** [29].

В результате конденсации (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)фенилкарбамата (**25**) со вторичными аминами (диметиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, азепин) получены тризамещённые мочевины **31-35** с выходами 52-90 %. Взаимодействием аминоксоединения **18** с этил- и бензилизоотиоцианатами получены 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-этилтиолмочевина (**36**) и 1-бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)тиомочевина (**37**) [29].

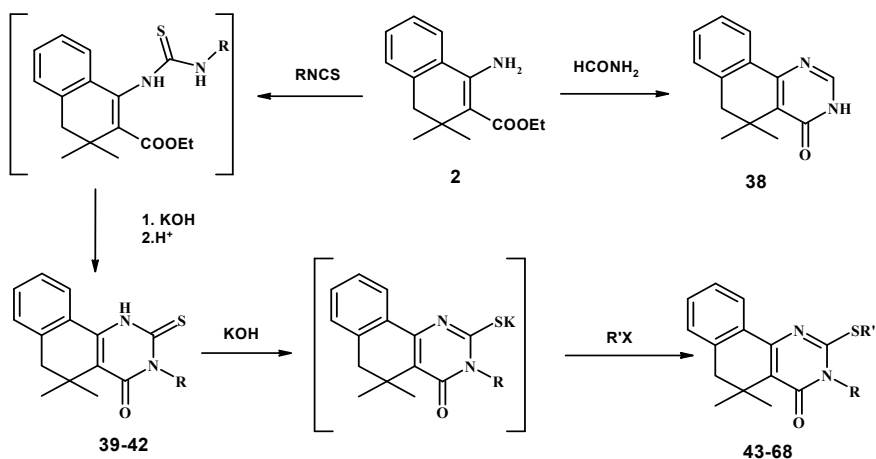


36. R=C₂H₅; **37.** R=CH₂C₆H₅.

В ряду методов синтеза хиназолиновых соединений особое место занимает реакция Ниментовского, основанная на взаимодействии производных антралиловых кислот с амидами. Нами предпринята попытка

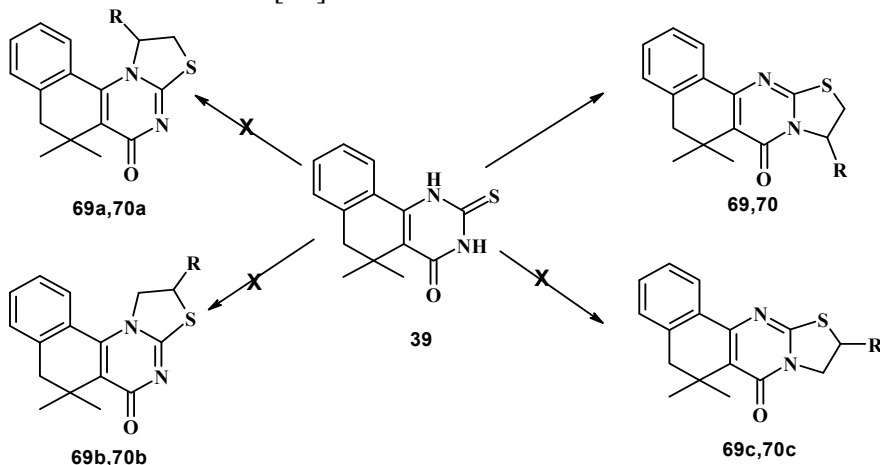
применить реакцию Ниментовского для синтеза бензо[h]хиназолиновых соединений. С этой целью аминоэфир **2** (в условиях реакции Ниментовского) поставлен во взаимодействие с формамидом, что привело к образованию 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**38**) [28].

Изучено взаимодействие аминоэфира **2** с этил-, бензил-, фенэтил- и бензоилизотиоцианатами. Показано, что аминоэфир уже при комнатной температуре взаимодействует с бензоилизотиоцианатом с образованием N'-бензоилтиоуреидопроизводного. С остальными изотиоцианатами реакцию проводили в кипящем этаноле. Обработка тиоуреидопроизводных гидроксидом калия привела к получению 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-онов **39-42**, которые введены во взаимодействие с алкил-, аллил-, бензил-, металилгалогенидами, а также с эфирами и амидами галогензамещенных уксусных кислот в присутствии щелочи. В результате реакций синтезированы 2-тиозамещённые 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны **43-68** [30-33].



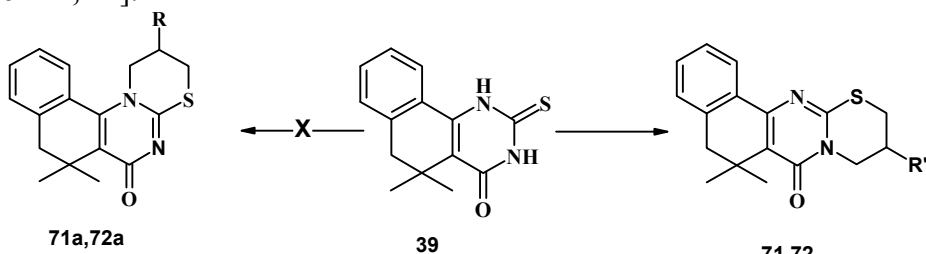
39. R=H, **40.** R=C₂H₅; **41.** R=CH₂C₆H₅; **42.** R=CH₂CH₂C₆H₅. **43.** R=H, R'=CH₃; **44.** R=H, R'=C₂H₅; **45.** R=H, R'=uзо-C₃H₇; **46.** R=H, R'=CH₂COOC₂H₅; **47.** R=H, R'=CH₂C₆H₅; **48.** R=H, R'=CH₂CH=CH₂; **49.** R=C₂H₅, R'=CH₃; **50.** R=C₂H₅, R'=C₂H₅; **51.** R=C₂H₅, R'=C₃H₇; **52.** R=C₂H₅, R'=uзо-C₃H₇; **53.** R=C₂H₅, R'=CH₂CH=CH₂; **54.** R=C₂H₅, R'=CH₂COOC₂H₅; **55.** R=C₂H₅, R'=CH₂C₆H₅; **56.** R=C₂H₅, R'=CH₂CONHC₆H₅; **57.** R=CH₂C₆H₅, R'=C₂H₅; **58.** R=CH₂C₆H₅, R'=C₄H₉; **59.** R=CH₂C₆H₅, R'=CH₂COOC₂H₅; **60.** R=CH₂C₆H₅, R'=CH₂C₆H₅; **61.** R=CH₂C₆H₅, R'=CH₂CONHC₆H₅; **62.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=CH₃; **63.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=C₂H₅; **64.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=uзо-C₃H₇; **65.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=CH₂CH=CH₂; **66.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=CH₂COOC₂H₅; **67.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=CH₂C₆H₅; **68.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=CH₂CONHCH₂C₆H₅.

Как уже отмечалось при алкилировании 2-тиоксобензо[h]хинолина **39** эквимольным количеством галогенида и гидроксида калия образуются S-замещенные продукты **43-48**. Исходя из вышеизложенного можно предположить, что в результате алкилирования 2-тиоксобензо[h]хинолина **39** 1,2-дигалогенидами возможно образование различных продуктов циклоалкилирования: либо бензо[h]тиазоло[3,2-a]хинолинов **69a, 70a, 69b, 70b**, либо бензо[h]тиазоло[2,3-b]хинолинов **69, 70, 69c, 70c**, отличающихся положением конденсирования тиазолидинового цикла с бензо[h]хинолиновым. При использовании в качестве алкилирующего агента 1,2-дибромэтана (R=H), могут образоваться 2 изомерных тиазолидинобензо[h]хинолина (**69** и **69a**), в то время как при использовании 1-циано-1,2-дибромэтана и этилового эфира 2,3-дибромпропановой кислоты число изомеров может достигать четырех, что обусловлено направлением первичной нуклеофильной атаки тиолят аниона [31].



69. R=H; **70.** R=COOC₂H₅.

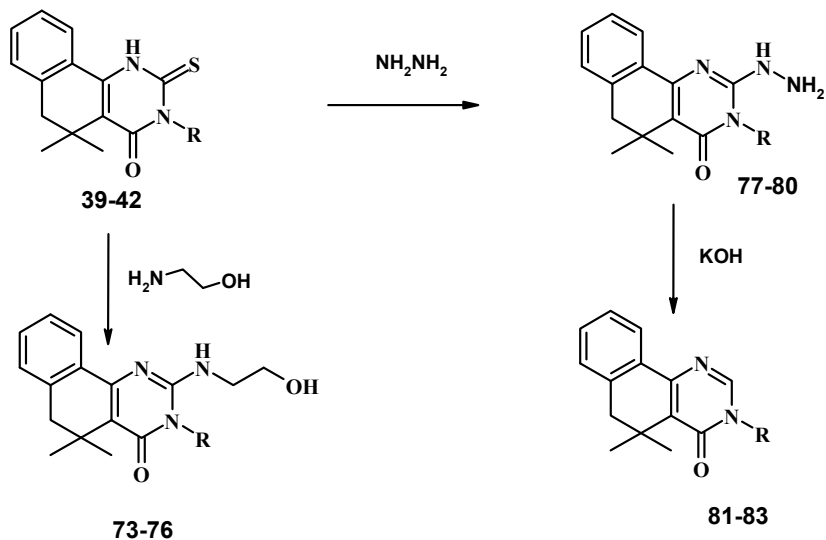
При алкилировании 2-тиоксобензо[h]хинолина **39** 1-хлор-3-бромпропаном и 2-гидрокси-1,3-дихлорпропаном, можно было ожидать образования двух типов соединений: тетрагидробензо[h]тиазино[3,2-a]хинолинов **71a, 72a** и тетрагидробензо[h]тиазино[2,3-b]хинолинов **71, 72**].



71. R=H; **72.** R=OH.

Однако и в этом случае, подобно бензо[*h*]тиазолино[2,3-*b*]хиназолинам, конденсация протекает в положении *b* [31], с образованием соединений **71** и **72**.

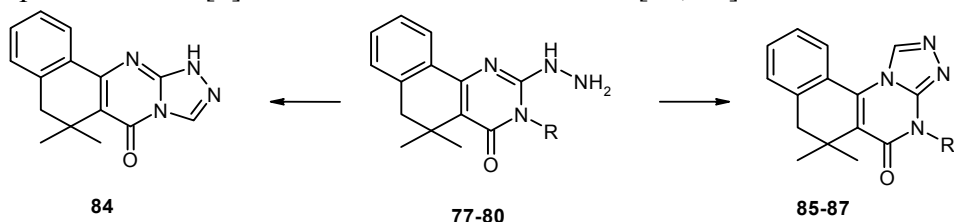
В продолжение работ по исследованию химических свойств 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-онов **39-41**, указанные соединения были конденсированы с 2-аминоэтанолом и гидразингидратом. Выяснено, что наилучшие результаты получаются при проведении реакции в избытке реагента. Так были синтезированы 2-(2-гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны (**73-76**) и 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны (**77-80**) [30, 33, 34]. Показано, что 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны (**78-80**) в присутствии основания подвергаются расщеплению с образованием незамещённых во втором положении 3-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов (**81-83**) [30, 33].



73, 77. $\text{R}=\text{H}$; **74, 78.** $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; **75, 79.** $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **76-80.** $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.
81. $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; **82.** $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **83.** $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

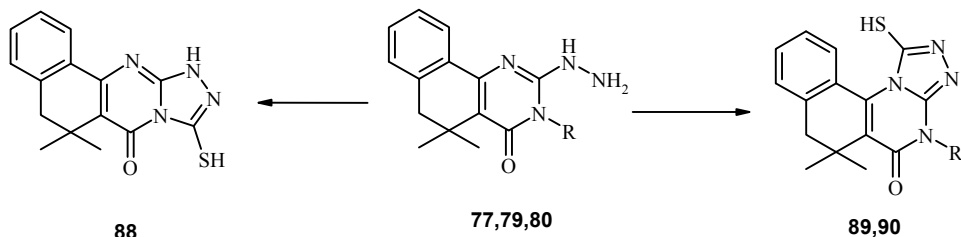
Изучены некоторые реакции гетероциклизации с участием 2-гидразинобензо[*h*]хиназолинов **77-80**. Установлено, что взаимодействие этих соединений с эфиром ортомуравьиной кислоты приводит к образованию различных триазолов. Так, в случае соединения **77**, не содержащего заместителя в положении 3, получается 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7(1*H*)-он (**84**) [34], т. е. соединение, в котором триазол конденсирован в положении *b* бензо[*h*]хиназолина. В случае гидразинобензохиназолина **77** теорети-

чески продуктами реакции могли быть два типа триазолов: соединение, в котором триазольное кольцо конденсировано с бензо[h]хиназолиновым циклом в положении *a*, или же соединения, в которых триазольное кольцо конденсировано с бензо[h]хиназолином в положении *b*. Ранее этот вопрос был разрешен на основании данных рентгенструктурного анализа. Было доказано, что в подобных соединениях триазольное кольцо конденсировано с бензо[h]хиназолиновым циклом в положении *b*. В то же время конденсация эфира ортомуравьиной кислоты с 3-замещенными 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онами (**78-80**) в аналогичных условиях приводит к получению 4-замещённых 6,6-диметил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4H)-онов (**85-87**), в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *a* [30, 33].



85. R=C₂H₅; **86.** R=CH₂C₆H₅; **87.** R=CH₂CH₂C₆H₅.

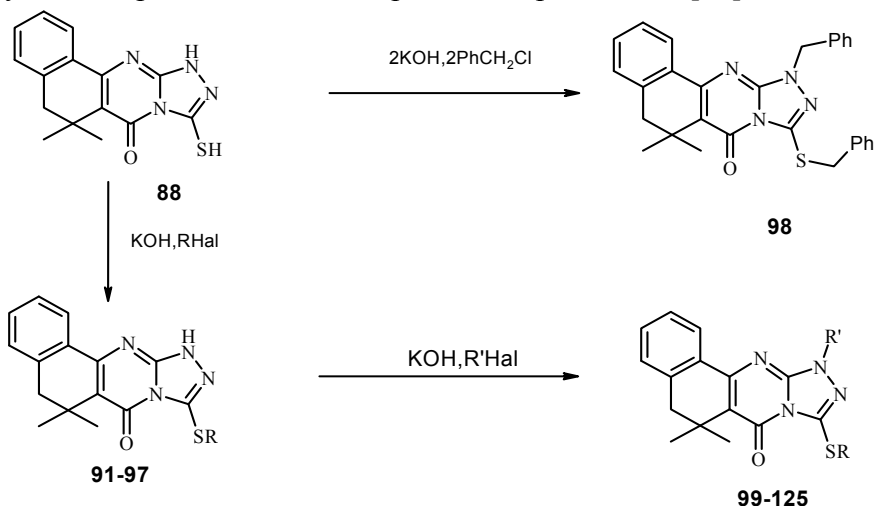
Вышеописанные закономерности имеют место и при взаимодействии гидразинов **77**, **79**, **80** с сероуглеродом в среде пиридина. В случае 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**77**) получен 9-тиокси-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7(11H)-он (**88**), а при использовании 3-замещенных 5,5-диметил-2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов (**78-80**) в аналогичных условиях получают 4-замещенные 6,6-диметил-5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[4,3-*a*]бензо[h]хиназолины (**89**, **90**) [30, 33], в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *a*.



89. R=CH₂C₆H₅; **90.** R=CH₂CH₂C₆H₅.

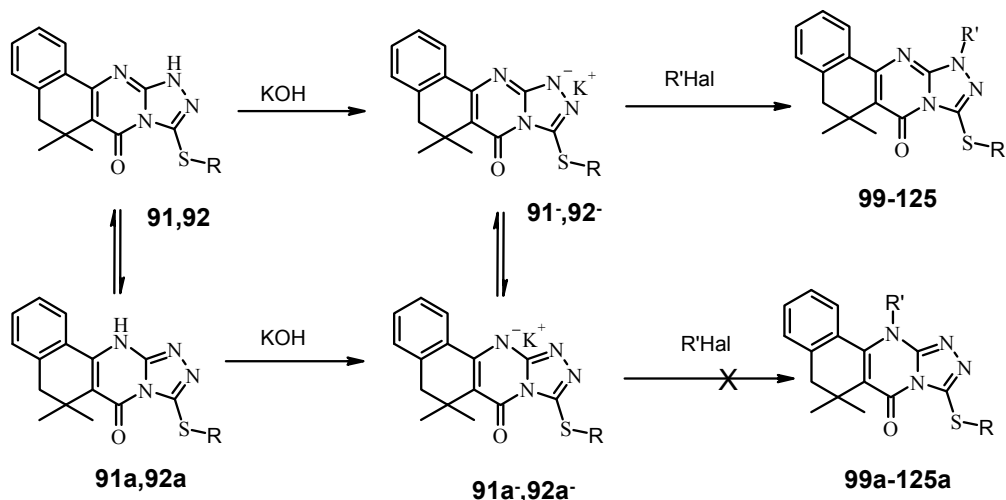
Изучено алкилирование тиокстриазолов **88-90**. Если в случае соединений **89** и **90** существуют два реакционных центра (SH и N-1 триазола), где может происходить алкилирование, то при алкилировании соединения **88** таких центров четыре (N-10, N-11, N-12 и SH).

Поскольку реакция проводится в щелочной среде, тиолят анион является более сильным нуклеофилом, то реакция в первую очередь протекает по этому центру, что приводит к получению 9-тиозамещённых 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7(11*H*)-онов **91-97**. При алкилировании тиокситриазола **88** избытками алкилирующего агента (бензил хлорид) и едкого кали, наряду с *S*-алкилированием происходит также *N*-алкилирование с образованием 9,11-дизамещенного триазола (**98**), в котором заместители при *S*- и *N*- одинаковые [34]. С точки зрения биологической активности определенный интерес представляет синтез тетрагидротриазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолинов, содержащих различные заместители у атома азота в положении 11 триазольного цикла и у атома серы в положении 9. С этой целью 9-метилтио- и 9-этилтио-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7(11*H*)-оны **91** и **92** введены в реакцию замещения с различными галогенидами. В результате были получены триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолины **99-125**, в молекулах которых заместители при *S*- и *N*- различные [34].

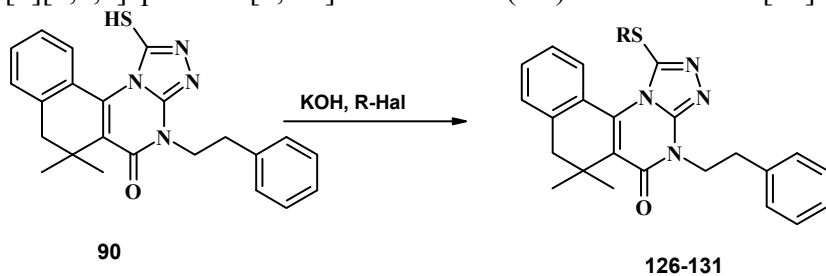


91. R=CH₃; **92.** R=C₂H₅; **93.** R=*uzo*-C₃H₇; **94.** R=CH₂CH=CH₂; **95.** R=CH₂-COOC₂H₅; **96.** R=*uzo*-C₅H₁₁; **99.** R=CH₃, R'=CH₃; **100.** R=CH₃, R'=C₂H₅; **101.** R=CH₃, R'=C₃H₇; **102.** R=CH₃, R'=*uzo*-C₃H₇; **103.** R=CH₃, R'=C₄H₉; **104.** R=CH₃, R'=*uzo*-C₄H₉; **105.** R=CH₃, R'=CH₂CH=CH₂; **106.** R=CH₃, R'=CH₂C(CH₃)=CH₂; **107.** R=CH₃, R'=CH₂COOC₂H₅; **108.** R=CH₃, R'=CH₂C₆H₅; **109.** R=CH₃, R'=2-CH₃C₆H₄CH₂; **110.** R=CH₃, R'=4-CH₃C₆H₄CH₂; **111.** R=CH₃, R'=C₆H₅NHCOCH₂; **112.** R=CH₃, R'=C₆H₅CH₂NHCOCH₂; **113.** R=C₂H₅, R'=CH₃; **114.** R=R'=C₂H₅; **115.** R=C₂H₅, R'=C₃H₇; **116.** R=C₂H₅, R'=*uzo*-C₃H₇; **117.** R=C₂H₅, R'=C₄H₉; **118.** R=C₂H₅, R'=*uzo*-C₄H₉; **119.** R=C₂H₅, R'=CH₂C(CH₃)=CH₂; **120.** R=C₂H₅, R'=CH₂C₆H₅; **121.** R=C₂H₅, R'=CH₂CH₂C₆H₅; **122.** R=C₂H₅, R'=C₆H₅NHCOCH₂; **123.** R=C₂H₅, R'=2-CH₃C₆H₄NHCOCH₂; **124.** R=C₂H₅, R'=3-CH₃C₆H₄NHCOCH₂; **125.** R=C₂H₅, R'=4-CH₃C₆H₄NHCOCH₂.

9-Тиозамещённые 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7(11Н)-оны **91**, **92**, естественно, могут существовать в виде двух таутомерных форм (**91**, **92** и **91a**, **92a**), следовательно, при взаимодействии указанного соединения со щелочами можно ожидать образования анионов двух типов **91⁻**, **92⁻** и **91a⁻**, **92a⁻**, взаимно переходящих друг в друга. В зависимости от того какой из них участвует в нуклеофильной атаке на галогенид, реакция может привести к получению либо 9,12-дизамещённого (**99a-125a**), либо 9,11-дизамещённого триазолохиназолина **99-125** или же их смеси. Показано, что в условиях реакции получают только 9,11-дизамещённые производные.



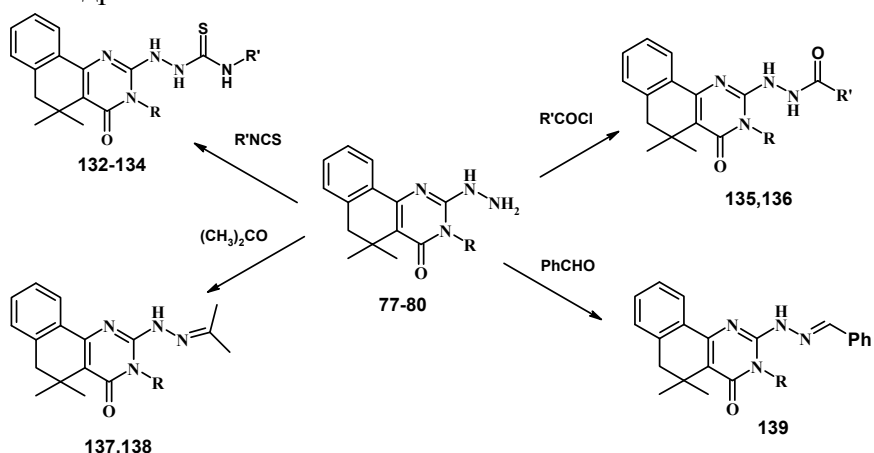
Как и следовало ожидать, 1-тиокси-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-он (**90**) при конденсации с галогенидами различного строения в присутствии едкого кали образует 1,4-дизамещённые 6,6-диметил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-оны **126-131** [33].



126. R=CH₃; **127.** R=C₂H₅; **128.** R=CH₂=CH-CH₂; **129.** R=CH₂COOEt; **130.** R=CH₂C₆H₅; **131.** R=CH₂CONHC₆H₅.

Изучены некоторые реакции гидразинобензо[*h*]хиназолинов. Реакция нуклеофильного присоединения гидразинобензо[*h*]хиназолинов **77**, **78** и **80** с этил- и бензоилизотиоцианатами в среде этанола приводит к получению тиосемикарбазидов **132-134** [33]. А в результате взаимодействия гидразинобензо[*h*]хиназолинов **77** и **78** с хлорангидридом хлоруксусной и бензойной кислот в присутствии пиридина были синтезированы гидразиды **135** и **136** [30].

Известно, что некоторые азометиновые соединения имеют практическое значение с точки зрения проявления различных биологических свойств. Было исследовано взаимодействие гидразинобензо[*h*]хиназолинов **77** и **79** с ацетоном и бензальдегидом, что привело к получению гидразонов **137-139**.



132. R=H, R'=C₂H₅; **133.** R=R'=C₂H₅; **134.** R=CH₂CH₂C₆H₅, R'=COC₆H₅;
135. R=H, R''=CH₂Cl; **136.** R=C₂H₅, R''=COC₆H₅. **137.** R=H; **138.** R=CH₂C₆H₅.

Изучение антибактериальной активности синтезированных соединений проведено методом «диффузии в агаре» при бактериальной нагрузке 20 млн. микробных тел на 1 мл среды. В опытах использованы музейные микробные штаммы – грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55). В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использован лекарственный препарат фуразолидон [35, 36].

Переданные для исследования антибактериальных свойств соединения по структуре можно подразделить на следующие три группы:

Производные 2,4-диоксо- (5-8, 16) и 4-оксобензохиназолина (1-я группа): Соединения **18-37, 73, 74, 76-80, 82, 83, 132, 134, 135, 138,**

139. Изучение 3-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2,4(1H,3H)-дионов **5-8, 16** показало, что соединения **6** и **7** оказывают избирательное действие на грамотрицательные микробы (d=13-15 мм), остальные соединения проявили активность в отношении микробов всех типов. 3-Амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (**18**) оказывает избирательное действие на грамположительные микроорганизмы (d=15 мм), которое усиливается при переходе к метилкарбамату **24** (d=20 мм) и совсем исчезает у фенилкарбамата **25**. Замена аминогруппы на бензамидную приводит к появлению избирательной активности против грамотрицательных микробов. При переходе от аминохиназолина **18** к 3-(4-бромбензилиденамино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-ону (**23**) избирательная антибактериальная активность сохраняется, а при переходе к кетимину **20** и альдимину **22** наблюдается появление антибактериальной активности против микробов обоих типов. Исследование антибактериальной активности производных мочевины **26-35** и тиомочевин **36, 37** показало, что соединения **26, 27, 29-31-49, 35-37** проявляют избирательную активность против E-Coli 0-55 (d=15-17 мм), в аналогичных условиях эксперимента соединение **32** проявляет избирательную антибактериальную активность только в отношении грамположительных микробов. 2-(2-Гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны **73** и **74** обладают почти одинаковой активностью против штаммов обоих типов, а среди гидразинопроизводных **77- 80** соединения **78** и **80**, содержащие в третьем положении, соответственно, этильный и фенэтильный заместители, выгодно отличаются, показывая избирательную активность против грамположительных микробов (d=15-20 мм). Удаление аминного и гидразинного заместителя из второго положения (соединения **82** и **83**) приводит к появлению активности также по отношению к грамотрицательным микробам, однако уровень активности немного снижается (d=10-15 мм). Тиoureидопроизводное **132** и амидопроизводное **135** проявляют антибактериальную активность преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (d=15-20 мм).

Производные 2-тиоксобензохиназолина (2-я группа): Соединения **39-53, 57-59, 61-63, 66-68:** Изучение антибактериальных свойств 2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-онов **40-42** выявило, что первое из них не обладает активностью. Соединение **41**, содержащее в третьем положении бензильный радикал, проявляет избирательную противомикробную активность в отношении грамположительных микробов, а соединения **39** и **42** проявляют активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микробов.

Незамещённые в третьем положении 2-алкилтиопроизводные **46** и **47** в условиях эксперимента не проявили активности, а соединения **43**, **44** и **48** проявили активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов. Несмотря на то, что соединение **40** не проявляет антибактериальных свойств, некоторые его 2-алкилтиопроизводные (**49-53**) подавляют рост бактерий в окружности диаметром 10-12 мм. 5,5-Диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-оны **63**, **66** и **68** проявили слабую антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов (d=10-12 мм).

Таблица 1

Соединения, одновременно действующие на
грамположительные и грамотрицательные бактерии

№ соед.	Диаметр зоны угнетения роста (в мм)			
	Staph. Aur.209p	Staph. Aur. 1	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
2	15	15	12	12
16	18	15	15	15
22	15	12	10	10
33	20	10	10	10
44	18	15	10	10
73	17	15	15	10
103	15	14	13	15
104	15	13	14	15
106	15	13	11	12
108	15	12	12	15
115	15	15	15	14
116	15	15	12	13
Фуразолидон	25	24	24	23

Таким образом, изучение антибактериальной активности показало, что среди синтезированных соединений имеются вещества, проявляющие активность одновременно в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов (таблица 1), а также соединения проявляющие избирательную активность в отношении грамположительных (таблица 2) и грамотрицательных (таблица 3) бактерий.

Производные триазола (3-я группа): Соединения **86-96**, **99-113**, **115-120**, **122-131**. 9-Меркапто-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h]-

[1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(11H)-он (**88**) проявляет антибактериальную активность как в отношении грамположительных (d=15-20 мм), так и грамотрицательных микроорганизмов (d=14 мм).

Таблица 2
Соединения, избирательно действующие на грамположительные бактерии

№ соед.	Диаметр зоны угнетения роста (в мм)			
	Staph. Aur.209p	Staph. Aur.1	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E.Coli 0-55
18	15	15	0	0
24	20	20	0	0
45	18	15	0	0
61	15	15	0	0
80	20	15	0	0
128	15	15	0	0
Фуразолидон	25	24	24	23

Таблица 3
Соединения, избирательно действующие на грамотрицательные бактерии

№ соед.	Диаметр зоны угнетения роста (в мм)			
	Staph. Aur. 209p	Staph. Aur. 1	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
26	0	0	0	17
27	0	0	0	15
29	0	0	0	15
30	0	0	0	15
31	0	0	0	15
35	0	0	0	15
37	0	0	0	17
86	0	0	0	15
138	0	0	0	15
Фуразолидон	25	24	24	23

Антибак-териальными свойствами последнему несколько уступают 4-замещённые 6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-оны **87, 89, 90** (d=10-15 мм). Некоторые из 9-тиозамещённых 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(11Н)-онов (**95** и **96**) и большинство 9,11-дизамещённых 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(11Н)-онов (**99-102, 103, 107, 110-113, 117, 120, 122, 123, 126, 127, 129-131**) оказались неактивными, а соединения **91, 92, 94, 103, 104, 106, 108, 109, 115, 116, 118, 124, 125** проявили слабую активность (d=10-15 мм). 1-Аллилтио-6,6-Диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-5(4Н)-он (**128**) проявил избирательную антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий (d=15 мм).

Литература

1. Маркосян А. И., Акопян Х. С., Арсенян Ф. Г., Сукасян Р. С., Гарибджанян Б. Т. Синтез и биологические свойства производных 5-метил-5-этил-4-оксобензо[h]хиназолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2006, т. 40, № 9, с. 18-22.
2. Маркосян А. И., Акопян Х. С., Арсенян Ф. Г., Сукасян Р. С., Гарибджанян Б. Т. Синтез и биологические свойства производных 3-фенил- и 3-фенэтил-5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2008, т. 42, № 6, с. 7-11.
3. Маркосян А. И., Диланян С. В., Сукасян Р. С., Арсенян Ф. Г. и Гарибджанян Б. Т. Антимоноаминоксидазная и противоопухолевая активность 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2008, т. 42, № 3, с. 16-19.
4. Маркосян А. И., Погосян С. А., Сафарян М. С., Сукасян Р. С., Арсенян Ф. Г., Саркисян И. С., Гарибджанян Б. Т. Синтез и биологические свойства производных 5,5-диэтил-2,3-дизамещённых-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2007, № 4, с. 16-18.
5. Маркосян А. И., Диланян С. В., Габриелян С. А., Арсенян Ф. Г., Сукасян Р. С., Гарибджанян Б. Т. Синтез, противоопухолевые и антимоноаминоксидазные свойства новых производных бензо[h]хиназолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т. 44, № 7, с. 14-16.
6. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Арсенян Ф. Г., Сукасян Р. С., Саркисян И. С. Синтез, противоопухолевая и антимоноаминоксидазная активность новых спиропроизводных бензо[h]хиназолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т. 44, № 8, с. 7-10.
7. Маркосян А. И., Диланян С. В., Куроян Р. А., Чачоян А. А.,

- Гарибджанян Б. Т. Синтез и противоопухолевая активность производных 2,3-дизамещенных-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо-[h]хиназолин-5,1'-циклогексанов). *Хим.-фарм. ж.*, 1995, т. 29, № 4, с. 32-34.
8. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Паносян Г. А., Арсенян Ф. Г., Гарибджанян Б. Т. Синтез и противоопухолевые свойства новых производных спиро(бензо[h]хиназолин-7,1'-циклогексанов). *Хим.-фарм. ж.*, 2008, т. 42, № 2, с. 6-9.
9. Takaji K., Hideki H., Hirota T., Shiniji O., Masatoshi Y. Synthesis of 11,13,15-triazasteroidal compounds and correction of the structures of their intermediates. *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, v. 23, № 9, p. 2015-2018; *C. A.*, 1976, v. 84, № 1, 5232w.
10. Hirota T., Kawanishi K., Sasaki K., Namba T., Iwadoh A., Hayakawa Sh. Synthesis of 11,13,15-triazasteroid with an alkyl group in the D-ring and an investigation of its antidepressive activity. *J. Heter. Chem.*, 1986, v. 23, № 3, p. 685-688.
11. Hirota T., Kawanishi K., Sasaki K. Synthesis of novel D-homo-11,13,15-triazasteroidal skeleton and investigation of its antidepressive activity. *Heterocycles*, 1986, v. 24, № 4, p. 1119-1130.
12. Kathiravan S., Raghunathan R. A facile synthesis of novel dispiroindano thiazolo[2,3-b]benzo[h]quinazoline pyrrolidines through 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Ind. J. Chem. Secti. B, Org. and Med.Chem.*, 2008, v. 47 № 7, p. 1117-1119.
13. Amr A.-G. E., Sayed H. H., Abdulla M. M. Synthesis and reactions of some new substituted pyridine and pyrimidine derivatives as analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian agents. *Archiv der Pharm.*, 2005, v. 338, № 9, p. 433-440.
14. Ohtomo H., Tagata T., Sasaki K., Hirota T., Okuda K. Polycyclic N-heterocyclic compounds. Part 58: Rearrangement reactions of fused 3-(2-bromoethyl)pyrimidin-4(3H)-ones with primary amines and antidepressive evaluation of the products. *Tetrahedron*, 2007, v. 63, № 51, p. 12541-12546.
15. Григорян Н. П., Тарзян Л. А., Маркосян А. И., Пароникян Р. Г., Сукасян Р. С. Синтез и психотропная активность 5-циклогексил-5-метил-2-сульфанил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-она. *Хим.-фарм. ж.*, 2011, т. 45, № 2, с. 17-21.
16. Selvam P., Muruges N., Chandramohan M., Pannecouque C., DE Clercq E. Synthesis, antiviral and cytotoxic activities of 2-(2-phenyl carboxylic acid)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one derivatives. *Ind. J. Pharm. Sci.*, 2010, v. 72, № 6, p. 806-809.
17. Maurya H. K., Vema R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Shama S., Srivastava K. K. Negi A. S., Gupta A. Studies on substituted benzo[h]quinazolines, benzo[g]indazoles, pyrazoles, 2,6-diarylpyridines as

anti-tubercular agents. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 2013, v. 23, № 21, p. 5844-5849.

18. Pat. US. 3925384. Krapcho J., Turk Ch. F. 2-Amino-4,5-dihydro-4-arylindenopyrimidine; *C. A.*, 1976, v. 84, № 13, 90175x.

19. Bennett B. G., Mason R. B., Alden J. L., Roach B. J. Jr. Synthesis and antiinflammatory activity of trisubstituted pyrimidines and triazines. *J. Med. Chem.*, 1978, v. 21, № 7, p. 623-628.

20. Bruno O., Schenone S., Ranise A., Bondavalli F., Filippelli W., Falcone G., Motola G., Mazzeo F. Antiinflammatory agents: new series of N-substituted amino acids with complex pyrimidine structures endowed with antiphlogistic activity. *Il Farmaco*, 1999, v. 54, p. 95-100.

21. Pat. India. 70727. Mehta D. R. 4-Quinazolinone derivatives; // *C. A.*, 1963, v. 58, № 5, 4583g,h.

22. Sasaki K., Sekiya Y., Fujiwara H., Ohtomo H., Nakayama T., Hirota T. Synthesis of 4-substituted 5,6-dihydrobenzo[h]quinazolines and 6,7-dihydro-5H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-d]pyrimidines and their inhibitory activity on platelet aggregation. *J. Heter. Chem.*, 1993, v. 30, p. 993-995.

23. Ishikawa F., Yamaguchi H., Saegusa J., Inamura K., Mimura T., Nishi T., Sakuma K., Ashida Sh. Synthesis and Biological activities of tetracyclic imidazo[2,1-b]quinazolinone derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, v. 33, № 8, p.3336-3348.

24. 62. Japan 5953487. Dauchi Seiyaku Co. Tetracyclic imidazo-condensed quinazolinones; *C. A.*, 1984, v. 101, № 15, 130704x.

25. Pat. US. 8383638 B2, 2013. Kuduk S. D., Beshore D. C., DiMarco Ch. Ng., Greshock T. J. Aminobenzoquinazolinone M1 receptor positive allosteric modulators.

26. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Габриелян С. А., Шахатуни Р. К., Авакимян Дж. А. Синтез и некоторые свойства 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата. *Материалы III Научной конференции Армянского химического общества «Успехи в области органической и фармацевтической химии»*. Ереван, 2012. с. 34.

27. 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, 1(20), p. 17-21.

28. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Габриелян С. А. Синтез и превращения 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 1, с. 110-117.

29. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Торширзад Н. М., Авакимян Дж. А., Степанян Г. М. Синтез, превращения и антибактериальные свойства

- ва 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, с. 124-132.
30. Torshirzad N. M. Synthesis and conversions of 3-ethyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-one. *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2013, 1(20), p. 22-25.
31. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Габриелян С. А. и 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.
32. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Шахбазян Г. Г., Арсенян Ф. Г. Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещённых 5,5-диметилбензо[h]хиназолин-4(3H)-онон. *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, № 12, с. 30-32.
33. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Торширзад Н. М., Авакимян Дж. А. и Степанян Г. М. Синтез, превращения и антибактериальная активность производных 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 293-304.
34. 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-dhydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazolin-7(11H)-one. *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2014, 1(22), p. 26-32.
35. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507-522.
36. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ АНАЛОГОВ 2-ФЕНИЛПРОЛИНА

**С. П. Гаспарян, М. В. Алексанян, Г. К. Арутюнян,
А. О. Мартиросян**

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояня

НТЦОФХ НАН РА

email: g_sahak@yahoo.com

Антибиотики в настоящее время являются основными средствами лечения бактериальных инфекций и в большинстве развитых стран занимают ведущее место по объему производства и потребления среди других групп лекарственных веществ. Работы по изысканию новых антибиотических веществ, эффективных при лечении вирусных и раковых заболеваний, борьба с которыми является одной из важнейших проблем современности, продолжают с неослабленной энергией.

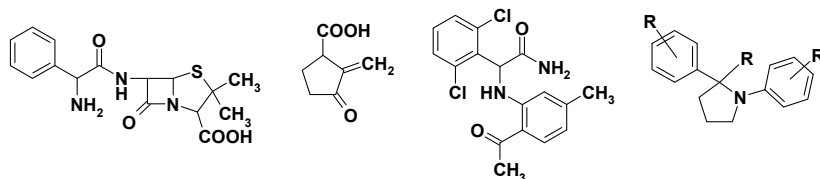
Целью исследований в лаборатории антибиотиков ИТОХ НТЦОФХ НАН РА является синтез новых антибиотических соединений, в которых сочетаются высокая антибактериальная активность с противоопухолевыми, противовирусными свойствами, изучение и анализ взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью, разработка новых легкодоступных методов осуществления синтезов.

При конструировании структур синтезированных соединений мы исходили и исходим из подхода, связанного с синтезом гибридных молекул, содержащих с одной стороны структурные элементы, характерные пенициллинам и цефалоспорином, с другой – фрагменты известных природных антибиотиков или других биологически активных соединений, которые могли бы придать то или иное биологическое свойство.

В последние годы в нашей лаборатории проводятся исследования по синтезу и изучению биологических свойств аналогов 2-фенилпролина, содержащих структурные элементы таких антибиотиков, как ампициллин, обладающий широким спектром антибактериального действия, так и саркомицин, обладающий противоопухолевым действием.

Циклические α -аминокислоты, в частности пролин, представляют огромный интерес как важнейшие компоненты белков и как исходные соединения для синтеза новых лекарственных средств. С другой стороны, открыта группа соединений нуклеозидного типа,

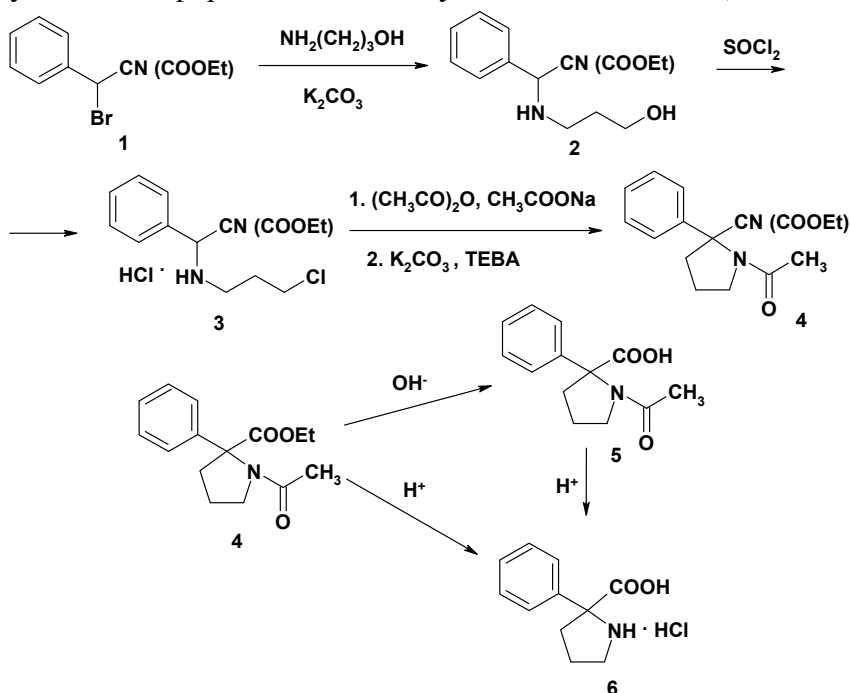
ингибирующих фермент обратной транскриптазы NNRTIs ВИЧ-1. Одним из представителей этих ингибиторов является Ловирид, который по своему строению очень близок к синтезированным аналогам 2-фенилпролина.



Ампициллин Саркомицин Ловирид 2-фенилпролина

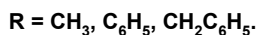
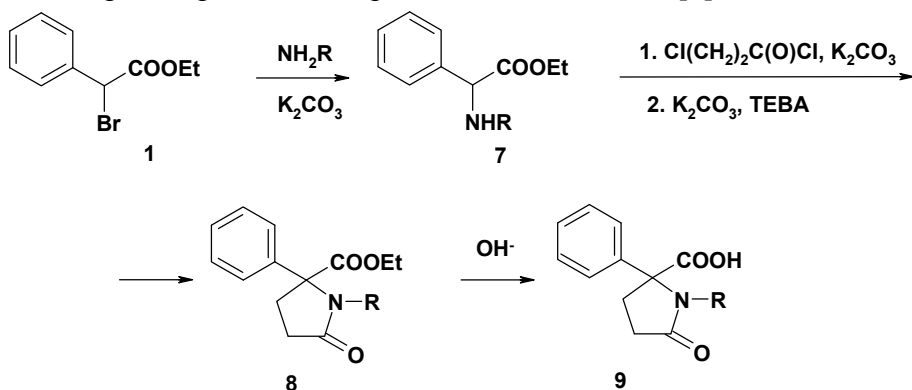
Изучение производных 2-фенилпролина ограничено в связи с небольшим количеством доступных путей синтеза соединений этого класса. Описанные методы трудоемки, довольно чувствительны к условиям проведения реакций и не позволяют получать целевые продукты с высокими выходами [1,2].

Предлагаемый нами метод заключается в синтезе соответствующих производных фенилглицина **2,3** и внутримолекулярной циклизации в условиях межфазного катализа (МФК) в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и катализатора хлорида триэтилбензиламония (ТЭБА), с последующим полным или частичным гидролизом образующегося эфира **4** в соответствующие соединения **5,6**.

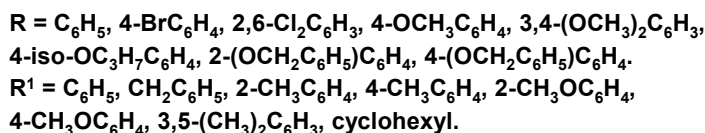
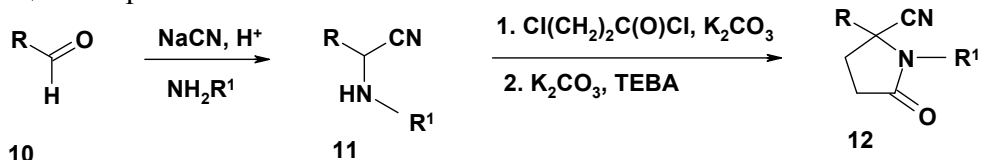


Так обработкой нитрила или этилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты 1-амино-3-гидроксипропаном были получены соответствующие производные аминoproпанола **2**, превращенные действием хлористого тионила в хлорпроизводные **3**. Предварительным ацилированием последних до соответствующих ацетиамидопроизводных и дальнейшей внутримолекулярной циклизацией были получены N-замещенные 2-фенилпролины **4** с высокими выходами [3].

Тем же методом осуществлен и синтез N-замещенных 2-фенил-5-оксипролинов **8,9**. Этиловый эфир α -бромфенилуксусной кислоты был алкилирован метиламином, анилином и бензиламином. Далее синтезированные соединения **7** ацилированы хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты с последующей внутримолекулярной циклизацией, в условиях МФК, до соответствующих эфиров **8**, гидролиз которых едким натрием приводит к карбоновым кислотам **9** [3].

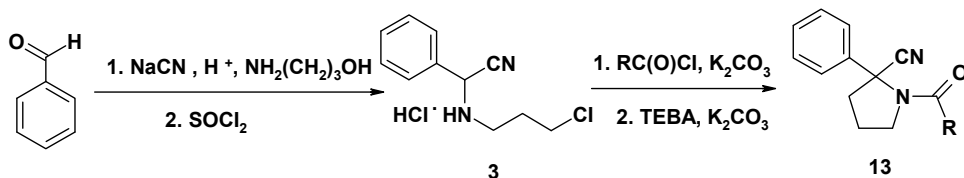


Новые аналоги 2-фенилпролина нами были синтезированы иным способом. В отличие от описанного выше синтеза для получения производных фенилглицина использованы замещенные бензальдегиды, взаимодействием которых с цианидом натрия и различными ароматическими аминами получены соответствующие ацетонитрилы **11**.



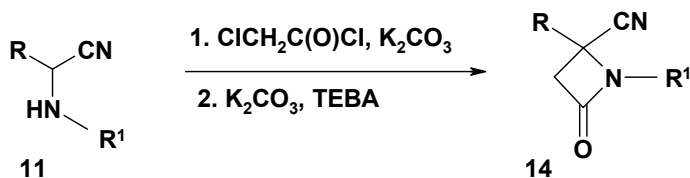
Ацилирование последних хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующая внутримолекулярная циклизация с межфазным катализатором приводит к 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилам **12**. В качестве межфазного катализатора использован ТЭБА [4-6].

Аналогичным образом из бензальдегида и 1-амино-3-гидроксипропана было получено соответствующее производное аминпропанола, превращенное действием хлористого тионила в хлорпроизводное **3**. Продукты ацилирования последнего хлорангидридами замещенных бензойных и фуранкарбоновых кислот также были подвергнуты внутримолекулярной циклизации в условиях МФК, с образованием производных пролина **13** [4,5]. Здесь также использован ТЭБА.



R = C₆H₅, 2-ClC₆H₄; 2-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-(CH₃O)-3-(NO₂)C₆H₃, 4-C₄H₉OC₆H₄, furyl, 5-Br-furyl.

При ацилировании ацетонитрилов **11** хлорангидридом монохлоруксусной кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК синтезированы 2-арил-4-оксо-2-азетанкарбонитрилы **14** [7]. Здесь также использован ТЭБА.

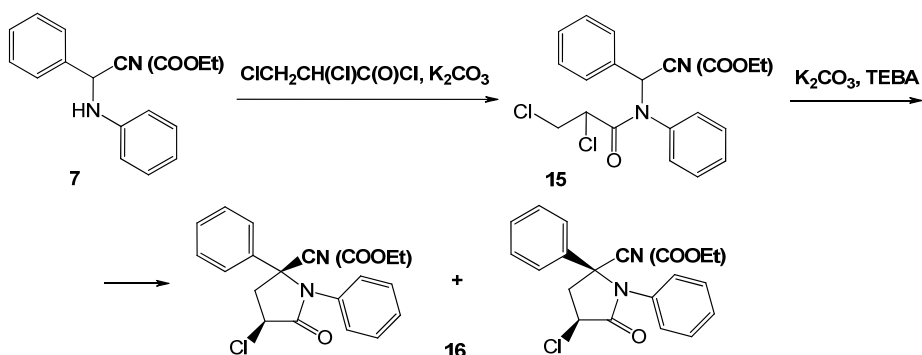


R = C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₄, 2-(OCH₂C₆H₅)C₆H₄, 4-(OCH₂C₆H₅)C₆H₄.

R¹ = C₆H₅, CH₂C₆H₅, 2-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄.

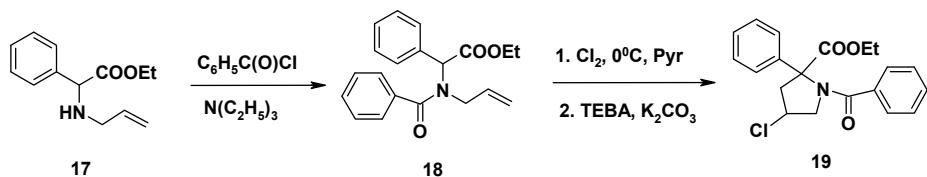
С целью дальнейшей функционализации пирролидинового кольца нами изучена возможность циклизации 2,3-дихлор-N1-фенил-N1-циано(фенил)метилпропионамида и этилового эфира N-фенил-N-(α,β-дихлорпропионил)-α-аминофенилуксусной кислоты **15**, синтезированных ацилированием этилового эфира-N-фенил-α-фенилглицина и 2-анилино-2-фенилацетонитрила **7** хлорангидридом α,β-дихлорпропионовой кислоты.

Показано, что циклизация в условиях МФК проходит региоселективно с образованием двух *цис*- и *транс*-стереоизомеров соединений **16** почти в равных количествах [8]. Об этом свидетельствуют спектры ПМР, представленными двумя наборами всех сигналов.

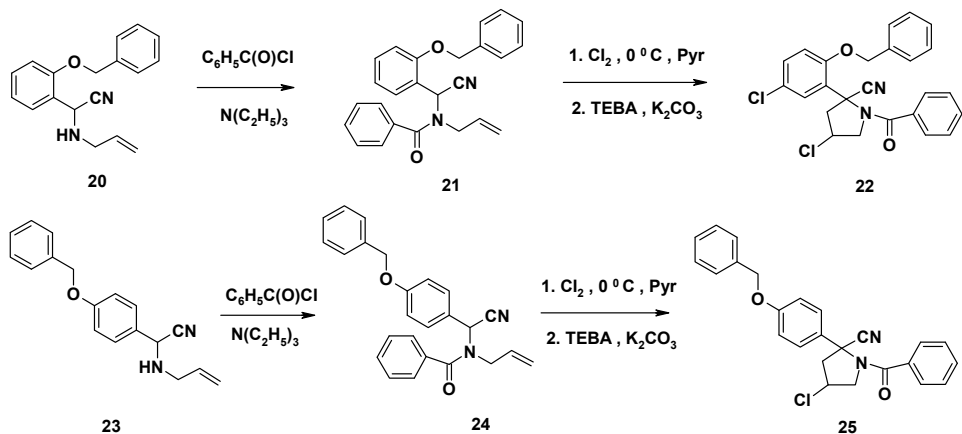


Другие хлорзамещенные аналоги пирролидина, в частности этиловый эфир 1-бензоил-2-фенил-4-хлор-2-пирролидинкарбоновой кислоты **19**, 1-бензоил-2-(2-бензилокси-5-хлорфенил)-4-хлор- и 1-бензоил-2-(4-бензилоксифенил)-4-хлор-2-пирролидинкарбонитрилы (**22,25**), синтезированы иным путем.

Так, путем алкилирования этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты аллиламином синтезирован этиловый эфир 2-аллиламино-2-фенилуксусной кислоты **17**, ацилирование которого бензоил хлоридом в присутствии триэтиламина и последующие хлорирование и внутримолекулярная циклизация в условиях МФК привели к целевому продукту **19**.



Аналогичным образом из 2-аллиламино-2-(2-бензилоксифенил)- и 2-аллиламино-2-(4-бензилоксифенил)-ацетонитрилов (**20,21**) синтезированы хлорзамещенные пирролидинкарбонитрилы **22,25**.



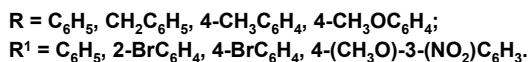
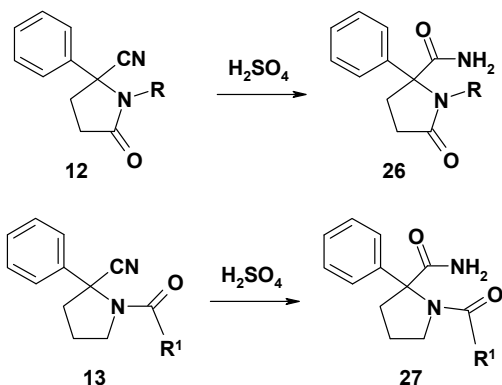
Взаимодействие 2-бензилокси- и 4-бензилоксибензальдегидов с цианидом натрия и аллиламином в кислой среде приводит к соответствующим ацетонитрилам **20,23**, которые были ацилированы, хлорированы и циклизованы как описано выше.

Необходимо отметить, что при хлорировании соединения **21** одновременно происходило замещение водорода хлором в 4-ом положении бензольного кольца, что не было отмечено при хлорировании соединений **18,24**.

В структурах хлорзамещенных аналогов пирролидина **16,19,22** и **25** имеется по два асимметрических центра (атомы C1 и C4 пирролидинового кольца), вследствие чего при синтезе каждого из этих соединений возможно образование четырех разных стереоизомеров: (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*). Поэтому атомные структуры молекул синтезированных соединений были исследованы методом рентгеноструктурного анализа.

Результатами рентгеноструктурных исследований установлено, что все четыре возможные стереоизомера были выявлены лишь у соединения **19**. В кристалле присутствовали все 4 изомера (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*). Соединения **16,22** и **25** представляли собой рацемические смеси лишь двух стереоизомеров - (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*) [9,10].

Продолжая исследования в ряду аналогов пирролидина, из соответствующих пирролидинкарбонитрилов **12,13**, взаимодействием с конц. серной кислотой при охлаждении нами были синтезированы карбоксамиды **26,27** [5].



Нами разработан новый селективный метод восстановления нитрильных групп, в котором была использована каталитическая

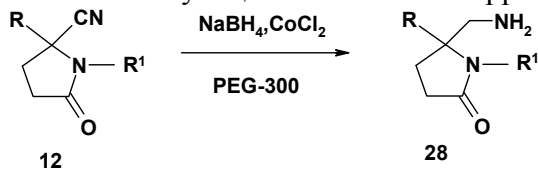
металлокомплексная система, с помощью которой осуществлен синтез соответствующих аминов.

Разработка селективных и универсальных методов для восстановления функциональных групп является важной задачей органической химии. Боргидрид натрия является мягким восстановителем с высокой селективностью, а в сочетании с галогенидами металлов используется для восстановления таких функциональных групп, как нитрилы, амиды и олефины, являющиеся инертными по отношению к боргидриду натрия [11-19]. С другой стороны, хорошо известно, что циклические полиэфиры (краун-эфиры) увеличивают скорость реакции восстановления, а также обеспечивают высокую селективность. Полиэтиленгликоль является отличным заменителем краун-эфиров, и именно поэтому используется при восстановлении тройных или двойных углерод-углеродных связей в системе $\text{NaBH}_4:\text{PdCl}_2:\text{ПЭГ}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [20].

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

Ранее в качестве катализаторов восстановления в системе с боргидридом натрия нами применялся ряд известных металлокомплексов, таких как комплексы CoCl_2 и CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония и мезо-тетра-[-4-(-2-оксиэтил)-пиридил-]-порфирилаты кобальта (CoT-OEtPyP) и меди (CuT-OEtPyP) [21].

Нами предлагается новая восстанавливающая система NaBH_4 - полиэтиленгликоль (ПЭГ-300) - CoCl_2 в хлористом метиле в соотношении восстанавливаемое соединение: CoCl_2 :ПЭГ-300: NaBH_4 - 1:0.2:1:5. Этим методом из замещенных пирролидинкарбонитрилов **12** были синтезированы соответствующие аминометилпирролидины **28** [6,22].



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4-*iso*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OC}_6\text{H}_4$, 2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 2- $(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_4$, 4-(2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 3,5- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, cyclohexyl.

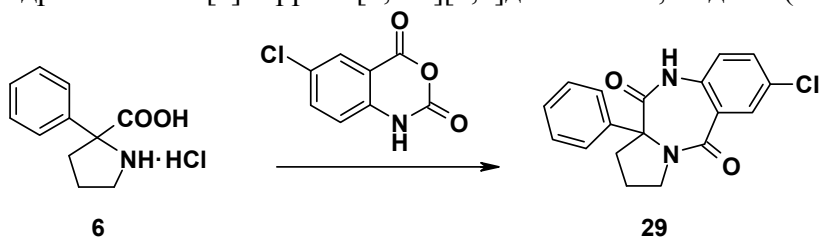
Предлагаемая новая система селективного восстановления может быть использована избирательно для восстановления нитрильной группы, и преимуществом является значительное уменьшение количества употребляемой соли и NaBH_4 .

Интерес к психоактивным соединениям непрерывно растет, что вызывает необходимость создания новых эффективных медикаментов

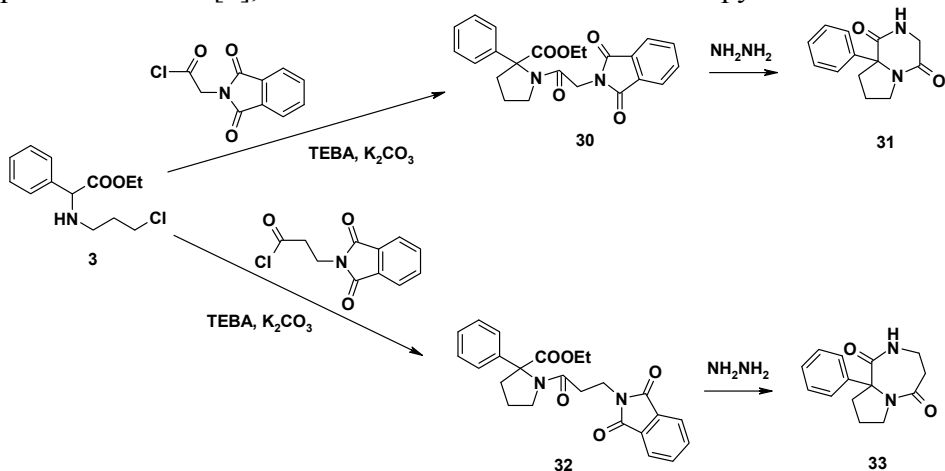
против различных нарушений деятельности центральной нервной системы. Наиболее употребимыми в медицинской практике препаратами являются транквилизаторы, среди которых производные 1,4-бенздиазепина и родственные им системы занимают ведущее положение. В литературе известны различные методы синтеза производных 1,4-бенздиазепина, которые различаются стратегией синтеза. В число этих методов входят, в частности, реакции изатового ангидрида и его замещенных аналогов с пролином, эфирами L-пролина и глицина [23-27], восстановительная циклизация N-(*o*-нитробензоил)-L-2-пирролидинальдегида и циклизация amino- или тиоацеталей [28-31].

Нами осуществлен синтез производных 1,4-бенздиазепина - 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5,11-диона (**29**), 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пирразин-1,4-диона (**31**) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1,5-диона (**33**).

Конденсацией 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**6**) с 5-хлоризатовым ангидридом получен 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5,11-дион (**29**) [32].



Для синтеза двух других производных пирролидина **31,33**, также применен метод [3], но с использованием иных ацилирующих агентов.



Так, ацилирование этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата (**3**) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-

(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом в присутствии карбоната калия и последующая внутримолекулярная циклизация в присутствии ТЭБА в качестве межфазного катализатора привели к этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетил]- и 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилатам (**30,32**). Дальнейшая обработка соединений **30,32** гидразингидратом привела к целевым продуктам 8*a*-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,4-диону (**31**) и 9*a*-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1,5-диону (**33**) [32].

Таким образом, нами синтезирован ряд новых производных 2-фенилпролина, которые проходят биологические исследования и результаты будут опубликованы позднее.

Литература

1. E. E. Smissman, P. L. Chien and R. A. Robinson. Synthesis of a bicyclohydantoin. *J. Org. Chem.*, 1970, v. 35, pp. 3818-3820.
2. H. Yusuo, M. Suzuki, N. Yaneda. A convenient synthesis of α -substituted cyclic α -imino acids. *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, N 27, v. 8, pp. 1931-1934.
3. А. О. Мартиросян, С. П. Гаспарян, В. Е. Оганесян, Ш. Л. Мнджоян, М. В. Алексанян, М. Н. Никищенко, Г. Ш. Бабаян. Новый метод синтеза 2-фенилпролина и его аналогов. *XTC*, 2000, т. 36, № 4, сс. 488-492.
4. С. П. Гаспарян. Синтез новых аналогов 2-арилпирролидинкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 1, сс. 117-122.
5. С. П. Гаспарян, М. В. Алексанян, Г. К. Арутюнян, В. Е. Оганесян, В. В. Мартиросян, Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян, А. О. Мартиросян. Синтез и биологические свойства новых производных 2-арилпирролидинкарбонитрилов и пирролидинкарбоксамидов. *Хим.-фарм. ж.*, 2012, т. 46, № 6, сс. 9-11.
6. С. П. Гаспарян. Синтез 2-арил-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрилов и реакция их селективного восстановления. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 4, сс. 655-660.
7. С. П. Гаспарян. Синтез новых аналогов 2-арил-2-азетанкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, сс. 111-118.
8. А. О. Мартиросян, В. Е. Оганесян, С. П. Гаспарян, А. А. Карапетян, Г. А. Паносян, В. О. Мартиросян. Синтез этилового эфира

- цис- и транс-4-хлор-1,2-дифенил-5-оксо-2-пиридинкарбоновой кислоты. *XTC*, 2004, т. 40, № 8, сс. 1169-1170.
9. R. Tamazyan, A. Ayvazyan, A. Martirosyan, V. Martirosyan and R. Schinazi. Ethyl 1-benzoyl-4-chloro-2-phenylprolinate. *Acta Crystallografica*, 2007, E63, p. o3967.
 10. R. Tamazyan, L. Matevosyan, A. Martirosyan, S. Gasparyan and R. Schinazi. cis-1-Benzoyl-2-(2-benzyloxy-5-chlorophenyl)-4-chloropyrrolidine-2-carbonitrile. *Acta Crystallografica*, 2007, E63, p. o4069.
 11. T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai. Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems: Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines. *Tetrahedron Lett.*, 1969, v.10, №52, pp. 4555-4558.
 12. A. Nose, T. Kudo. Reduction with sodium borohydride-transition metal salt systems. I. Reduction of aromatic nitro compounds with the sodium borohydride-nickelous chloride system. *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, v.29, №4, pp. 1159-1161.
 13. T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki. Reduction of organic compounds with NaBH₄-transition metal salt systems. IV. Selective hydrogenation of olefines in unsaturated esters. *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, v.19, №4, pp. 817-820.
 14. M. Nishiki, H. Miyataka, Y. Niino, N. Mitsuo, T. Satoh. Facile hydrogenation of aromatic nuclei with sodium borohydriderrhodium chloride in hydroxylic solvents. *Tetrahedron Lett.*, 1982, v.23, №2, pp. 193-196.
 15. I. Shinichi, S. Yoshiki, I. Koichi. Reduction of some functional groups with zirconium tetrachloride/sodium borohydride. *Synthesis*, 1988, №12, pp. 995-996.
 16. S. Akabori, Y. Takanoshi. Novel borane-selenium complex: highly selective reduction of tertiary amides and nitriles to the corresponding amines with sodium borohydride-dialkylselenium dibromide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, №2, pp. 479-482.
 17. J. Ipaktschi. Reduction of oximes with sodium borohydride in the presence of transition metal compounds. *Chem. Ber.*, 1984, v.117, №2, pp. 856-858.
 18. J. O. Osby, B. Ganem. Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines. *Tetrahedron Lett.*, 1985, v.26, №52, pp. 6413-6416.
 19. A. S. Singh, R. A. Yoder, B. S. Shen, J. N. Johnston. Chiral proton catalysis: Enantioselective bronsted acid catalyzed additions of nitroacetic acid derivatives as glycine equivalents. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, v.129, №12, pp. 3466-3467.

20. N. Suzuki, Y. Kaneko, T. Tsukanaka, T. Nomoto, Y. Ayaguchi, Y. Izawa. Effective hydrogenation of carbon-carbon triple bonds by $\text{NaBH}_4/\text{PdCl}_2$ in polyethylene glycol/ CH_2Cl_2 : Usefulness of peg in synthetic reactions. *Tetrahedron*, 1985, v.41, №12, pp. 2387-2392.
21. А. О. Мартиросян, В. Е. Оганесян, С. П. Гаспарян, С. С. Мамян, Р. К. Казарян, В. Н. Мадакян. Металлокомплексный катализ при восстановлении функциональных групп боргидридом натрия в синтезе производных пирролидина. *ХГС*, 2006, т. 42, № 2, сс. 205-208.
22. С. П. Гаспарян, М. В. Алексанян, Г. К. Арутюнян, В. Е. Оганесян, А. О. Мартиросян и Г. А. Паносян. Металлокомплексное восстановление нитрильной группы в замещенных пирролидин-карбонитрилах. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, сс. 239-246.
23. T. Kaneko, H. Wong, T. W. Doyl. A new and mild method for the reduction of secondary amides to carbinolamine ethers and imines: a conversion of oxotomaymycin to tomaymycin. *Tetrahedron Lett.*, 1983, v.24, №47, pp. 5165-5168.
24. J. W. Suggs, Y. S. Wang, K. S. Lee. Synthesis and structure of anthramycin analogs via hydride reduction of dilactams. *Tetrahedron Lett.*, 1985, v.26, №40, pp. 4871-4874.
25. M. Takahashi, S. Onizawa, R. Shioda. Cyclization of guanidines with α,β -unsaturated ketones *J. Chem. Soc. Jap., Chem. and Ind. Chem.*, 1972, №7, p. 1259.
26. T. P. Curran, P. M. McEnaney. A short synthesis of bicyclic dipeptides corresponding to Xxx-L-Pro and Xxx-D-Pro having constrained *cis*-proline amides. *Tetrahedron Lett.*, 1995, v.36, №2, pp. 191-194.
27. A. Schmidt, A. G. Shilabin, J. C. Namyslo, M. Nieger, S. Hemmen. Pyrimidine-annulated pyrrolobenzodiazepines. A new ring system related to *Aspergillus* alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, №9, pp. 1781-1789.
28. J. W. Lown, A. V. Joshua. Molecular mechanism of binding of pyrrolo(1,4)benzodiazepine antitumour agents to deoxyribonucleic acid - Anthramycin and tomaymycin. *Biochem. Pharmacol.*, 1979, v.28, №13, pp. 2017-2026.
29. D. R. Langley, D. E. Thurston. A versatile and efficient synthesis of carbinolamine-containing pyrrolo[1,4]benzodiazepines via the cyclization of N-(2-aminobenzoyl)pyrrolidine-2-carboxaldehyde diethyl thioacetals: total synthesis of prothracarcin. *J. Org. Chem.*, 1987, v.52, №1, pp. 91-97.
30. S. M. Courtney, D. E. Thurston. A new convenient procedure for the synthesis of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Lett.*, 1993, v.34, №33, pp. 5327-5328.

31. D. S. Bose, G. B. Jones, D. E. Thurston. New approaches to pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines: synthesis, DNA-binding and cytotoxicity of DC-81. *Tetrahedron*, 1992, v.48, №4, pp. 751-758.
32. С. П. Гаспарян, А. О. Мартиросян и Г. А. Паносян. Синтез 2-фенилпирролидинов и конденсированных гетероциклов на их основе. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, сс. 315-320.

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ 3- И 4-ПИРАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

О.С. Атгарян, В.И. Рстакян, К.С. Бадалян, А.А. Саакян,
А.Э. Акопян, Г.В. Асратян

Институт органической химии НТЦ ОФХ НАН РА

E-mail: vrstakyan@gmail.com

В ряду функционально замещенных пиразолов важное место принадлежит пиразол-4-карбоновым кислотам. На их способности к декарбоксилированию при повышенных температурах основан широко распространенный способ получения незамещенных в положении 4 пиразолов [1-4]. Кроме этого, некоторые производные пиразол-4-карбоновых кислот, например, амиды, обладают выраженным фармакологическим действием [5-8]. Основным описанным в литературе способом получения замещенных пиразол-4-карбоновых кислот является щелочной гидролиз их эфиров [3, 7-9] или кислотный гидролиз их амидов [1].

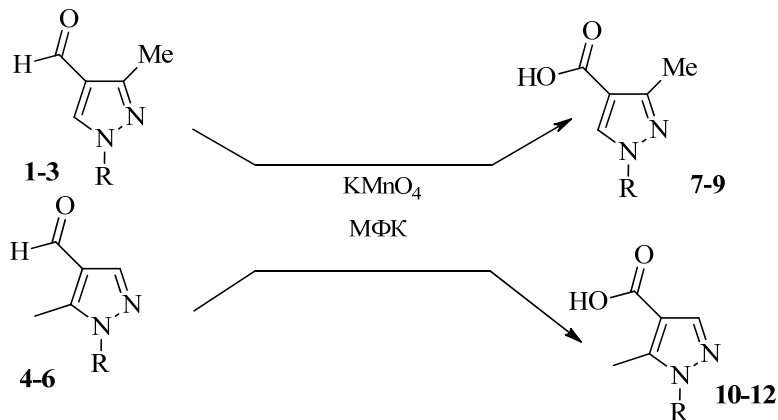
Синтез 4-пиразолкарбоновых кислот из соответствующих альдегидов осуществляется в водных растворах марганцовокислого калия при высоких температурах (80-90%) [10-12]. Хотя и указанный процесс окисления обеспечивает высокие выходы конечных продуктов необходимо отметить, что этот метод окисления оказывается менее эффективным в случае пиразолаальдегидов, содержащих метильную группу в пиразольном кольце, поскольку реакция сопровождается частичным окислением метильной группы в карбоксильную. От образующихся при этом дикарбоновых кислот не удается освободиться обычными методами – перекристаллизацией, пересаживанием.

Принципиальная возможность использования межфазных катализаторов в апротонном растворителе для окисления в воде нерастворимых субстратов была показана еще в 1965 г. [13]. В качестве катализатора была использована четвертичная арсониевая соль – метилфениларсонийхлорид.

Нами предложен [14] удобный метод окисления N-алкил-3(5)-метил-4-формилпиразолов (**1-6**) перманганатом калия в условиях межфазного катализа в системе жидкость-жидкость (вода-бензол-ТЭБАХ-субстрат) при комнатной температуре в течение 12 час. Выходы пиразолкарбоновых кислот (7-12) достигают 70-75%.

Образования продуктов окисления за счет метильных групп не наблюдается. Строение полученных соединений (**7-12**) подтверждено с помощью ЯМР и ИК – спектров, в частности, в спектрах ЯМР ¹N про-

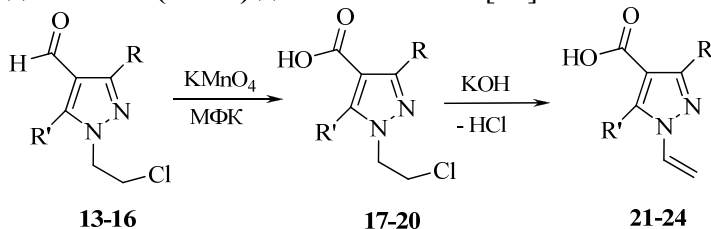
тоны метильных групп в положениях 3- и 5-пиразольного кольца выходят в интервале 2.22-2.51 м. д., что и свидетельствует о хемоселективном протекании окисления формильной группы пиразолов (**1-6**) в условиях межфазного катализа.



1, 4, 7, 10 R=CH₃; **2, 5, 8, 11** R=C₂H₅; **3, 6, 9, 12** R=C₃H₇.

С целью синтеза новых производных 1-винилпиразолов нами проведено окисление 1-(2'-хлорэтил)-4-формилпиразолов (**13-16**) в тех же условиях (вода-бензол-ТЭБАХ-субстрат) при 20-30°C.

Выходы кислот (**17-20**) достигают 70 % [15].



13, 17, 21 R=R'=H; **14, 18, 22** R=CH₃, R'=H; **15, 19, 23** R=H, R'=CH₃; **16, 20, 24** R=R'=CH₃.

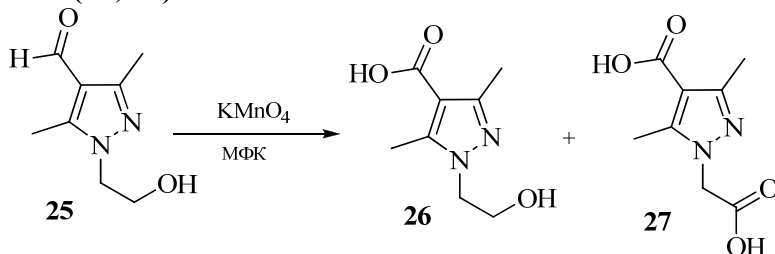
Переход к винилпиразолам (**21-24**) осуществлен дегидрохлорированием 1-(2'-хлорэтил)-4-пиразолкарбоновых кислот (**17-20**) в водном растворе едкого кали при температуре ~ 100 °C.

В этих условиях процесс дегидрохлорирования соединений (**17-20**) протекает без побочных реакций. Выяснено, что скорость дегидрохлорирования последних снижается в ряду **17 > 19 > 18 > 20**. Такое различие можно объяснить затруднением отрыва протона из-за наличия электронодонорных заместителей. И, действительно, сопоставление данных спектров ЯМР ¹H соединений (**17-20**) показывает, что при переходе от соединения **17** к соединению **20**, протоны группировки N-CH₂ экранированы 4.

Далее нами показано, что хемоселективное окисление формильной группы происходило в тех случаях когда заместитель при атоме

азота пиразола не содержал гидроксильной группы [16].

Окисление 1-(2'-гидроксиэтил)-4-формил-3,5-диметилпиразола (**25**) в условиях МФК (вода-бензол- KMnO_4 -триэтилбензиламмоний хлорид) при температурном интервале 0-30⁰С привело к смеси двух кислот (**26**, **27**). По данным спектроскопии ЯМР ¹Н, соотношение соединений (**26**, **27**) составляет 4:1.



При более высокой температуре (60⁰С) и многократном избытке KMnO_4 гидроксильная группа в соединении (**26**) полностью окисляется с образованием 3,5-диметил-1-карбоксиметил-4-пиразол-карбоновой кислоты (**27**) с выходом 40%.

Для хемоселективного окисления формильной группы, без затрагивания оксиметильной, в молекуле 1-(2'-гидроксиэтил)-4-формил-3,5-диметилпиразола (**25**), нами был предложен метод введения защитных групп в органическую молекулу [17] с таким расчетом, чтобы исключить возможность взаимодействия защитных групп с другими реакционными центрами молекулы и реагентами. При выборе защитных групп особое внимание было обращено на легкость их введения в молекулу, устойчивость в различных реакциях и легкость удаления.

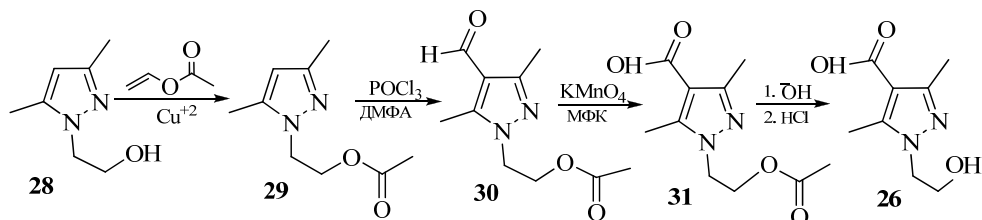
Первые же опыты показали, что ацетильная группа удовлетворяет вышеуказанным требованиям.

Ацилированием 1-(2'-гидроксиэтил)-3,5-диметилпиразола (**28**) винилацетатом в присутствии каталитического количества ацетата меди было получено соединение (**29**), которое легко подвергается формилированию по Вильсмейеру-Хааку с образованием 1-(2'-ацетоксиэтил)-3,5-диметил-4-формилпиразола (**30**). Затем соединение (**30**) окисляли перманганатом калия в условиях МФК. Полученную 1-(2'-ацетоксиэтил)-3,5-диметил-4-пиразолкарбоновую кислоту (**31**), подвергли гидролизу водным раствором NaOH , что и позволило получить целевую 1-(2'-гидроксиэтил)-3,5-диметил-4-пиразолкарбоновую кислоту (**26**).

Строение соединений (**26**, **27**) было доказано спектрами ЯМР ¹Н, ИК и элементным анализом.

Известно, что окисление технически доступного 3(5)-метилпиразола [18] перманганатом калия в водной среде приводит к образованию 3(5)-пиразолкарбоновой кислоты (**32**), что открывает широкие возмож-

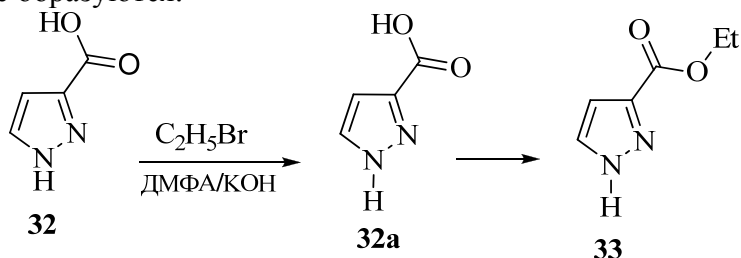
ности для получения новых производных пиразола [19].



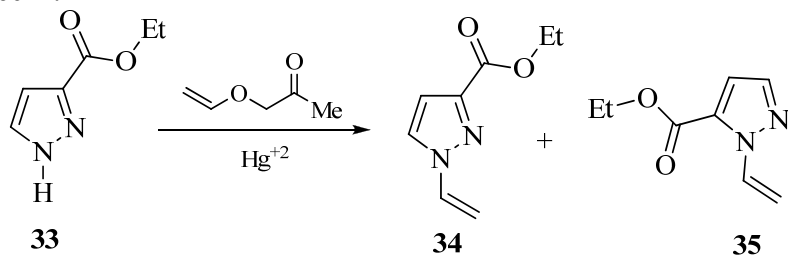
Для хемоселективного винилирования по атому азота без затрагивания карбонильной группы в молекуле 3(5)-пиразолкарбоновой кислоты (**32**), предложен метод введения защитных групп [17].

Первые же опыты показали [20], что алкильная группа удовлетворяет вышеуказанным требованиям.

Алкилированием калиевой соли 3(5)-пиразолкарбоновой кислоты (**32a**) этилбромидом в диметилформамиде (DMF) синтезирован сложный эфир (**33**) с выходом 60%. Продукты N-алкилирования в этих условиях не образуются.



Диоксан, бензол, вода для алкилирования соединения (**32**) не пригодны. Применение межфазного катализа также не дает заметных преимуществ.

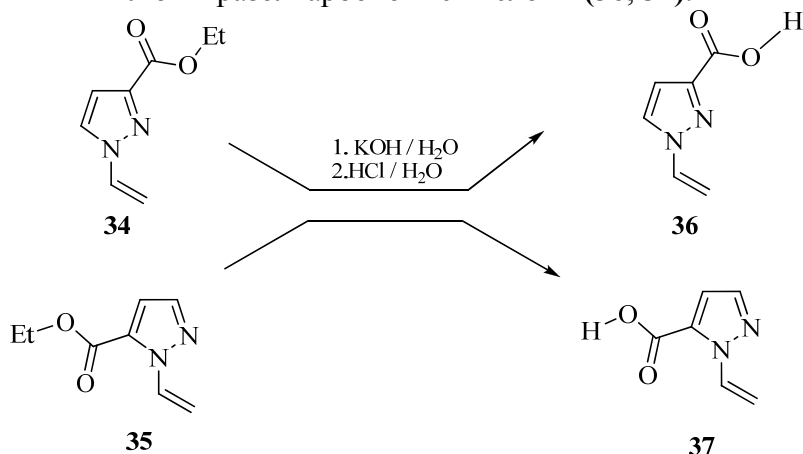


Перевинилированием эфиров 3(5)-пиразолкарбоновой кислоты (**33**) винилацетатом в присутствии каталитического количества сульфата ртути образуется смесь изомерных эфиров 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновых кислот (**34**, **35**) с общим выходом 80% и соотношением изомеров 3:2, соответственно [21], которая была разделена обычной перегонкой, хотя в большинстве аналогичных случаев образуются трудноразделяемые смеси [22].

Легкость разделения изомеров в случае эфиров 1-винилпиразол-

карбоновой кислоты (**34**, **35**) объясняется тем, что в эфире 1-винил-5-пиразолкарбоновой кислоты (**35**) существует внутримолекулярная водородная связь между α -протоном винильной группы и p -электронами кислорода карбонильной группы ($\text{C-H}\cdots\text{O}=\text{C}$), отсутствующая в изомере (**34**). Спектроскопически это проявляется в том, что сигнал α -протона смещен в слабое поле и проявляется в области 8.03 м. д. [23]. В соединении (**34**) α -протон винильной группы не дезэкранирован и резонирует в более сильном поле (7.01 м. д.).

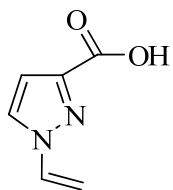
Гидролизом сложных эфиров 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновых кислот (**34**, **35**) водным раствором едкого калия были получены соответствующие соли, которые при подкислении дали 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновые кислоты (**36**, **37**).



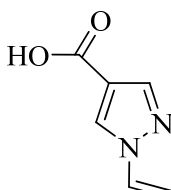
Структурные исследования широкого ряда винилимидазолов, основанные на данных ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, выявили наличие внутримолекулярных специфических взаимодействий (ВСВ) $\text{C-H}\cdots\text{N}$ в отдельных молекулах [24-26]. По данным ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии в молекулах 1-винил-2-формилимидазола и 1-винил-2-формилбензилимидазола также существует внутримолекулярное специфическое взаимодействие между α -протонами винильной группы и атомами кислорода карбонильной группы по типу слабой водородной связи ($\text{C-H}\cdots\text{O}$) [23].

В работе [24] нами проанализированы спектры ЯМР ^1H 1-винил-3-пиразолкарбоновой (**36**), 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты (**21**) и 1-винил-5-пиразолкарбоновой кислоты (**37**).

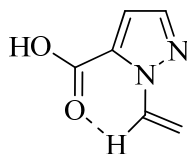
По данным ЯМР ^1H спектроскопии, в соединении (**37**) существует внутримолекулярная связь между α -протоном винильной группы и p -электронами кислорода карбонила ($\text{C-H}\cdots\text{O}=\text{C-OH}$). Вследствие этого сигнал α -протона, по сравнению с соединениями **21** и **36**, смещен в слабое поле (δ 8.05 м.д.).



36



21



37

В соединениях **21** и **36** сигнал α -протона, из-за отсутствия его дезэкранирования карбонильной группой, проявляется в более сильном поле при δ 7.18-7.21 м. д.

Соли (**36а, б**; **37а, б**) 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновых кислот (**36, 37**) с хитозанами (**38 а, б**) были получены по общему методу, описанному в работе [28].

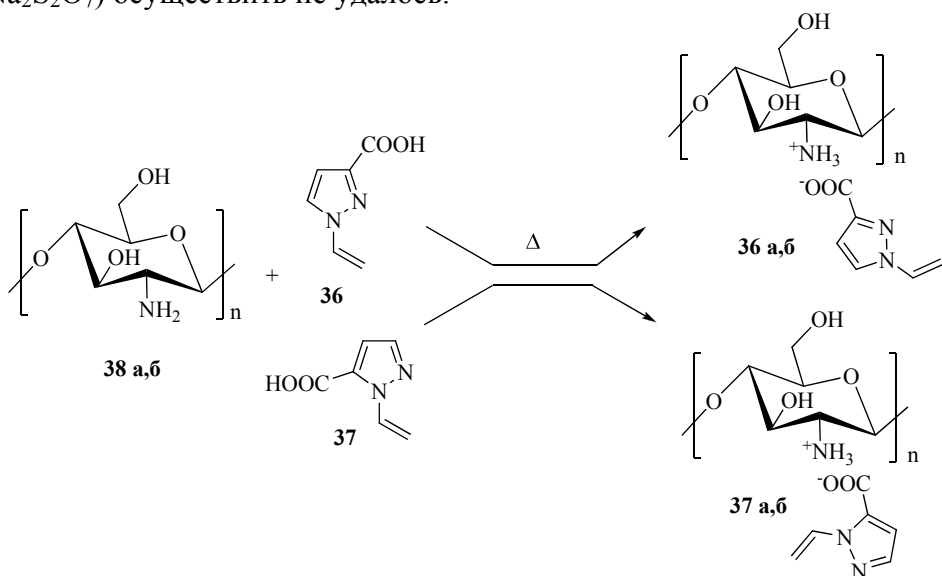
Реакция легко протекает при кипячении хитозана (**38а, б**) в воде, в течение 1-3 мин. После фильтрования и удаления нерастворимых остатков, полученный раствор был высушен методом полива для образования тонких пленок, эластичность которых возрастает с увеличением количества хитозана.

В ИК – спектрах солей хитозана с 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновыми кислотами (**36 а, б**; **37 а, б**) наблюдается поглощение пиразольного кольца при 1510 см^{-1} , винильной (C=C) группы при 1640 см^{-1} , а также валентные колебания C-H группы хитозана при 2878 см^{-1} и OH групп при $3450\text{-}3050\text{ см}^{-1}$. В отличие от ИК – спектров исходных 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновых кислот (**36, 37**) интенсивность полосы винильной группы в несколько раз уменьшена. Такая же картина наблюдается для полосы поглощения пиразольного кольца, но не для колебаний N^+H_3 , OH, CH хитозана.

Интересно отметить, что деформационные колебания первичного амина почти не проявляются, что говорит об образовании соли хитозана с 1-винилпиразолкарбоновыми кислотами (**36, 37**). В спектрах ЯМР ^1H соединений (**36 а, б**; **37 а, б**) сохраняются сигналы протонов винильной группы при 4.94, 5.71 м. д. и 4.90, 5.79 м. д. ($=\text{CH}_2$) и 7.2, 8.05 м. д. ($=\text{CH}$), а также сигналы протонов пиразольного кольца 6.73, 6.85 м. д. и 7.52, 7.94 м. д. В более сильном поле, при 3.5-4.0 м. д., наблюдается резонанс протонов CH групп (H1, H2, H3, H4, H5, H6 и H6') хитозана.

Замечено, что практически все функциональные свойства хитозана зависят от его молекулярных параметров, в большей степени от массы (степени полимеризации) [29, 30]. Введение в молекулу хитозана 1-винилпиразолкарбоновых кислот неслучайно, так как при полимеризации винильных групп можно изменить молекулярную массу хитоза-

на, тем самым регулировать его функциональные свойства. Полимеризацию солей (**36 а, б; 37 а, б**) в выбранных условиях (H_2O , $t = 20-50^\circ C$, $Na_2S_2O_7$) осуществить не удалось.



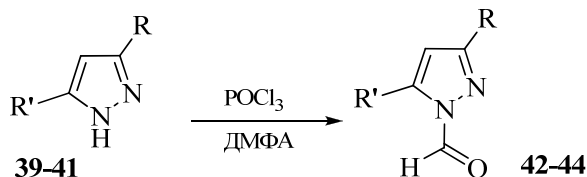
Исследована противоожоговая активность 1-винилпиразолкарбоновых кислот (**36, 37**), низкомолекулярного (**38 а**) и высокомолекулярного (**38 б**) хитозана, а также солей хитозана с 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновыми кислотами (**36 а, б; 37 а, б**). Динамику регенерационного процесса оценивали на основе объективных данных: макрофотографических и планиметрических методов измерения изменения площади раны, а также морфологического анализа гистологических и цитологических срезов кожи как у контрольных, так и у подопытных животных.

Исследования показали, что 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновые кислоты (**36, 37**) по сравнению как с хитозаном (**38 а, б**), так и с контрольной группой, не проявляют противоожоговой активности. Однако, соли высокомолекулярного хитозана с 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновыми кислотами (**36 б, 37 б**) проявляют заметную противоожоговую активность в условиях экспериментальных термических ожогов II степени.

Нужно отметить, что высокомолекулярный хитозан (**38 б**) по сравнению с низкомолекулярным хитозаном (**38 а**) обладает более выраженной противоожоговой активностью. То же самое наблюдается для солей хитозана с 1-винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновыми кислотами (**36 б, 37 б**). Противоожоговая активность соединений (**36 б, 37 б**) практически не отличается друг от друга.

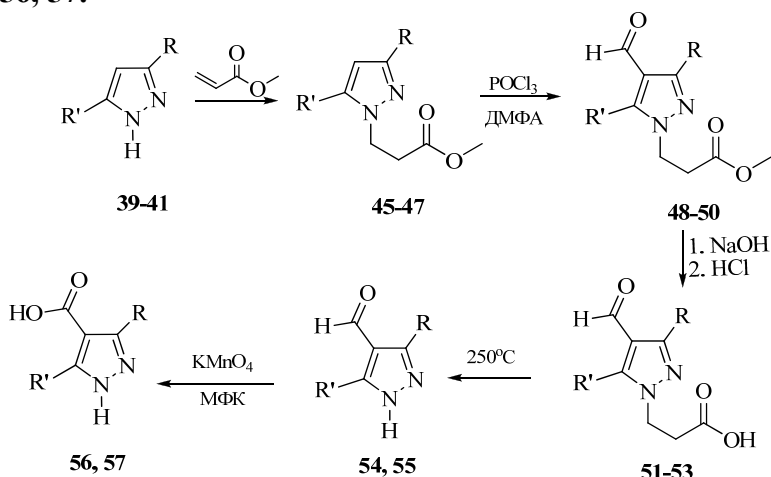
Вопреки ожиданиям формилирование NH пиразолов (**39-41**) по

положению 4 в указанных условиях [31] не происходит, что говорит о том, что электрофильное замещение (**39-41**) протикает по атому азота, и образовавшиеся 1-формилпиразолы (**42-44**) далее не формилируются [32, 33].



39, 42 R=R'=H; **40, 43** R=CH₃, R'=H; **41** R=H, R'=CH₃; **41, 44** R=R'=CH₃.

Исходя из этого, синтез 1-Н-пиразол-4-карбальдегидов (**54, 55**) удалось осуществить по схеме [32, 33], включающей в себя первоначальное 1-карбэтоксиэтилирование с образованием соединений (**45-47**), с последующими стадиями формилирования, гидролиза и термического β-распада полученных формилкислот. Окисление соединений **54, 55** перманганатом калия в условиях МФК, что и позволило получить **56, 57**.

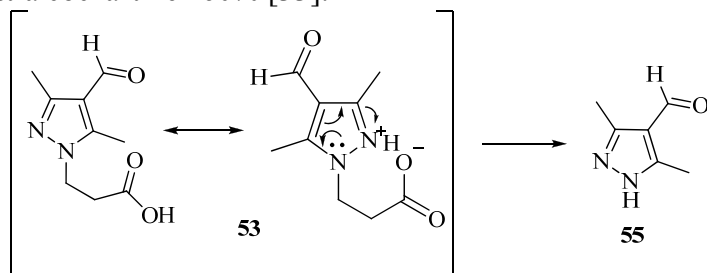


39, 45, 48, 51 R=R'=H; **40, 46, 49, 52, 54, 56**, R=CH₃, R'=H; **41, 47, 50, 53, 55, 57** R=R'=CH₃.

Лабильность карбоксиэтильной группы заметно меняется в зависимости от строения исходного пиразола (**51-53**). 3-(4'-Формил-3',5'-диметилпиразол-1'-ил)пропионовая кислота (**53**), проявляющая основные свойства за счет метильных заместителей и отщепляет карбоксиэтильную защиту. В случае соединения **51** с незамещенным кольцом в аналогичных условиях карбоксиэтильная группа не отщепляется. При попытке же удаления последнего в более жестких условиях (300°C) происходит полное осмоление. В отличие от соединения **51**, смесь 3-

(3'-метил-4-формилпиразол-1-ил)- и 3-(5'-метил-4-формилпиразол-1-ил)пропионовых кислот (**52**), превращается в соответствующий NH-формилпиразол (**56**) с выходом 30 %.

Полученные результаты можно объяснить тем, что в случае наиболее алкилированных пиразольных колец более основный пиридиновый азот протонируется карбоксильным водородом, что в значительной степени способствует β -расщеплению и выход 4-формил-3,5-диметилпиразола составляет 60% [33].



Литература

- [1] *Dains F.B., Long W.S.* J. Am. Chem. Soc., 1921, v. 43, N 5, p. 1200-1202.
- [2] *Kira M.A., Nofal Z.M., Gadalla K.Z.* Tetrahedron Lett., 1970, v. 11, N 48, p. 4215-4217.
- [3] *Menozzi G., Mosti L., Schenone P.* J. Het. Chem., 1987, v. 24, N 6, p. 1669-1675.
- [4] *Амтарян О.С., Акопян Г. А., Тадевосян Д. А., Бадалян К. С., Асратян Г. В.* // Арм. хим. ж. 2008. Т. 61. N 2. с. 288-289.
- [5] *Загоревский В.А., Власова Н.В., Зыков Д.А., Кирсанова З.Д.* Хим. фарм. ж., 1989, т. 23, вып. 8, с. 966-971.
- [6] *Морозов И.С., Климова Н.В., Быков Н.Б., Зайцева Н.М., Пушкарь Г.В., Двалишвили Э.Д., Хранилов А.А., Пятин Б.Н.* Хим. фарм. ж., 1991, т. 25, вып. 3, с. 29-31.
- [7] *Auwers K.V., Maub H.* Chem. Ber., 1926, v. 59, N 4, p. 611-624.
- [8] *Bischoff C.C., Platz K.H.* J. Pract. Chem., 1970, v. 312, N 1, p. 2-9.
- [9] *Collins P.H., Gardiner D., Kumaz S., Overend W.G.* J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1972, v. 10, N 20, p. 2611-2688.
- [10] *Finar I.L., Lord G.H.* J. Chem. Soc. 1957, № 7, p. 3314-3315.
- [11] *Братенко М.К., Черноус В.А., Вовк А.В.* ЖОрХ, 2001, т. 37, вып. 4, с. 552-555.
- [12] *Братенко М.К., Черноус В.А., Вовк М.В.* ЖОрХ. 2002, т. 38, вып. 3, с. 432-435.

- [13] *Gibson N.A., Hosking J.W.* Aust. J. Chem., 1965, v. 18, N 1, p. 123-152.
- [14] *Бадалян К. С., Акопян Г. А., Саакян А. А., Аттарян О.С., Асратян Г. В.* Хим. ж. Армении. 2012. Т. 65., N 3. с. 394-397.
- [15] *Балтаян А.О., Саакян А.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В.* ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 5, с. 834-836.
- [16] *Рстакян В. И., Акопян Г. А., Закарян Г.Б., Аттарян О.С., Асратян Г. В.* ЖОХ. 2014. Т. 84., N 4. с. 796-798.
- [17] Mc Omie J.F.W. Plenum. Press. London and New-York. 1973, p. 391.
- [18] Knorr L., Macdonald Lieb. An. 1894.Bd. 279, S. 217.
- [19] Дарбинян Э. Г. Мацоян С.Г. Арм. хим. ж. 1984, т. 37, № 3, с. 153.
- [20] *Рстакян В. И., Акопян Г. А., Саакян А. А., Аттарян О.С., Асратян Г. В.* ЖОХ. 2014. Т. 84., N 10. с. 1945-1949.
- [21] *Caticicela C., Garcia – Laureizo J. V., Elguero J., Elguero E.* Gazz. Chem. Hal. 1991. Vol. 121. P. 477.
- [22] *Асратян Г.В., Аттарян О.С.* Хим. ж. Армении. 2007, т. 60, № 4, с. 749-761
- [23] *Афонин А.В., Воронов В.К., Андраников М. А.* ЖОХ., 1986. Т. 56. Вып. 12. С. 2806.
- [24] *Афонин А.В., Домнина Е.С., Байкалова Л.В., Воронов В.К.* Изв. АН СССР. Сер. Хим., 1990, N 12, с. 2747-2750.
- [25] *Афонин А.В., Байкалова Л.В., Домнина Е.С.* Изв. АН СССР. Сер. Хим., 1991, v. 12, с. 2786-2691.
- [26] *Афонин А.В., Данович Д.К., Воронов В.К., Еськова Л.А., Байкалова Л.В., Домнина Е.С.* ХГС, 1990, N 10, с. 1121-1125.
- [27] *Балтаян А.О., Саакян А.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В.* ЖОХ, 2010, т. 8, вып. 6, с. 1036-1037.
- [28] *Majeti N.V. Ravi Kumar.* React. Funct. Polym., 2000, v. 46, p. 1-27.
- [29] Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. М. *Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение* Наука. 2002, 368 с.
- [30] Шипонская А. Б., Фомина В. И., Кизишчева О. В. Высокотом. Соед. (Б). 2007. Т. 49. N 12. С. 2195.
- [31] Антаносян С.К. Дис. канд. хим. наук, Ереван, 2008, 105 с.
- [32] *Аттарян О.С., Антаносян С.К., Паносян Г.А., Асратян Г.В., Мацоян С.Г.* ЖОХ, 2006, т.76, вып. 11, с. 1901-1903.
- [33] *Бадалян К. С., Акопян Г. А., Саакян А. А., Аттарян О.С., Асратян Г. В.* ЖОХ. 2014. Т. 84., N 4. с. 697-699.

О РЕАКЦИЯХ МЕРКУРИРОВАНИЯ ПРОПАРГИЛОВЫХ ЭФИРОВ

Н.Г.Обоян^{1,2}, К.В.Бальян¹, А.Л.Петросян¹, Ж.А.Чобанян¹

¹Институт органической химии НТЦ ОФХ НАН РА

²Армянский государственный педагогический университет имени

Х.Абовяна

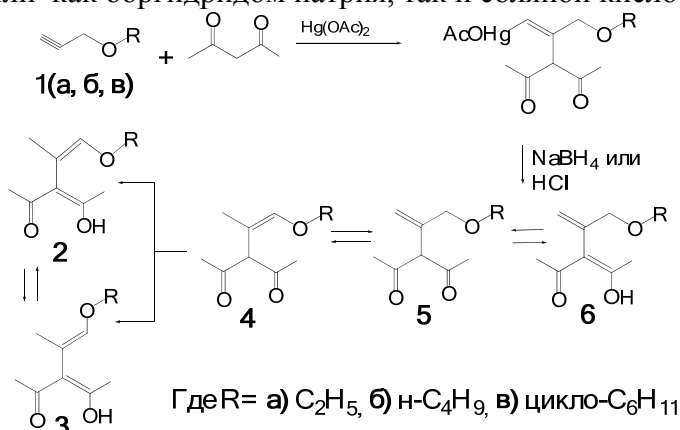
e-mail: ninahobosyan@mail.ru

На основе реакции меркурирования терминальной тройной связи ранее были разработаны методы одностадийной функционализации и выявлены причины получения как производных фурана, так и линейных продуктов винилирования [1-6].

В продолжение исследований в этой области нами в качестве субстрата в реакцию меркурирования-демеркурирования различными С-, О- и N- нуклеофилами были вовлечены пропаргиловые эфиры как циклического, так и линейного строения.

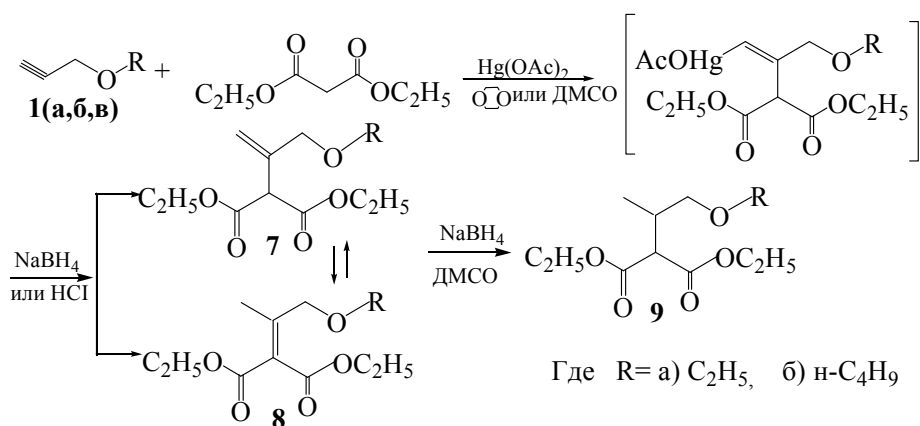
1.Алкилпропаргиловые эфиры в реакциях с СН-кислотами

Взаимодействием ацетилацетона, малонового и ацетоуксусного эфиров с алкилпропаргиловыми эфирами и в диоксане, и в ДМСО в присутствии ацетата ртути, в отличие от алкилацетиленов и пропаргилацетата, были получены линейные продукты винилирования. Следует отметить, что протонолиз связи С-Hg ртутьсодержащего интермедиата проводили как боргидридом натрия, так и соляной кислотой.

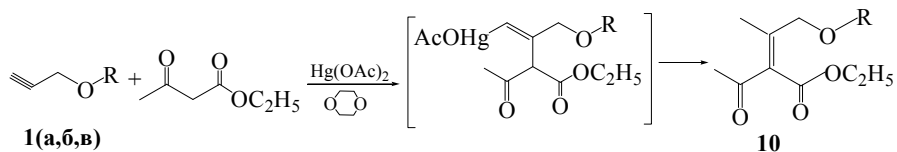


Выявлено, что соотношение таутомеров 4:5 (в %) для этильного аналога составило 50/50, а для бутильного— 35/65. В случае **1а** и **1б** выделяли геометрические изомеры 3-(1-гидроксиэтилиден)-4-метил-5-этоксипент-4-ен-2-она (**2а**), (**3а**) и 3-(1-гидроксиэтилиден)-4-метил-5-бутоксипент-4-ен-2-она (**2б**), (**3б**). Из продуктов взаимодействия ацетил-

ацетона с циклогексиловым эфиром пропаргилового спирта (**1в**) идентифицированы лишь дикарбонильные соединения **4в** и **5в**. Реакцией **1а** и **б** с малоновым эфиром в диоксане с последующим демеркурированием промежуточного ртутисодержащего соединения как боргидридом натрия, так и соляной кислотой были выделены смеси этиловых эфиров 2-карбэтокси-3-метилен-4-этоксипропановой (**7а**) и 2-карбэтокси-3-метил-4-этоксипропановой кислот (**8а**), а также 2-карбэтокси-3-метилен-4-бутоксипропановой (**7б**) и 2-карбэтокси-3-метил-4-бутоксипропановой кислот (**8б**), соответственно. При проведении той же реакции с малоновым эфиром в ДМСО в аналогичных условиях получены лишь продукты **9а** и **9б**, не содержащие двойных С=С связей:



Реакцией **1а**, **б** и **в** с ацетоуксусным эфиром в диоксане после восстановительного демеркурирования промежуточных ртутисодержащих соединений боргидридом натрия были получены исключительно дикарбонильные соединения **10 а**, **б** и **в** с двойной связью, находящейся в α,β-положении по отношению к дикарбонильной системе.

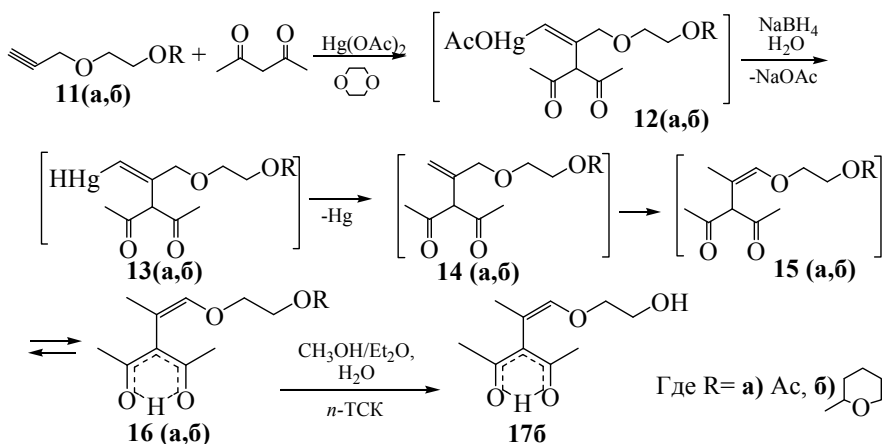


Где R= а) C₂H₅, б) н-C₄H₉, в) цикло-C₆H₁₁

Таким образом, присоединение СН-кислот к алкилпропаргиловым эфирам протекает региоселективно по замещенному углеродному атому тройной связи с образованием линейных прототропных модификаций. Отсутствие продуктов циклизации – фурановых производных, объясняется, по-видимому, трудностью отщепления алканолов.

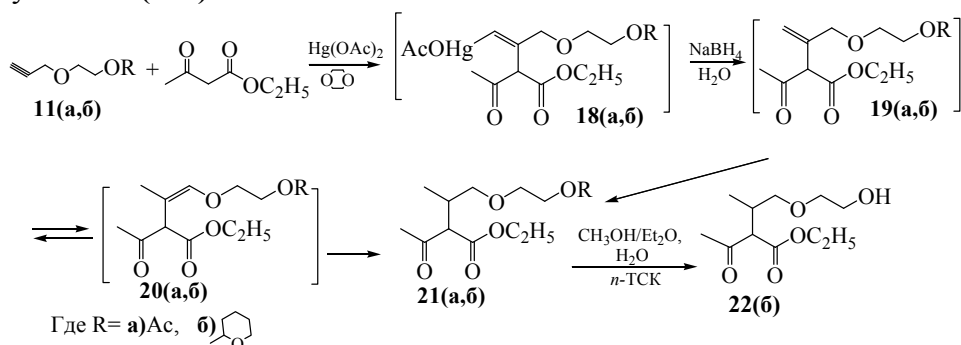
2. Замещенные этоксипропаргиловые эфиры в реакциях с СН-кислотами

В продолжение этих исследований изучены реакции ацетил-, пиранилэтилокси-, и аллилпропаргиловых эфиров с натриевыми солями β -дикарбонильных соединений, а также возможности гидрогенолиза получающейся в ходе реакции углерод-ртутной связи. Так, взаимодействием натриевых солей ацетилацетона и ацетоуксусного эфира с названными пропаргиловыми эфирами в диоксане в присутствии ацетата ртути (II), в отличие от алкилацетиленов и пропаргилацетата, после обработки реакционной смеси боргидридом натрия были получены енольные соединения—2-(3-(1-гидроксиэтилиден)-2-метил-4-оксопентенилокси)-этилацетат (**6a**) и 5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)-3-(1-гидроксиэтилиден)-4-метилпент-4-ен-2-он (**6b**), идентифицированные данными ЯМР ^1H .

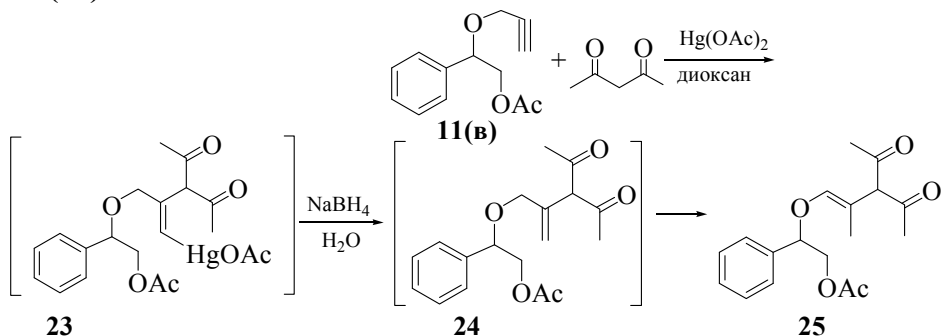


Полученные в ходе реакции промежуточные алкенил-меркуроацетаты **12a,b** под действием боргидрида натрия, по-видимому, трансформируются в алкенил-меркургидриды **13a,b**, легко деметаллирующиеся в конечные енольные продукты **16 a,b**. Сольволизом пиранильного производного **16b** в водном метаноле в присутствии *n*-ТСК был получен енольный таутомер—5-(2-гидрокси-этокси)-3-(1-гидроксиэтилиден)-4-метилпент-4-ен-2-он (**17b**), в ЯМР ^1H спектре которого присутствует характерный синглетный сигнал ОН-группы в слабopольной области (16,4 м.д.). В отличие от реакции с ацетилацетоном, ацетил- и пиранилэтилоксипропаргиловые эфиры **11a,b** с натриевой солью ацетоуксусного эфира в диоксане реагируют с образованием после демеркурирования боргидридом натрия дикарбонильных аддуктов —

этил-2-ацетил-3-метил-4-(2-метилкарбонилоксиэтокси) бутаноата (**21a**) и этил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)-2-ацетил-3-метил-бутаноата (**21б**).

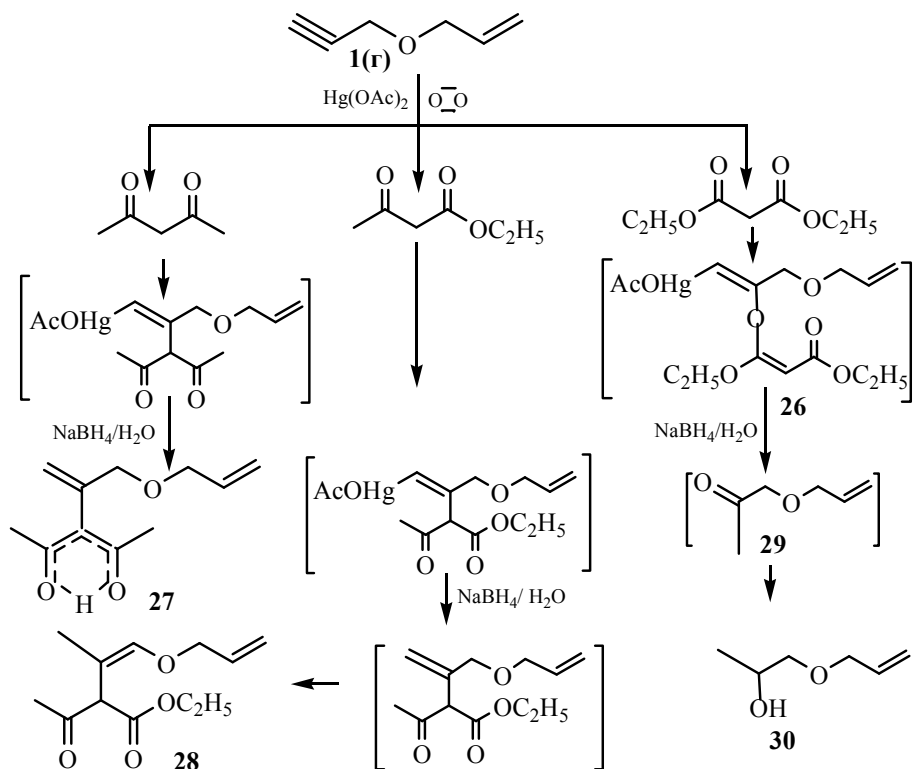


Как и в случае с производным ацетилацетона, сольволиз соответствующего пиранильного производного **21б** в водном метаноле в присутствии *n*-TCK привел к образованию дикарбонильного изомера – этил-4-(2-гидроксиэтокси)-2-ацетил-3-метилбутаноата (**22б**). Все попытки вовлечь в вышеуказанную реакцию натриевые соли малонового и циануксусного эфиров не увенчались успехом. Осуществлена также реакция 2-фенил-2-(проп-2-инилокси)этилацетата (**11в**) с ацетилацетоном, приведшая к образованию в качестве единственного продукта реакции 2-(3-ацетил-2-метил-4-оксо-1-пентенилокси)-2-фенилэтилацетата (**25**) по схеме:



3. О взаимодействии аллилпропаргилового эфира с СН-кислотами

Как и следовало ожидать на основании изложенного материала, проведением реакции аллилпропаргилового эфира с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром были получены продукты присоединения по тройной связи **27** и **28** с выходами $\approx 50\%$.



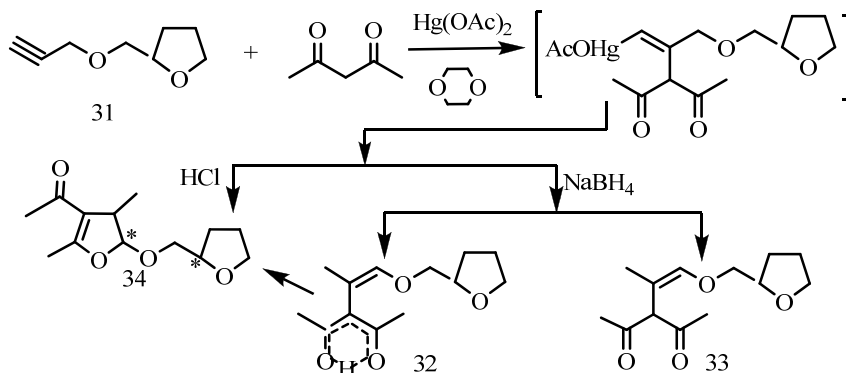
Неожиданные результаты получены при изучении взаимодействия аллилпропаргилового эфира **1g** и натриевой соли малонового эфира, приведшего к образованию 1-аллилпропан-2-ола (**30**). Можно предположить, что последний образуется в результате участия в реакциях енольной формы малонового эфира с последующими стадиями гидролиза получающегося О-аддукта и восстановления.

Таким образом, присоединение СН-кислот к замещенным этилокси-, а также аллилпропаргилово му эфирам протекает региоселективно по замещенному углеродному атому тройной связи с образованием линейных прототропных модификаций.

4. О реакциях меркурирования тетрагидро-2-((проп-2-инилокси)метил)фурана СН-кислотами

Оказалось, что при взаимодействии тетрагидро-2-((проп-2-инилокси)метил)фурана (**31**) с натриевой солью ацетилацетона в присутствии ацетата(II) ртути в диоксане после демеркурирования боргидридом натрия образуется смесь енольного (65% по ЯМР ¹H) и дикарбонильного (35% по ЯМР ¹H) таутомеров – (1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)проп-1-ен-2-ил)-4-гидроксипент-3-ен-2-она (**32**) и 3-(1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)проп-1-ен-2-ил)пентан-2,4-диона (**33**).

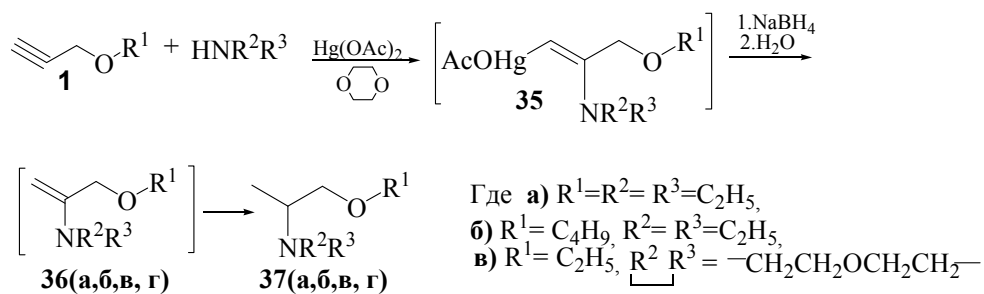
Диагностическим тестом для определения соотношения таутомеров (32) и (33) в смеси был характерный синглетный сигнал енольной группы в слабopольной области (16,2 м.д.) спектра ЯМР ^1H , снятого в смеси ДМСО/ССl₄. При длительном нагревании исследуемой смеси наблюдается смещение равновесия в сторону дикарбонильного изомера, что подтверждено данными ГЖХ анализа. Интересные результаты были получены и при демеркурировании исследуемой смеси 20%-ой соляной кислотой. Оказалось, что реакция с 40 % выходом идет в направлении образования 4,5-дигидрофуранильного производного (34) по следующей схеме последовательных прототропий:



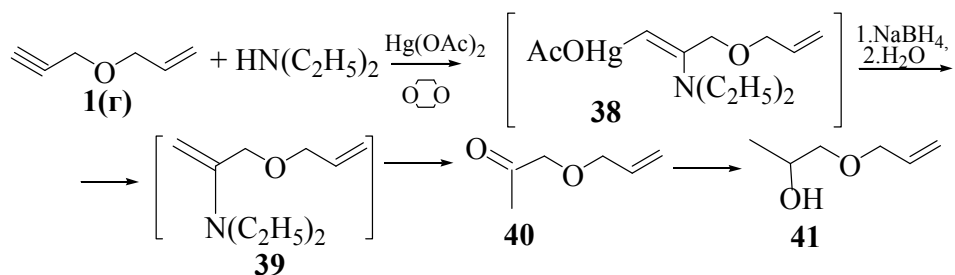
Исходя из полученных данных предполагаем, что в ходе восстановления соляной кислотой также образуется енольное производное (32), которое вследствие электрофильного катализа, электронодонорного влияния тетрагидрофуранилметилокси группы и возможности внутримолекулярной циклизации стабилизируется с образованием смеси пары диастереомеров 1-(5-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-4,5-дигидро-2,4-диметил фуран-3-ил) этанона (34) в соотношении 1/1 по ЯМР.

5. Об особенностях реагирования пропаргиловых эфиров с аминами при электрофильном содействии ацетата ртути(II)

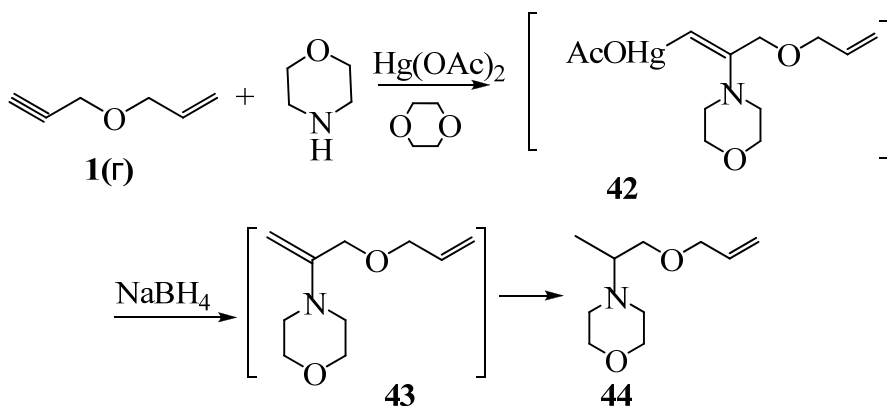
Логическим продолжением представленных работ явилось исследование поведения некоторых аминов с рядом алкил- и аллилпропаргиловых эфиров в условиях аминомеркурирования-демеркурирования. Так, при проведении реакции аминомеркурирования-демеркурирования алкилпропаргиловых эфиров 1а,б диэтиламино и морфолином в диоксане были выделены предельные аминоэфиры 37 а-г по следующей схеме последовательных превращений:



С целью выяснения сравнительной активности двойной и тройной связей в реакции аминмеркурирования-демеркурирования была исследована региохимия взаимодействия диэтиламина и морфолина с аллилпропаргиловым эфиром **1г**. Так как *sp*-гибридизованный атом углерода обладает большей электроотрицательностью по сравнению с *sp*²-гибридизованным атомом углерода, следует ожидать сравнительно легкой атаки аминных агентов по замещенному углеродному атому тройной связи, еще более активированной ацетатом ртути вследствие электрофильного содействия. Реакция в диоксане представляется протекающей по пути образования неустойчивого енаминного меркуроинтермедиата **38**, который в условиях демеркурирования, по-видимому, превращается в 3-аллилокси-N,N-диэтилпроп-1-ен-2-амин (**39**). Дальнейшей трансформацией енаминного промежуточного соединения получается 1-аллилоксипропан-2-он (**40**), восстанавливаемый в условиях демеркурирования в 1-аллилоксипропан-2-ол (**41**):



При проведении реакции меркурирования-демеркурирования аллилпропаргилового эфира (**1г**) морфолином в диоксане наблюдается изменение хода реакции вследствие большей нуклеофильности морфолина по сравнению с диэтиламином. Наверное, реакция протекает по пути образования енаминного меркуропроизводного **42**, восстанавливаемого боргидридом натрия в интермедиат **43**, восстановлением которого получается продукт N-алкилирования тройной связи – 4-(1-аллилокси)пропан-2-ил) морфолин (**44**).

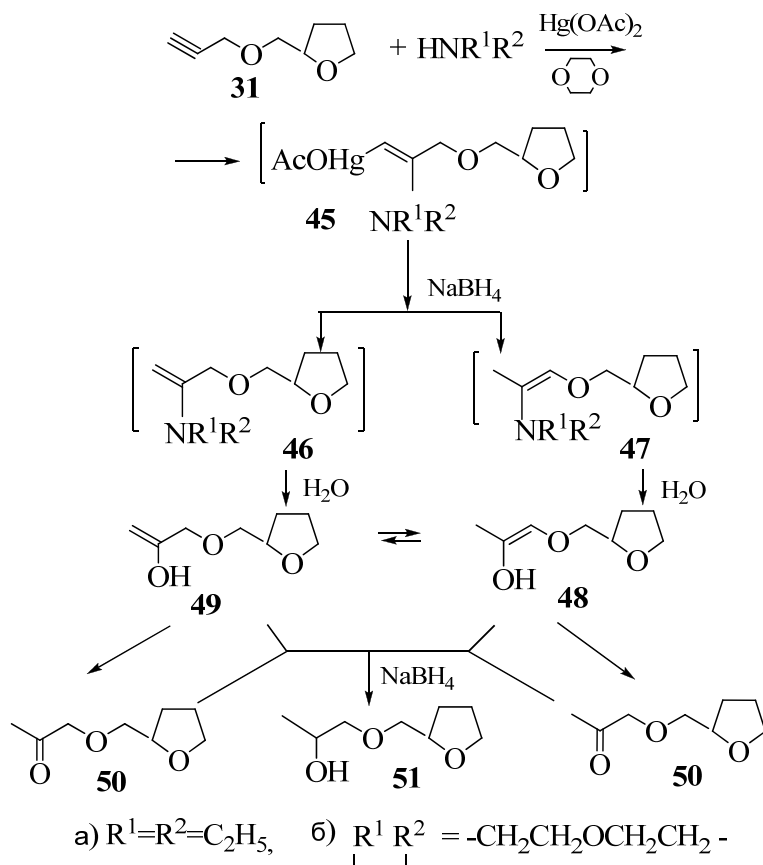


Таким образом, при взаимодействии некоторых NH-нуклеофилов с алкил- и аллилпропаргильевыми эфирами в зависимости от нуклеофильности используемых аминов и условий демеркурирования получают как продукты прямого N-алкилирования, так и N-алкилирования с последующим замещением.

6. Об особенностях реагирования тетрагидро-2-((проп-2-инилокси)метил)фурана с аминами

Далее было исследовано взаимодействие тетрагидро-2-((проп-2-инилокси)метил)фурана (**31**) с морфолином и диэтиламином в присутствии ацетата (II) ртути в диоксане. Аналогично данным, полученным ранее [7,8], после демеркурирования боргидридом натрия продукты N-алкилирования терминальной тройной связи не были выделены. На основании спектров ЯМР выявлено, что образуется смесь карбонильного (**50**) и спиртового (**51**) продуктов реакции.

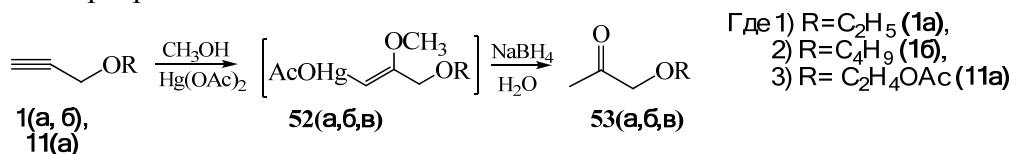
Реакция в диоксане представляется протекающей по пути образования интермедиатов енаминного строения (**46**) и (**47**), которые в условиях демеркурирования, по-видимому, гидролизуются в неустойчивые непредельные спирты 3-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)проп-1-ен-2-ол (**49**) и 1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)проп-1-ен-2-ол (**48**), легко трансформирующиеся в смесь 1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пропан-2-она (**50**) и 1-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пропан-2-ола (**51**) в соотношении 65/35. Диагностическими сигналами для определения соотношения 50/51 в смеси были характерный синглетный сигнал OCH_2 при карбонильной группе, смещенный в сравнительно слабopольную область (4.53 м.д.) спектра ЯМР ^1H и характерный синглетный сигнал группы $\text{CH}_3\text{-C=O}$ (2.12 м.д.). При длительном нагревании исследуемой смеси и использовании избытка восстановителя наблюдается увеличение в смеси количества спиртового производного (**51**).



Нами была осуществлена попытка проведения прямой гидратации (без амина) тетрагидро-2-((проп-2-инилокси)метил)фурана в присутствии ацетата(II) ртути. Однако в пользу приведенной схемы свидетельствует факт наличия в реакционной смеси лишь непрореагировавшего исходного субстрата.

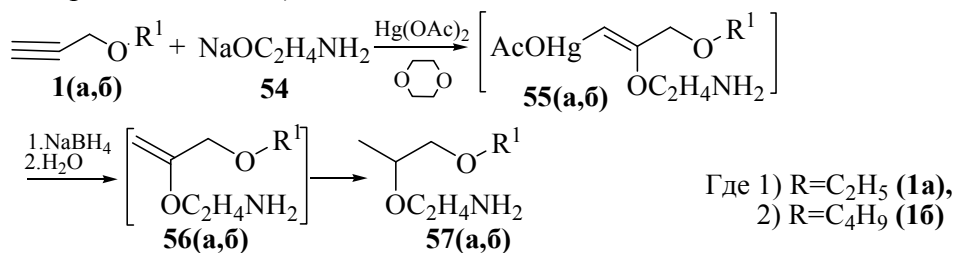
7. Поведение некоторых замещенных пропаргиловых эфиров в реакциях с OH-кислотами при электрофильном содействии ацетата ртути (II)

При проведении реакции алкилпропаргиловых эфиров **1(а,б)** и 2-((проп-2-инил-окси)этилацетата (**11а**) с метанолом в диоксане были выделены кетозфиры **53(а,б,в)** по следующей схеме последовательных превращений:

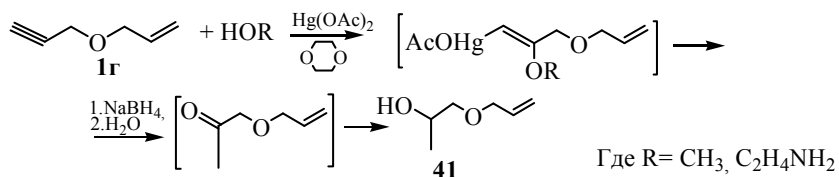


По всей вероятности, демеркурированием интермедиата **52(a,б)** получают продукты гидратации тройной связи –1-этокси-(**53a**) и 1-бутокси пропан-2-оны (**53б**). Косвенным доказательством можно считать также отсутствие продукта гидратации при проведении реакции без метанола. Аналогичные результаты получаются и при введении в реакцию метоксимеркурирования 2-(проп-2-инилокси)этилацетата (**11a**). Единственным продуктом реакции является 2-(2-оксопропокси)этил-ацетат **53(в)**.

Все попытки вовлечения в вышеприведенную реакцию коламина не увенчались успехом. Однако при применении в качестве нуклеофила натриевой соли коламина наблюдается иная картина: в продуктах реакции идентифицируются продукты О-алкилирования и последующего восстановления алкилпропаргиловых эфиров – 2-(1-алкокси-пропан-2-илокси) этанамины **57**:



При взаимодействии метанола и натриевой соли коламина с аллилпропаргиловым эфиром **1г** образуется полифункциональный спирт **41**. Это объясняется тем, что боргидрид натрия восстанавливает карбонильную группу несопряженных карбонильных соединений с изолированными углерод-углеродной и углерод-кислородной двойными связями, обеспечивая селективное восстановление карбонильной группы в соответствующий спирт **41**



Литература

- [1] Баданян Ш.О., Чобанян Ж.А., Тиракян М.Р., Даниелян А.О. Особенности реакций бутил- и фенилацетиленов с СН-кислотами. ЖОрХ, 1997, т. 33, вып. 1, с. 27-30.

- [2] Боев В.И., Москаленко А.И., Боев А.М. Успехи в области методов синтеза органических соединений ртути. Усп. хим., 1997, т. 66, № 9, с.874-900.
- [3] Давтян С.Ж., Алексанян М.Ж., Чобанян Ж.А., Баданян Ш.О. Синтез непредельных кетонов на основе реакции ацетилацетона и ацетоуксусного эфира с алкинами. Арм. хим.ж, 1988, т. 41, № 4, с. 208-214.
- [4] Давтян С.Ж., Чобанян Ж.А., Вардапетян С.К., Баданян Ш.О. Меркурирование и демеркурирование непредельных систем. Арм. хим.ж., 1984, т. 37, №7, с. 407-431.
- [5] Чобанян Ж.А. *Трет*-бутилацетилен и пропаргиловый спирт в реакциях с СН-кислотами. Хим.ж.Арм., 2005, т. 58, №3, с. 89-93.
- [6] Обосян Н.Г., Петросян А.Л., Балян К.В., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А. Алкилпропаргиловые эфиры в реакциях с СН-кислотами Хим. ж., Армении, 2011, т. 64, №1, с 123-129.
- [7] Обосян Н.Г., Петросян А.Л., Балян К.В., Генджоян Л.М, Микаелян Г.В., Саркисян А.Б., Чобанян Ж.А. Поведение некоторых замещенных этилокси- и аллил-пропаргиловых эфиров в реакциях с СН-кислотами Хим. ж., Армении, 2011, т. 64, №4, с 556-564.
- [8] Чобанян Ж.А., Давтян С.Ж., Баданян Ш.О. Аминомеркурирование-демеркурирование изопропенилацетилена. Арм.хим.ж.,1980, т. 33, №12, с. 1003-1011.

СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И РАЗДЕЛЕНИЕ НА ДИАСТЕРЕОМЕРЫ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ ВТОРИЧНЫХ АМИНОСПИРТОВ

**Г.А. Геворгян, А.У. Исаханян, А.Г. Агабабян, Н.К. Гаспарян,
О.А. Папоян, Н.З. Акопян, М.Г. Малакян, С.С.Марданян**

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

НЕЦ ОФХ НАН РА

e-mail: gyulgev@gmail.com

Актуальной проблемой современной органической и фармацевтической химии, ориентированной на поиск новых лекарственных средств, является синтез молекулярного разнообразия, основная цель которого – как можно более полное заполнение химического пространства для дальнейшего установления связи между структурой органических соединений и их свойствами, в том числе и биологической активностью [1-8]. Аминоспирты имеют большое практическое значение и представляют значительный интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений, что определяется уже имеющимися на сегодняшний день данными об их ценных фармакологических свойствах. Структурные фрагменты аминоспиртов входят в состав широкого ряда встречающихся в природе молекул и синтетических лекарственных средств (ганглерон, кватерон), проявляющих спазмолитические, седативные, местноанестезирующие, анальгетические и антиаритмические свойства [7].

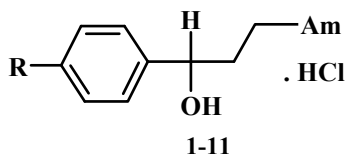
Следует также отметить, что указанные соединения, вследствие наличия в их молекуле активных функциональных групп, представляют интерес в качестве полупродуктов для тонкого органического синтеза.

Несмотря на большое число исследований по перспективным лекарственным средствам, и на значительное количество препаратов, применяемых в терапевтической практике, поиск новых активных соединений по-прежнему актуален. Одним из наиболее рациональных подходов к решению этого вопроса является исследование зависимости фармакологической активности от строения и пространственной конфигурации молекулы.

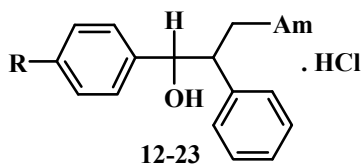
Настоящая работа, проделанная в лаборатории синтеза ароматических соединений ИТОХ, является продолжением и развитием исследований по синтезу биологически активных малотоксичных ариллалифатических аминоспиртов (**1-91**). Для выявления взаимосвязи между структурой и биологической активностью были изучены противовоспалительные, местноанестезирующие, противосудорожные, мембраностабилизирующие и другие свойства [9-31]. В частности, гидрохлорид 1-(4-фторфенил)-3-морфо

лин-4-ил-2-фенилпропанола (**18**) проявил ярко выраженное местноанестезирующее действие, превосходящее по активности и продолжительности действие новокаина по проводниковой анестезии. К тому же соединение менее токсично, чем новокаин и тримекаин. Важно отметить, что гидрохлорид соответствующего β -аминокетона – 1-(4-фторфенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропанола (“Фтоморфокаин”) – проявил местноанестезирующую, а также выраженную противовоспалительную активность.

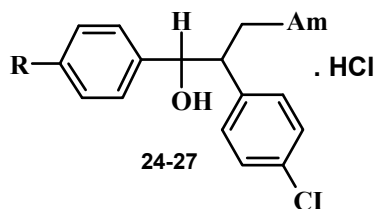
Моно-аминопропанола. Синтез вторичных аминопропанола осуществлен по разработанной методике восстановления 1-(4-замещенных фенил)-2-(H, фенил или хлорфенил)-3-аминопропанонов тетрагидrido-алюминатом лития в эфире [11-18]. Соответствующие β -аминопропиофеноны получены аминотетрагидрированием 1-(4-замещенных фенил)-этанона или 1-(4-замещенных фенил)-2-фенилэтанона в среде этанола или диоксана [4, 21]. Варьирование субстратов и реагентов в данной реакции позволяет синтезировать из доступных исходных соединений с хорошими выходами большой ряд 1-(4-замещенных фенил)-2-(H, фенил, хлорфенил)-3-аминопропанонов, на основе которых осуществлен переход к целевым вторичным аминспиртам. Для фармакологических испытаний аминопропанола переведены в гидрохлориды **1-27**.



R = F (**1**), Am = морфолино; R = Br (**2**), CH₃O (**3**), C₃H₇O (**4**), Am = 4-(2-фторфенилпиперазино); R=Br (**5**), i-C₄H₉O (**6**), Am=4-(2-метокси-фенилпиперазино); R=CH₃O (**7**), Am=4-(4-фтор-фенилпиперазино); R=CH₃O (**8**), Am= 4-(2-метилпиперидино); R=Cl (**9**), CH₃O (**10**), C₃H₇O (**11**), Am = 4-(2-метилпиперазино).

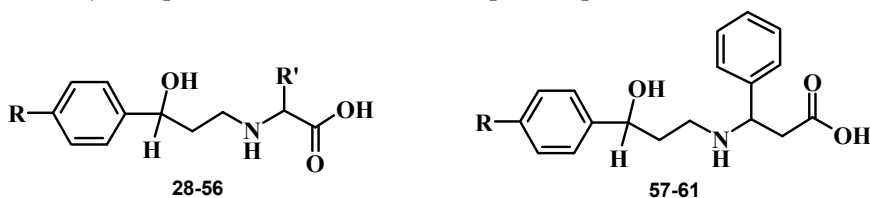


R = CH₃O (**12**), C₂H₅O (**13**), C₃H₇O (**14**), Am = пиперидино; R = H (**15**), CH₃O (**16**), C₂H₅O (**17**), Am = морфолино; R = C₃H₇O (**18**), Am = 4-(2-фторфенилпиперазино); R= C₄H₉O (**19**), Am = 4-(4-фторфенил)пиперазино; R= C₄H₉O (**20**), Am = 4-(2,3-диметилфенил)пиперазино; R= C₄H₉O (**21**), Am=4-(2,5-диметилфенил)пиперазино; R=C₄H₉O (**22**), Am=4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазино; R= C₄H₉O (**23**), Am = 4-(бензо-[1,3]диоксол-5-ил-метил)пиперазино.

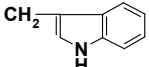


R = C₃H₇O (**24**), C₅H₁₁O (**25**), Am = пиперидино; R = C₃H₇O (**26**), C₅H₁₁O (**27**), Am = морфолино.

В последнее время растет интерес к производным аминокислот благодаря их важной роли в физиологических и биологических процессах. Введение фрагментов аминокислот в молекулу с определенной физиологической активностью, как правило, приводит к существенному изменению активности, а также улучшению фармакологических характеристик соединения – ускорению транспорта в биологические системы организма, проявлению антиметаболических свойств и снижению токсичности [32, 33]. Учитывая данные литературы, а также результаты собственных исследований, мы синтезировали арилалифатические аминопропанола, содержащие фрагменты как α-аминокислот (глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, серина, треонина, триптофана), так и β-аминокислоты (β-фенил-β-аланина) (**28 - 61**). Синтез последних осуществлен восстановлением боргидридом натрия соответствующих N-[β-(4-замещенных бензоил)этил]аминокислот согласно [22-24].

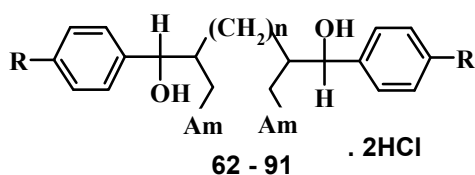


R' = H (*Gly*), R = H (**28**); R' = CH₃ (*Ala*), R = CH₃ (**29**), CH₃O (**30**) R' = CH(CH₃)₂ (*Val*), R = H (**31**), CH₃ (**32**), C₂H₅O (**33**), C₃H₇O (**34**), C₄H₉O (**35**), i-C₅H₁₁O (**36**) R' = CH₂CH(CH₃)₂ (*Leu*), R = H (**37**), CH₃O (**38**), C₂H₅O (**39**), C₃H₇O (**40**) R' = CH₂CH₂SCH₃ (*Met*), R = H (**41**), CH₃ (**42**), CH₃O (**43**), C₂H₅O (**44**), C₃H₇O (**45**) R' = CH₂OH (*Ser*), R = CH₃ (**46**), C₂H₅O (**47**), C₃H₇O (**48**) R' = CH(OH)CH₃ (*Thr*), R = CH₃ (**49**), CH₃O (**50**), C₂H₅O (**51**)

R' =  (*Try*), R = CH₃O (**52**), C₂H₅O (**53**), C₃H₇O (**54**), i-C₅H₁₁O (**55**), β-*Phe*, R = H (**57**), CH₃O (**58**), C₂H₅O (**59**), C₃H₇O (**60**), i-C₃H₇O (**61**)

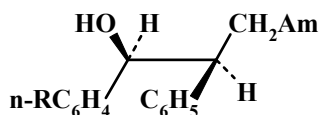
Бис-γ-аминоспирты. С фармакологической точки зрения представляют интерес также бис-γ-аминопропанола, синтез которых осуществлен восстановлением бис-β-аминокетонов тетрагидридоалюминатом лития в среде абсолютного эфира или тетрагидрофурана до соответствующих 1, n-бисарил-2, (n-1)-бис-(диалкиламинометил)-1, n-алкандиолов и их дигидрохлоридов (**62-91**), в которых длина алкильных цепочек варьирует (n = 1, 2, 4) [25 - 27].

Исходные бис-β-аминокетоны получены взаимодействием соответствующих 1, n-бисарил-1, n-алкандионов с параформальдегидом и гидрохлоридами диалкиламинов в среде диоксана или в смеси диоксан:уксусная кислота (1:1) [25 - 28].



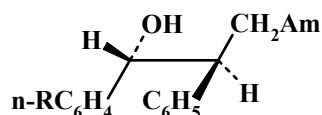
Am = N(CH₃)₂, n = 2, R = H (**62**), CH₃O (**63**), C₂H₅O (**64**), C₃H₇O (**65**), C₄H₉O (**66**), C₅H₁₁O (**67**); Am = N(C₂H₅)₂, n = 2, R = H (**68**), CH₃O (**69**), C₂H₅O (**70**), C₃H₇O (**71**), C₄H₉O (**72**), C₅H₁₁O (**73**); Am = N(C₃H₇)₂, n = 1, R = H (**74**), CH₃O (**75**), C₂H₅O (**76**), C₃H₇O (**77**), C₄H₉O (**78**), C₅H₁₁O (**79**); n = 2, R = H (**80**), CH₃O (**81**), C₂H₅O (**82**), C₃H₇O (**83**), C₄H₉O (**84**), C₅H₁₁O (**85**); n = 4, R = H (**86**), CH₃O (**87**), C₂H₅O (**88**), C₃H₇O (**89**), C₄H₉O (**90**), C₅H₁₁O (**91**).

Разделение диастереомеров. Синтез индивидуальных стереоизомеров является одной из важнейших и стремительно развивающихся областей органической химии. С другой стороны, выявление связи между физиологической активностью органических соединений и геометрией их молекулы – один из актуальных вопросов биологии и медицины [29, 34]. Поскольку в проявлении биологической активности соединения существенную роль играет конфигурация молекулы, то выделение одного или двух диастереомеров весьма актуально. Нами была поставлена задача на нескольких примерах разделить синтезированные аминокпропанола на индивидуальные диастереомеры. Аминокпропанола **92-96** и их гидрохлориды **12-16**, имея два хиральных центра, также могут находиться в виде диастереомерных форм – трео и эритро.



эритро

92э, 93э, 94э, 95э, 96э
15э, 16э



трео

92т, 93т, 94т, 95т, 96т **12э, 13э, 14э,**
12т, 13т, 14т, 15т, 16т

Am = NC₅H₁₀, R = CH₃O (**12, 92**); C₂H₅O (**13, 93**); C₃H₇O
14, 94). Am = NC₄H₈O, R = H (**15, 95**); CH₃O (**16, 96**).

Наличие в продуктах восстановления двух соединений подтверждено методами ТСХ и ЯМР ¹H-спектроскопии; во всех случаях наблюдается значительное преобладание эритро-изомера (соотношение эритро/трео примерно 80 : 20).

Разделение диастереомерных аминоспиртов **92-96** осуществлено методом фракционной кристаллизации из петролейного эфира; показано, что эритро-изомер, как правило, менее растворим и осаждается первым [29, 34]. Благодаря тому, что эритро-изомер в смеси (**92-96**) преобладает, путем фракционной перекристаллизации удалось выделить основания (**92э-95э**) с содержанием эритро-формы 94, 92, 92 и 95%%, соответственно, а из пропоксипроизводного **94** далее был получен чистый (100%) эритро-изомер **94э** и его гидрохлорид **14э** (табл.). Перевод соединений **92э, 93э, 95э** и **96э** в гидрохлориды **12э, 13э, 15э** и **16э** также позволил получить эритро-изомеры с большей диастереомерной чистотой (100, 96, 97 и 100%%, соответственно).

Трео-изомеры выделяли из фильтратов после отделения эритро-изомера из исходной смеси, причем трео-изомер со сравнительно высокой диастереомерной чистотой (80%) удалось выделить только в случае гидрохлорида 1-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-пиперидинопропанола-1 (**12т**), а в других случаях его содержание удалось довести до 50-55% (соединения **92т, 95т, 13т**).

Диастереомерная чистота исходной смеси **92-95** и всех выделенных изомеров определена на основании данных спектров ЯМР ¹H. Основываясь на том, что эритро-формы известных аминоспиртов в ЯМР ¹H показывают слабопольные резонансные сигналы протона и более низкие значения констант спин-спинового расщепления J_{H(1)H(2)}, чем трео-изомеры [29], синтезированным нами аминоспиртам приписаны эритро- или трео-конфигурации соответственно. Таким образом, спектры ЯМР ¹H позволяют сделать однозначное отнесение конфигурации диастереомерных аминопропанолов **92-95** и их гидрохлоридов **12-16**.

Таблица

Диастереомерная чистота и данные спектров ЯМР ^1H смеси диастереомеров соединений 92-96 (12-16): динамика процентных сдвигов эритро и трео форм

Соединения *	Процентное содержание диастереомеров		Конфигурация	δ , м.д.	$J_{\text{H}}^{(1), (2)}$
	эритро	трео			
92	80	20	Эритро трео	4.85 д. 4.75 д.	4.2 8.7
92э*	94	6	Эритро трео	4.85 д. 4.76 д.	4.2 8.7
92т**	45	55	Эритро трео	4.86 д. 4.75 д.	4.1 8.7
93	86	14	Эритро трео	4.84 д. 4.75 д.	4.2 8.8
93э	92	8	Эритро трео	4.85 д. 4.76 д.	4.2 8.7
93т	65	35	Эритро трео	4.85 д. 4.75 д.	4.1 8.7
94	82	18	Эритро трео	4.84 д. 4.75 д.	4.1 8.7
94э	100	0	Эритро	4.84 д.	4.1
94т	57	43	Эритро трео	4.85 д. 4.75 д.	4.2 8.7
95	80	20	Эритро трео	4.95 д. 4.81 д.	4.2 7.7
95э	95	5	эритро трео	4.95 д. 4.80 д.	4.1 7.7
95т	50	50	эритро трео	5.03 д. 4.88 д.	4.2 7.8
12э	100	0	эритро	5.21 д.	3.5
12т	20	80	эритро трео	5.21 д. 4.57 д.	3.4 9.2
13э	96	4	эритро трео	5.21 д. 4.56 д.	3.2 9.2
13т	50	50	эритро трео	5.06 д. 4.64 д.	3.5 8.4
14э	100	0	эритро	5.20 д.	3.3

Продолжение табл.

15э	97	3	эритро трео	5.31 д. 6.64 д.	3.2 8.8
16э	100	0	эритро	5.29 д.	3.1

* э- эритро изомер: выделен из осадка; **т - трео изомер: выделен из фильтрата.

Биологические свойства синтезированных аминопропанолов.

Изучена способность синтезированных соединений ингибировать ключевой фермент обмена пуринов в живых организмах аденозиндезаминазу [16], а также антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-2Н(фенил)-3-(4-замещенных пиперазино(пиперидино)пропан-1-олов (1-8) *in vitro* [17], с целью выявления новых биологически активных веществ среди вторичных аминопропанолов.

Аденозиндезаминаза (АДА), один из ключевых ферментов пуринового обмена, катализирует дезаминирование (дезокс)аденозина в (дезокс)инозин. Возможность регулирования активности АДА с применением его ингибиторов (таких, например, как пентастатин или 2'-дезоксикоформицин) является одной из приоритетных проблем фармакологии, поскольку ряд нуклеозидных аналогов, имеющих химиотерапевтическое применение, с большой вероятностью подвергаются метаболизму и инактивации на АДА. Поиск новых ингибиторов АДА интересен с точки зрения обнаружения соединений, перспективных для применения при лечении различных заболеваний как в виде лекарств, так и в виде сопутствующих препаратов, а модулирование активности АДА ингибиторами может способствовать регулированию действия физиологически активного субстрата фермента, аденозина. Поиск ингибиторов АДА ведется также в семействах соединений ненуклеозидной (непуриновой) природы, поскольку они, будучи устойчивыми к действию АДА, могут быть эффективны в малых дозах. Эффективности химических соединений в ингибировании аденозиндезаминазы представлены в виде величин IC_{50} , концентраций соединений, необходимых для ингибирования активности фермента на 50%. Полученные данные показывают, что соединения исследуемого ряда оказывают достаточно эффективное, но различное от соединения к соединению, ингибирующее влияние на АДА: величины IC_{50} находятся в пределах величин от 6,3 мкМ до 719,7 мкМ.

Отметим, что АДА-связывающий белок, комплекс с которым представляет собой высокомолекулярная АДА, является интегральным белком мембран ряда живых клеток. Образование этого комплекса рассматривается в качестве механизма защиты клеток от токсического воздействия межклеточного аденозина и его производных. Обнаруженное в настоящем исследовании более слабое ингибирование высокомолекулярной АДА можно рассматривать как одно из возможных проявлений мембраностабилизирующего действия гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-3-[4-замещенных пиперазино(пиперидино)]пропан-1-олов [16]. Данное наблюдение указывает также на возможность использования этих соединений для направленного ингибирования АДА в тканях, в которых она представлена низкомолекулярной формой (эритроциты, желудок, селезенка, тонкий кишечник, тимус), обеспечивая минимальное влияние на фермент в тканях, в которых АДА представлена высокомолекулярной формой (почки, плазма крови, печень, мышцы, фибробласты кожи, простата).

Нами было обнаружено мембраностабилизирующее действие гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-2-Н(фенил)-3-аминопропан-1-олов, которое не коррелировало со слабо выраженными антиоксидантными свойствами этих соединений [16]. Было высказано предположение о том, что это является следствием их возможного взаимодействия с макромолекулами, локализованными на мембранах клеток: рецепторами, мембранными транспортными системами, ферментами антиоксидантной защиты и пр.

Исследования антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств дают основания полагать, что синтезированные соединения (1-8) не оказывают существенной антиоксидантной или антирадикальной активности ни в системе аскорбатзависимого Fe(II)-стимулируемого перекисного окисления, ни по методу, основанному на спектрофотометрическом мониторинге за уменьшением концентрации стабильного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразида, ни по фотохемилюминесцентному методу анализа. Однако на модели оксидативного стресса эритроцитов эти соединения проявляют выраженный антигемолитический эффект [17].

Изучение биологических свойств аминокислотных производных аминопропанолов показало, что они также представляют определенный интерес в аспекте поиска новых потенциально активных соединений.

Рассматривая возможность введения фрагментов аминокислот как перспективное направление для получения новых фармаколо-

гически активных соединений, а также основываясь на литературных данных об антирадикальной активности производных аминокислот [35], в модельных системах *in vitro* мы изучили антиоксидантные (АОА)/антирадикальные и мембранотропные свойства N-[3-гидрокси-3-(*p*-замещенных фенил)-1-пропил]аминокислот, в которых аминокислотный фрагмент представлен глицином (28), аланином (30), валином (31-36), лейцином (37-40), метионином (41-45), серином (46-48), треонином (49-51) [23, 30].

Согласно полученным данным, аминокислотные производные аминопропанолов не оказывали существенной антиоксидантной или антирадикальной активности [30]. Однако в условиях H₂O₂-стимулированного окислительного стресса эритроцитов аминокислотные производные аминспиртов 28, 37, 38, 43, 44 и 51 проявляли мембраностабилизирующее действие, препятствуя гемолитическому разрушению клеток. Наиболее интересными оказались производные глицина, лейцина и метионина.

Изучение антиоксидантной активности аналогичных аминопропанолов 29, 32, 42, 46, 49, содержащих в *p*-положении бензольного кольца метильную группу, показало, что производные валина и метионина 32, 42 проявили АОА, причем показатель активности последнего был самым высоким, равным 1,280 тролоксового эквивалента [23].

Аминопропанолы 28-31, 33-45, 47, 48, 51-61 изучены в отношении противосудорожной активности, а соединения, в которых аминокислотный фрагмент представлен валином, триптофаном и β-фенил-β-аланином, – также противовоспалительной [22, 24]. Производные β-*Phe* 58-60, а также соединения 31, 37, 51 оказывают слабо выраженное противосудорожное, а соединения 34, 35 (из ряда *Val*), 55, 56 (из ряда *Try*), 57, 58, 60, 61 (из ряда β-*Phe*) – противовоспалительное действие. Наиболее активными оказались производные *Val* – при остром воспалении они проявили слабую противовоспалительную и анальгетическую активность, тогда как при хроническом воспалении наблюдалось более выраженное действие: развитие грануляционной ткани соединения угнетали соответственно на 50.8 и 50% (*p*<0,05), уступая, однако, индометацину.

Показано, что в целом аминспирты – производные аланина, валина, серина, треонина, метионина (соединения 29-32, 42, 43, 46, 49, 50) либо обладают слабой антибактериальной активностью, либо лишены антибактериальных свойств [23, 41].

Результаты биологических исследований дигидрохлоридов бис-аминспиртов показали, что их целенаправленный синтез предс-

тавляет интерес в плане поиска новых местноанестезирующих и антиопиодных средств [25-27].

Выявлено, что в ряду 1,5-бисарил-2,4-бис(дипропиламинометил)-1,5-пентандиолов соединения **74**, **76-78** ($R = H, C_2H_5O, C_3H_7O, C_4H_9O$) проявляют анестезирующую активность, равную 70.8, 70, 60 и 65.8 %%, соответственно [25].

Результаты опытов на изолированных нервах лягушки на модели проводниковой анестезии показали, что среди 1,6-бисарил-2,5-бис-(диметиламинометил)-1,6-гександиолов **62-67** активность проявили этокси-, пропокси- и бутоксипроизводные (местноанестезирующее действие 30.0, 67.1 и 59.0 % % соответственно), в то время как соединение **63** ($R = CH_3O$) не подавляет проводимость нерва, а, наоборот, вдвое увеличивает потенциал действия; после промывки через 15 мин. отмечается восстановление [27].

Соединения **68-73** из ряда дигидрохлоридов 1,6-бис-4-замещенных фенил)-2,5-бис (диэтиламинометил)-1,6-гександиолов по тесту проводниковой анестезии проявили активность, равную 9.8, 21.6, 15.0, 45.0 и 96.3% %, соответственно. Однако дальнейшие исследования с наиболее активным соединением были нецелесообразны из-за значительной местной и острой токсичности [26]. По полученным результатам можно заключить, что соединения **68-73** представляют наибольший интерес в качестве местноанестезирующих средств.

Изучение антагонистической к опиатам активности (подавление анальгезирующей активности морфина) 1,6-бисарил-2,5-бис-(диметиламинометил)-1,6-гександиолов **62-67** показало, что соединения **64**, **65** ($R = C_2H_5O, C_3H_7O$) проявляют активность, равную 28 и 30 %%, соответственно. Для соединений **68-73** активность находится в пределах 12-42 %. Соединение **76** из ряда 1,5-бисарил-2,4-бис(дипропиламинометил)-1,5-пентандиолов ($R = C_2H_5O$) проявляет антагонистическую активность 39,5%.

Среди синтезированных нами дигидрохлоридов бис- γ -аминоспиртов впервые была выявлена β_2 -адреноблокирующая активность [25-27]. Изучение β -адреноблокирующей активности соединений показало, что только одно соединение (**71**) ряда 1,6-бисарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександиолов в дозе 5мг/кг проявляет слабую активность на β_1 - и β_2 -адренорецепторах [26]. Замена диэтиламиногруппы на дипропиламинную показало, что соединения **81** и **82** по адреноблокирующей активности оказывают умеренное и кратковременное действие на положительный хронотропный (β_1) и депрессорный (β_2) эффект изадрина. Показано, что среди 1,5-бисарил-2,4-бис(дипропиламинометил)-1,5-пентандиолов **74-78** только буток-

сипроизводное **78** обладает кратковременной β_2 -адреноблокирующей активностью ($ЭД_{50} = 5$ мг/кг) [25].

При анализе влияния 1,6-бисарил-2,5-бис(диметиламинометил)-1,6-гександиолов **62-67** на н-холинореактивные структуры оказалось, что два соединения из них – **63, 64** ($R = CH_3O, C_2H_5O$) характеризуются смешанным типом действия. В пределах концентрации $5 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-5}$ г/мл наблюдается н-холиноблокирующее действие, а начиная с $5 \cdot 10^{-4}$ г/мл – возбуждение н-холинореактивных структур [27]. Показано, что диэтиламинометильные производные, в отличие от соответствующих бис-аминокетонов, в целом неактивны – только незамещенный аналог снимает ацетилхолиновую контрактуру в концентрации $3 \cdot 10^{-6}$ г/мл [26].

Таким образом, среди моно-аминоспиртов выявлены соединения с ярко выраженной биологической активностью.

1. Возможно использование моно-аминопропанолов (**1-8**) для направленного ингибирования АДА в тканях, в которых она представлена низкомолекулярной формой, обеспечивая минимальное влияние на фермент в тканях, в которых АДА представлена высокомолекулярной формой. Исследования антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств моно-аминопропанолов (**1-8**) на модели оксидативного стресса эритроцитов показали, что соединения проявляют выраженный антигемолитический эффект.
2. Среди указанных выше арилалифатических аминопропанолов, содержащих фрагменты аминокислот, выявлены вещества, обладающие выраженной мембраностабилизирующей, антиоксидантной, противовоспалительной активностью при хроническом воспалении, а также соединения, проявляющие умеренную противосудорожную активность.
3. В ряду бис-аминопропанолов (**62-91**) выявлены вещества, обладающие выраженной местноанестезирующей, антиопиоидной активностью, что и дало нам возможность отобрать наиболее активные соединения **73** и **90** для глубокого изучения. Изучение β -адреноблокирующей активности бис-аминоспиртов показало, что среди них есть соединения, которые по адреноблокирующей активности оказывают умеренное и кратковременное действие на положительный хронотропный (β_1) и депрессорный (β_2) эффект изадрина.

Литература

1. Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. "Азотистые гетероциклы и алкалоиды", под ред. В.Г. Карцева, Москва (2001).
2. Власенко Э. В., Ройтман И. Р., Азливян А.С., "Изучение обезболивающих свойств β -аминоспиртов", Биол. журн. Армении, 1975, 28(11), с.18-20.
3. Зверев Д.М., "Синтез, свойства и биологическое действие гетероалифатических аминосспиртов и их ацилированных производных". Дисс. канд. хим.наук, Москва, 2010.
4. Геворгян Г. А., "Синтез и некоторые биологические свойства α -, β -, γ -аминокетонов и их производных", Дисс. докт. хим. наук, Ереван, 2007.
5. Мохамед Абдул-Х.А.А., "Синтез, свойства арилгетеро-алифатических диаминосспиртов и их производных", Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. хим. наук, Москва, 2012.
6. Пуппи Л., "Синтез, свойства и биологическое действие арилгетероалифатических аминосспиртов и их производных". Дисс. канд. хим. наук, Москва, 2001.
7. Машковский М.Д, Лекарственные средства, Новая волна, Москва (2010).
8. Авакян О. М., Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М.: "Медицина", 1988, 124.
9. Авт.свид. СССР, 1121947 (1983), Геворгян Г.А., Габриелян С.А., Власенко Э.В., Дургарян Л.К., Мнджоян О.Л., "Гидрохлорид 1-(4-фторфенил)-2-фенил-3-морфолинопропанола-1, обладающий местно-анестезирующей активностью", Бюлл. изобр., 1984, N 40.
10. Авт.свид. СССР, 722097(1979), Мнджоян О.Л., Геворгян Г.А., Габриелян С.А., Апоян Н.А., Подольская Л.П., Чилингарян Д.Г., "Гидрохлориды α -фенил- β -морфолино-4-галогенопропиофенонов, обладающие противовоспалительной активностью", Бюлл. изобр., 1980, N10.
11. Мнджоян О. Л., Геворгян Г.А., "О восстановлении аминокетонов", Арм. хим. ж., 1969, 22(8), с. 743-744.
12. Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Гаспарян Н.К., Папоян О.А., Авакян А.П., Агабабян А.Г., Марданян С.С., Малакян М.Г., "Некоторые данные о фармакологических свойствах третичных аминопропанолов ариалифатического ряда", в кн. Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, Ереван, 2012, с. 87-99.

13. Геворгян Г.А., Гаспарян Н.К., Папоян О.А., Тумаджян А.Е., Паносян Г.А., “Синтез 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олов. Противовоспалительная активность их гидрохлоридов”, Хим. журн. Армении, 2010, 62(3), с. 354-360.
14. Папоян О.А., Гаспарян Н.К., Татевосян А.А., Паносян Г.А., Геворгян Г.А., “Синтез и изучение периферической н-холинолитической активности гидрохлоридов 2-(4-хлорфенил)-3-пиперидин-1-ил-1-(4-алкоксифенил)пропан-1-онов и соответствующих 3-пиперидиноалкан-1-олов”, Глобус Науки, 2010, т. 9, с. 41-44.
15. Геворгян Г.А., Папоян О.А., Гаспарян Н. К., Татевосян А.А., “Синтез и биологические свойства гидрохлоридов 2-(4-хлорфенил)-3-морфолин-4-ил-(4-алкоксифенил)алканолов”, Хим.- фарм. ж., 2011, 45(8), с. 15-19.
16. Исаханян А.У., Геворгян Г.А., Папоян О.А., Марданян С.С., Вермишян И.Г., Шароян С.Г., Паносян Г.А., “Синтез и влияние на активность аденозиндезаминазы дигидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-3-[4-замещенных пиперазино(пиперидино)]пропан-1-олов“, Хим.- фарм. ж., 2011, 45(7), с. 23-27.
17. Малакян М.Г., Баджиян С.А., Вардеванян Л.А, Папоян О.А, Исаханян А.У., Геворгян Г.А., “Антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-2-Н-(фенил)-3-аминопропан-1-олов *in vitro*”, Хим.-фарм.ж., 2010, 44(11), с.45-48.
18. Акопян Н.З., Папоян О.А., Геворгян Г.А., Паносян Г. А., “Синтез 1-(4-бутоксифенил)-1-циклогексил-3-(4-арилпиперазин-1-ил)-2-фенилпропан-1-олов и их гидрохлоридов”, ЖОХ, 2013, т. 83, вып. 11, с. 2066-2070.
19. Гаспарян Н. К., “Синтез и биологическая активность β -аминокетонов и аминоспиртов”, Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. хим. наук, Ереван, 2006.
20. Папоян О. А., “Синтез и биологическая активность некоторых аминокетонов и аминоспиртов”, Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. хим. наук, Ереван, 2011.
21. Gevorgyan G. A., Gasparyan N. K., Tumajyan H. E., “Synthesis and study of the antiinflammatory activity of the hydrochlorides of β -[4'-chloro(fluoro)phenyl]- β -morpholino-4-substituted propiophenones”, Electronic Journal of Natural Sciences, National Academy of Sciences, RA, 2006, № 1, p. 30-33.
22. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Пароникян Р.Г., Марданян С.С., Паносян Г.А., “Синтез и биологическая активность N-[3-гидрокси-3-

(4'-замещенных фенил)-1-пропил]аминокислот”, Хим.журн.Армении, 2009, 62(1-2), с.170-175.

23. Папоян О.А., Агабабян А.Г., Мелконян М.А., Геворгян Г.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Малакян М.Г., Вардеванян Л.А., “Синтез N-[β-(4-метилбензоил)-, (4-метоксибензоил)этил]- и N-[3-гидрокси-3-(4-метилфенил)-, (4-метоксифенил)-1-пропил]аминокислот; их биологическая активность”, Глобус науки, 2010, т. 9, с.51-55.

24. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Авакян А.П., Тумаджян А.Е., Пароникян Р.Г., Паносян Г.А., “Синтез и биологическая активность N-[3-(4-замещенных фенил)-3-гидроксипропил]валинов, триптофанов и 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенных фенил)пропил]амино}-3-фенилпропановых кислот”, Хим.-фарм.ж., 2013, 47(7), с.22-25.

25. Исаханян А.У., Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Паносян Г.А., Акопян А.З., Норавян О.С., Саркисян Дж.С., “Синтез и биологическая активность 1,5-бисарил-2,4-бис(дипропил-аминометил)-1,5-пентандионов и соответствующих бисаминоспиртов”, Информационные Технологии и Управление, 2005, N3, с. 173-178.

26. Исаханян А.У., Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Норавян О.С., Дургарян Л.К., Акопян А.З., Багдасарян А.Л., “Синтез и биологическая активность дигидрохлоридов 1,6-бисарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександионов и соответствующих бис-аминоспиртов”, Хим. журн. Армении, 1995, 48(1-3), с. 142-146.

27. Исаханян А.У., Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Дургарян Л.К., Баласанян А.Р., Акопян А.З., Норавян О.С., Шахбазян Л.В., “Синтез и биологическая активность дигидрохлоридов 1,6-бисарил-2,5-бис(диметиламинометил)-1,6-гександиолов и их бис-О-ацетилпроизводных”, Хим.журн.Армении, 1995, 48(1-3), с. 146-150.

28. Исаханян А.У., Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Норавян О.С., Шахбазян Л.В., Мелконян Ж.С., “Синтез и фармакологическая активность дигидрохлоридов 1,6-бисарил-2,5-бис(дипропиламинометил)-1,6-гександионов и 1,8-бисарил-2,7-бис(дипропиламинометил)-1,8-октандионов”, Хим.журн.Армении, 1995, 48(1-3), с. 139-142.

29. Геворгян Г. А., Гаспарян Н. К., Агабабян А. Г., Паносян Г. А., “Синтез и разделение 1-арил-3-пиперидино(морфолино)-2-фенилпропан-1-олов и их гидрохлоридов на диастереомеры”, ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 9, с. 1348-1351.

30. Малакян М.Г, Вардеванян Л.А., Егиазарян Л.А., Григорян Д.С., Баджинян С.А., Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., “Антирадикальные и мембранотропные свойства новых аминокислотных производных аминосспиртов”, Хим.-фарм.ж., 2010, 44(8), с.19-22.

31. Агабабян А.Г., Геворгян Г. А., Оганесян Г. Г., “Биологически активные аминoproпано́лы – производные аминокислот”, Тезисы международной конференции “Биологические мишени для действия лекарственных препаратов нового поколения”, Моск. Обл., г. Химки, 28-30 марта, 2006.
32. Аникина Л.В., Левит Л.В., “Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность аминокислот, ацилированных ибупрофеном”, Хим.-фарм.ж., 2002, 36(5), с.16-20.
33. Левит Л.В., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Демин А.М., Краснов В.П., “Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность амидов напроксена с производными аминокислот”, Хим.-фарм.ж., 2002, 36(5), с.12-15
34. Andrisano R., Angiolini L., “Stereochemistry of Mannich Bases. V. Lithium aluminium hydride reduction of α -asymmetric β -aminopropiophenones and relative configuration of the corresponding amino alcohols”, Tetrahedron, 1970, 26, 5247-5251.
35. Куна П., « Химическая радиозащита», 1989, М., Медицина

НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2,5-ДИГИДРОФУРАН-2-ОНОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Л. Х. Галстян, К. С. Аветисян, В. С. Арутюнян

Ереванский государственный университет

E-mail: galstyan_1@ysu.am

Известно, что соединения, содержащие в своем составе γ -лактонное кольцо, широко распространены в природе. Из множества растений и живых организмов выделены и выделяются лактонсодержащие такие соединения, как алкалоиды, дитерпеноиды, гликозиды и т.д. [1-3]. С другой стороны, производные γ -лактонов обладают широким спектром биологической активности, что обусловлено именно присутствием лактонного кольца [4-7]. Кроме того, как многофункциональные соединения они являются многообещающими полупродуктами как для органического, так и тонкого органического синтеза.

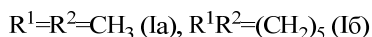
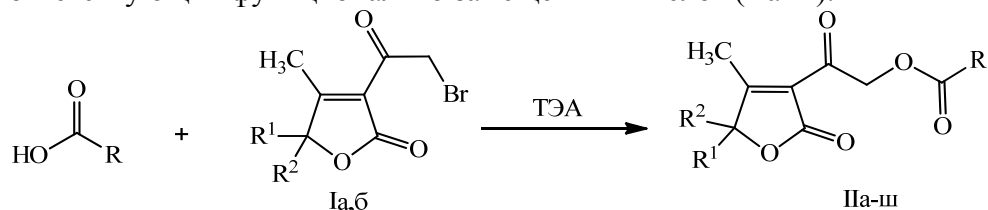
Исходя из вышесказанного, в представленной работе с целью получения новых биологически активных соединений и выяснения связи между химическим строением и биологической активностью изучена реакция синтезированных ранее нами 3-(2-бромацетил)-4-метил-5,5-триалкилфуран-2(5H)-онов (Ia,б) с рядом различных функционально замещенных кислот [8-10].

Известно, что применяемые в медицине препараты эргокальциферол (витамин D₂), нифедипин, фуразолидон содержат в своем составе виниловый, нитрофениловый и фуриловый структурные единицы [11]. С другой стороны, неоспоримо колоссальное значение аминокислот и их производных как биологически активных соединений. Известно также, что сульфаниламидные препараты обладают ярко выраженной антибактериальной активностью и являются “основоположниками” для лечения бактериальных инфекций. Однако их значение уменьшилось в связи с быстрым развитием лекарственной устойчивости бактерии к ним [12]. С этой точки зрения поиск новых соединений, обладающих антибактериальной активностью, является актуальной задачей.

Исходя из вышесказанного и с целью сочетания нескольких биологически активных структурных фрагментов, в качестве функционально замещенных кислот нами использованы 2-фурилакриловая, 4-метоксикоричная, 4-нитробензойная кислоты и N-замещенные (в том

числе и сульфанил-) аминокислоты. Реакцию лактонов (Ia,б) с замещенными кислотами проводили в сухом кипящем ацетоне в присутствии триэтиламина.

По данным ИК- и ЯМР ^1H -спектральных исследований, а также данными элементного анализа установлено, что продуктами реакции являются 2-оксо-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этиловые эфиры соответствующих функционально замещенных кислот (IIa-ш).



Изучена антибактериальная активность синтезированных эфиров (IIa-ш) методом, описанным в работе [13] по отношению грамположительных стафилококков (*Stafylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательных палочек (*Sh. Dysenteriae Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55).

Исследования показали, что все испытываемые соединения обладают от слабой до умеренной активностями (табл. 1), но среди них выделяются соединения (IIд) и (IIе), активность которых по отношению *St. aureus* 209 p ($d=25\text{мм}$) приравнивается к активности контрольного препарата фуразолидона ($d=24-25\text{мм}$).

Как видно из таблицы 1, наилучшую антибактериальную активность проявляют те соединения, в эфирном остатке которых в положении 5 лактонного кольца содержится пентаметиленовый радикал (IIв, д-ж) ($d=20-25\text{мм}$), исключение составляют соединения (IIу) ($d=23\text{мм}$) и (IIш) ($d=20\text{мм}$), где $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, что, по-видимому, связано с тем, что они являются эфирами фталоил- β -аланина и бензоилглицина, так как анализ данных антибактериальной активности указывает на то, что от умеренной до высокой активностью обладают эфиры глицина, аланина, β -аланина, содержащие N-фталоильный заместитель (IIд-ж), а также эфиры, содержащие в кислотном остатке фениловый (IIа) и виниловый (IIб,в) структурные единицы.

нокислот, содержащих в положении 5 лактонного кольца пентаметиленовый радикал.

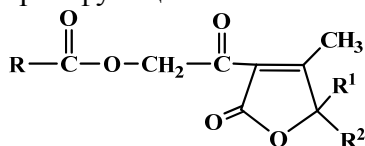
Высокая фармакологическая активность функционально замещенных γ -лактонов является достаточным основанием для продолжения исследований в этом ряду.

Таким образом, совокупность полученных данных указывает на то, что поиск соединений, обладающих антибактериальной актив-

ностью, в ряду 2-оксо-2,5-дигидрофураниловых эфиров функционально замещенных кислот целесообразен, особенно в ряду N-фталоиламинокислот.

Таблица 1

Антибактериальная активность 2-оксо-2-(2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этиловых эфиров функционально замещенных кислот (Па-ш)

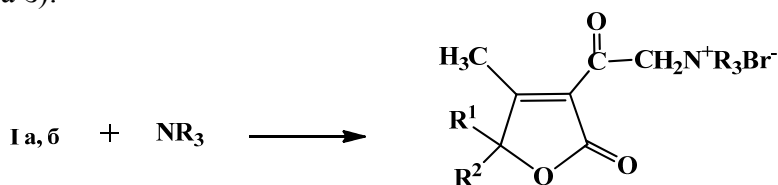


№	R	R ¹ , R ²	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов (мм)			
			St.aureus		Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E.coli 0-55
			209 p	1		
Па	4-NO ₂ C ₆ H ₄	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	20	12	12	12
Пб	2-FuCH=CH	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	20	14	14	11
Пв	4-MeOC ₆ H ₄ -CH=CH	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	20	16	14	11
Пг	4-MeOC ₆ H ₄ -CH=C(NHAc)	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	19	12	12	12
Пд	Pht-Gly-	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	25	20	19	14
Пе	Pht-Ala-	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	25	19	19	14
Пж	Pht-β-Ala-	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	20	15	18	13
Пз	Pht-Val-	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	19	15	18	13
Пи	Pht-Met-	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	19	12	14	14
Пк	MeOCONHC ₆ H ₄ SO ₂ -Gly	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	10	10	10	10
Пл	EtOCONHC ₆ H ₄ SO ₂ -Pha	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	11	11	11	10
Пм	C ₆ H ₅ CO-Gly-	R ¹ R ² =(CH ₂) ₅	13	10	14	10
Пн	4-NO ₂ C ₆ H ₄	R ¹ =R ² =CH ₃	12	11	11	11
По	2-FuCH=CH	R ¹ =R ² =CH ₃	11	11	12	11
Пп	4-MeOC ₆ H ₄ CH=CH	R ¹ =R ² =CH ₃	12	11	11	11
Пр	4-MeOC ₆ H ₄ CH=C(NHAc)	R ¹ =R ² =CH ₃	10	11	10	10
Пс	Pht-Gly-	R ¹ =R ² =CH ₃	15	16	16	15
Пт	Pht-Ala-	R ¹ =R ² =CH ₃	12	12	12	12
Пу	Pht-β-Ala-	R ¹ =R ² =CH ₃	23	23	22	22
Пф	Pht-Val-	R ¹ =R ² =CH ₃	14	13	13	13
Пх	Pht-Met-	R ¹ =R ² =CH ₃	11	11	11	11
Пц	MeOCONHC ₆ H ₄ SO ₂ -Gly	R ¹ =R ² =CH ₃	14	11	11	11
Пч	EtOCONHC ₆ H ₄ SO ₂ -Pha-	R ¹ =R ² =CH ₃	10	10	10	10
Пш	C ₆ H ₅ CO-Gly-	R ¹ =R ² =CH ₃	20	20	18	17
	фуразолидон	-	25	24	24	24

Известно, что при болезни Альцгеймера наблюдаемые изменения познавательных и функциональных способностей связаны с гидролизом, следовательно дефицитом, ацетилхолина, что является следствием высокой активности холинэстераз [14]. С другой стороны, известно также, что кроме этого важную роль играет накопление в организме β -амилоидного белка, обусловленное участием бутирилхолинэстеразы (БуХЭ). Предполагается, что применение селективных БуХЭ ингибиторов может подавлять образование β -амилоидных белков [15].

В литературе имеются сведения, что ряд соединений, обладающих антихолинэстеразной активностью, в своем составе содержат фурановый цикл. Так, по отношению к БуХЭ высокую селективность проявляет 6-(бензилкарбамоилокси)-3а,6а-диметилгексагидрофурано[3,2-*b*]фуран-3-ил бензоат, который уже при концентрации 0,00043 мМ ингибирует БуХЭ [16].

Продолжая исследования в области 2,5-дигидрофуран-2-онов мы на базе 3-(2-бромацетил)-4-метил-5,5-триалкилфуран-2(5*H*)-онов (Iа,б) синтезировали ряд четвертичных аммониевых солей [17]. В качестве аминов использованы диметиламиноэтанол, пиридин, 2,3- и 2,6-лутидины. Реакция проведена при соотношении реагентов амин:лактон 1,2:1 в сухом ацетоне. По данным физико-химических (ИК, ЯМР ^1H) исследований и элементного анализа установлено, что в результате реакции с 55-81%-ными выходами образуются соответствующие четвертичные аммониевые соли 3-(2-бромацетил)-4,5,5-триалкилфуран-2(5*H*)-онов (IIIа-з):



где $\text{NR}_3 = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, пиридин, 2,3-лутидин, 2,6-лутидин

IIIа-з

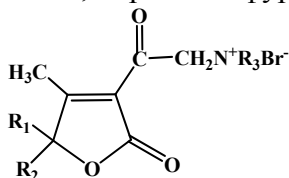
Изучены ингибирующие свойства синтезированных солей по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ) и БуХЭ. В работе применялись АХЭ из эритроцитов [18] и БуХЭ высокой степени очистки из сыворотки крови человека [19]. Активности холинэстераз определены методом Эльмана [20], суть которого заключается в том, что под воздействием холинэстераз использованный в эксперименте ацетилтиохолин (АТХ) гидролизует с образованием уксусной кислоты и тиохолина, который с реактивом Эльмана – 5,5-дителио-бис-2-нитробензойной кислотой дает окрашенную в желтый цвет 5-меркаптотиохолин-2- нитро-

бензойную кислоту.

Для количественной оценки антихолинэстеразной активности исследуемых соединений определены величины IC_{50} (концентрация субстрата, при которой наблюдается 50% торможение холинэстеразного гидролиза) (табл. 2). Величины значений IC_{50} определены как из графиков зависимостей подавления скорости ферментативного гидролиза АТХ от концентраций исследованных субстратов, так и обработкой экспериментальных данных методом нелинейного регрессивного анализа с использованием компьютерной программы Sigmaplot 2001 v7.01 (SPSS Inc. © 1986-2001).

Как видно из таблицы 2 все испытываемые соединения обладают ингибирующими свойствами и по отношению к АХЭ и по отношению к БУХЭ.

Таблица 2
Антихолинэстеразная активность четвертичных аммониевых солей 3-(2-бромацетил)-4-метил-5,5-триалкилфуран-2(5H)-онов (Ша-з)



Соединение	R^1, R^2	NR_3	$IC_{50,MM}$ АХЭ (А)	$IC_{50,MM}$ БУХЭ (Б)	Б/А
Ша	$R^1R^2=(CH_2)_5$	2,3-лутидин	0,0027	0,1	37,04
Шб	$R^1R^2=(CH_2)_5$	2,6-лутидин	0,0033	0,016	4,85
Шв	$R^1=R^2=CH_3$	2,3-лутидин	0,012	0,14	11,67
Шг	$R^1=R^2=CH_3$	2,6-лутидин	0,03	0,109	3,63
Шд	$R^1=R^2=CH_3$	пиридин	0,06	0,135	2,25
Ше	$R^1R^2=(CH_2)_5$	пиридин	0,079	0,15	1,89
Шж	$R^1R^2=(CH_2)_5$	Диметил-аминоэтанол	0,092	0,022	0,24
Шз	$R^1=R^2=CH_3$	Диметил-аминоэтанол	0,17	0,37	2,18

С точки зрения связи химическая структура - биологическая активность очевидно, что в ряду солей (Ша-з) наибольшую ингибирующую активность по отношению к АХЭ, в основном, проявляют те соединения, в молекулах которых в аминном остатке содержатся гете-

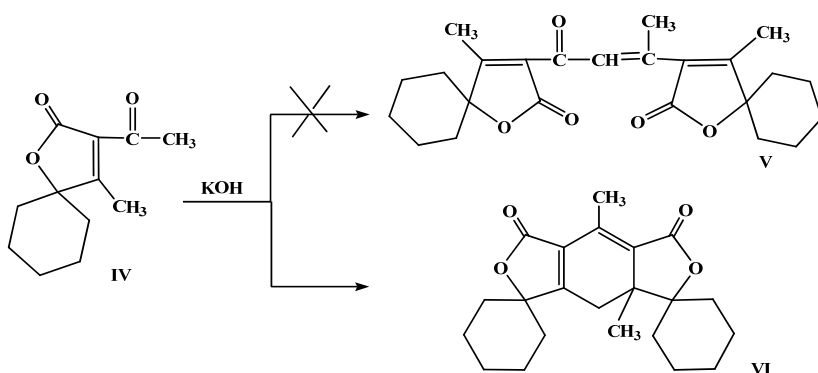
роциклические фрагменты. Заместители в положении 5 лактонного кольца существенно не влияют на антихолинэстеразную активность.

Аналогичная картина наблюдается также по отношению к БуХЭ, исключение составляет соединение (Шж), которое в аминном остатке содержит алкиламинный фрагмент, и активность которого от 4 до 13 раз превосходит активность остальных соединений, тем самым влияя на специфичность по отношению к холинэстеразам (В/А). Соединение (Шж) является слабым специфическим ингибитором БуХЭ, а все остальные соединения от 1,8 до 37 раз специфичны по отношению к АХЭ.

Как было указано выше, γ -лактоны благодаря наличию в молекуле лактонного кольца, ненасыщенной связи и различных заместителей являются хорошими синтонами для синтеза различных классов органических соединений.

Из литературы известно, что 3-ацетил-4,5,5-триметилфуран-2(5*H*)-он при комнатной температуре в 1,45 М водном растворе КОН в течение 48ч вследствие альдольной конденсации образует 1,3-бис(4,5,5-триметил-2-метил-2,5-дигидрофуран-3-ил)бут-2-ен-1-он [21].

Продолжая исследования в области функционально замещенных γ -лактонов мы ставили перед собой задачу вышеописанным методом на базе 3-ацетил-4-метил-5,5-пентаметиленфуран-2(5*H*)-она (IV) синтезировать соответствующий бис-лактон (V) и изучить его химическое поведение. Однако, наши попытки не увенчались успехом, так как совокупность данных тщательно проведенных физико-химических исследований (ИК-, ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-, масс-спектрологии, РСА) продукта реакции показало, что вместо ожидаемого бис-лактона (IV) образуется спиросочлененная с циклогексановыми кольцами новая трициклическая конденсированная гетероциклическая система – 3а,8-диметил-3а,5-дигидро-1*H*,3*H*-диспиро{фуро[3,4-*f*][2]бензофуран-3,1',5,1''-бис(циклогексан)}-1,7(4*H*)-дион (VI) [22].



Данные масс-спектрометрического анализа указывают на то, что фрагментация соединения VI с M^+356 из трех возможных путей - m/z 258 (77.16%), m/z 243 (100%), m/z 187 (12.30%) - путь А; m/z 258 (77.16%), m/z 132 (55,96%) - путь В; m/z 258 (77.16%), m/z 160 (24,20%) – путь С, в основном, протекает по пути А, что обусловлено наличием интенсивного иона с m/z 243 (100%). Рентгеноструктурный анализ соединения (VI) проведен в рамках пространственной группы $R\bar{m}sp$. Эта пространственная группа диктует зеркальную плоскость для структуры молекулы исследуемого соединения. Однако детальный анализ структуры указал на то, что зеркальная плоскость не является элементом симметрии отдельно взятой молекулы. Структура шестичленного кольца $C^1 C^2 C^3 C^4 C^{3'} C^{15}$ с метильной группой C^{16} не подчиняется симметрии зеркальной плоскости (рис. 1). Однако в трехмерной упаковке молекул две разные ориентации молекул, связанные зеркальной плоскостью, занимают одну и ту же кристаллографическую позицию, что устанавливает усредненную пространственную симметрию кристаллической структуры соединения (VI) с неупорядоченной структурой молекулы (рис. 2). Межмолекулярные взаимодействия имеют исключительно ван-дер-ваальсовый характер, а межатомные расстояния и валентные углы находятся в хорошем соответствии с их среднестатистическими значениями.

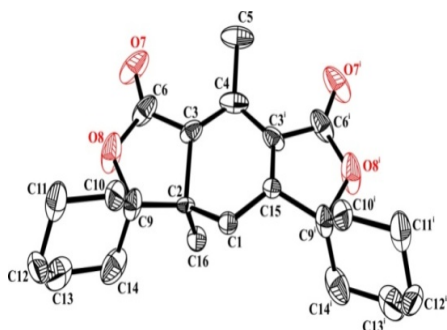


Рис.1. Атомарная структура соединения (VI) с нашей нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 30% вероятностью, код симметрии $i=0.5-x, y, z$.

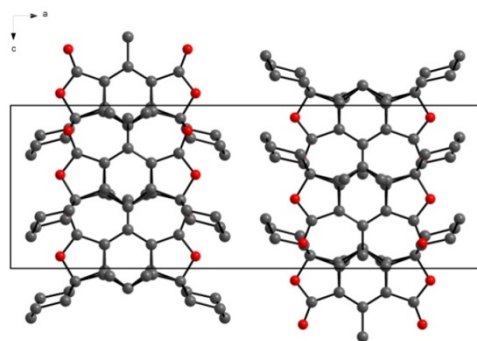
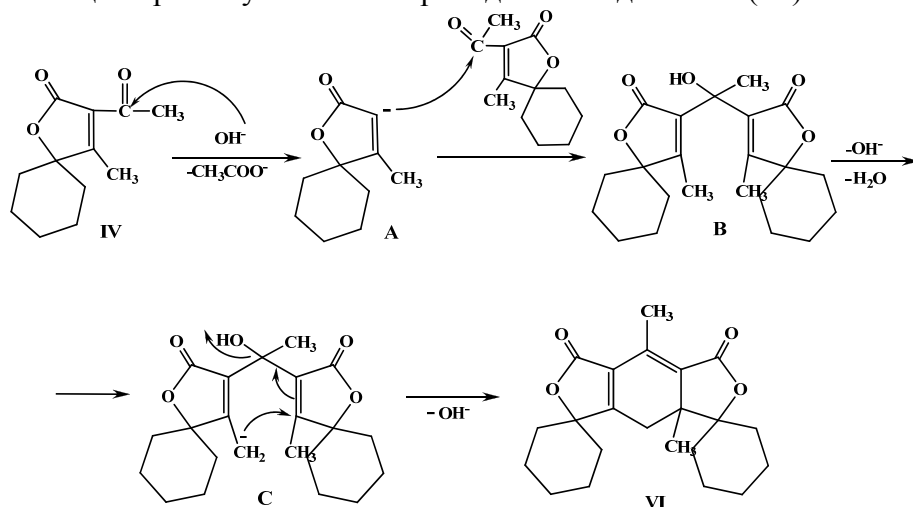


Рис.2. Проекция структуры на плоскость (010), для наглядности атомы водорода не показаны.

Совокупность полученных данных указывает на то, что, по-видимому, наблюдаемое поведение 3-ацетил-4-метил-5,5-пентаметиленфуран-2(5*H*)-она (IV) в щелочном растворе вызвано стерическими зат-

руднениями, обусловленными объемистыми циклогексановыми кольцами, что и исключает вероятнос альдольной конденсации. В пользу такого предположения служит тот факт, что выход соединения (VI) составляет 45%, а остаток исходного лактона (IV) почти полностью возвращается обратно.

Вероятно, реакция протекает по нижеследующей схеме, согласно которой под действием щелочи на первой стадии происходит дезацилирование лактона (IV) с образованием карбаниона А, который атакует на карбонильный углерод второй молекулы лактона, последующее депротонирование и внутримолекулярная циклизация промежуточного В приводит к соединению (VI).



Изучено влияние температуры проведения реакции и характера основания на выход соединения (VI) [23]. Температура проведения реакции варьировалась в пределах от 40°C до 100°C. Полученные данные показывают, что наилучшие результаты получаются при 60°C – 60°C (58,4%) > 80°C (46,1%) > 40°C (45,8%) > комн. температура (45%) > 100°C (42,7%). В качестве оснований использованы гидроксид натрия, карбонат калия и ацетат натрия. Установлено, что при комнатной температуре выход соединения (VI) убывает в ряду NaOH (61%) > KOH (45%) > K₂CO₃ (5,6%). Следует отметить, что при использовании в качестве основания ацетата натрия реакция не имеет места и исходный лактон (IV) полностью возвращается обратно.

Таким образом, оптимальные условия для синтеза соединения (VI) – это использование в качестве основания NaOH и температура проведения реакции 60°C.

Обобщая результаты проведенных исследований можно сделать

вывод, что 3-ацетил-4-метил-5,5-триалкилфуран-2(5H)-оны являются ценными синтонами как для синтеза различных классов органических, так и биологически активных соединений.

Литература

1. Lorenzo M., Brito I., Cueto M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 22, 5001.
2. Martin R.A., Lynch S.P. *J. Phytochemistry.* **1991**, 30, 2, 3935.
3. Proksa B., Uhrin D., Fуска J. *Chem. Commun.* **1992**, 57, 2, 408.
4. Abbdelatif Kh.R.A., Huang Zh., Chowdhury M.A., Kaufman S., Knaus E.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3951.
5. Ren D., Sims J.J., Wood T.K. *Letters in Applied Microbiology.* **2002**, 34, 293.
6. Bellina F., Anselmi Ch., Martina F., Rossi R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2290.
7. Ducharme J., Jacques J., Pasit P., Leblanc J., Wang Zh., Leger S, Therien M. Пат. 5474995, США, 1995.
8. Аветисян К.С., Галстян Л.Х. *ЖОрХ.* **2013**, 49, 6, 949.
9. Аветисян К.С., Галстян Л.Х., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. *Тез. докл. III конференции Армянского химического общества (с международным участием) "Успехи в области органической и фармацевтической химии"*. Ереван, 3-6 октября, **2012**, 45.
10. Аветисян К.С., Галстян Л.Х., Арутюнян В.С. *Тез. Докл. IV конференции Армянского химического общества (с международным участием) "Достижения и проблемы"*. Ереван-Ванадзор, 7-11 октября, **2014**, 138.
11. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М., Новая волна, **2010**, 1216с.
12. Страучинский Л.С., Козлов С.Н. *Современная антимикробная химиотерапия.* М., Баргес, **2002**, 432с.
13. Егоров Н.С. *Основы учения об антибиотиках.* М., Высшая школа, 1979, 171.
14. Gauthier S., Gelinas I., Gauthier L., *Int. Psychogeriatrics.* **1997**, 9, 163.
15. Guillozet A., Smiley J.F., Mash D.C., Mesulam M.M., *Ann Neurol.* **1997**, 42, 909.
16. Carolan C.G., Dillon G.P., Gaynor J.M., Reidy S., Ryber S.A., Khan D., Marguz J.F., Gilmer J.F., *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 20, 6400.
17. Галстян Л. Х., Аветисян К. С., Арутюнян В. С., Алебян З. Г., Топузьян В. О. *Хим. ж. Армении.* **2014**, 67, 2-3, 247.

18. Fairbanks G., Stec T.L., Wallach D.F. *Biochemistry*. **1971**, *10*, 13, 2606.
 19. La Du B.N., Bartels C.F., Noqueria C.P. *Clin. Biochemistry*. **1990**, *23*, 423.
 20. Ellman G.L., Countey K.D., Andres V. Jr, Feather-Stone R. M., *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.
 21. Аветисян А.А., Джанджапанян А.Н., Акопян З.А., Товмасын Н.Г. *Арм. Хим. ж.* **1983**, *36*, 12, 767.
 22. Галстян Л.Х., Аветисян К.С., Тамазян Р.А., Айвазян А. Г. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 3, 405.
- Галстян Л.Х., Аветисян К.С. *Тез. докл. III международной научной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”*. Пятигорск, 17-21 сентября, **2013**, 49.
23. Галстян Л.Х., Аветисян К.С.. *Тез. докл. IV конференции Армянского химического общества (с международным участием) “Достижения и проблемы”*. Ереван-Ванадзор, 7-11 октября, **2014**, 139.

ОБНАРУЖЕНИЕ УНИКАЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ В ОБЛАСТИ ПЕРЕГРУППИРОВКИ СТИВЕНСА

Э. О. Чухаджян¹, А. С. Габриелян¹, К. Г. Шахатуни¹,
Эл. О. Чухаджян¹, Г. А. Паносян²

¹Институт органической химии НТЦОФХ НАН РА

²Центр исследования строения молекул НТЦОФХ НАН РА

e-mail: qnarsh@yandex.ru

Введение.

Среди большого числа известных молекулярных перегруппировок органических соединений, в частности, в области непредельных аммониевых солей (перегруппировка-расщепление, внутримолекулярная циклизация, рециклизация и т.д.), особое место занимает перегруппировка Стивенса, протекающая через промежуточное образование аммониевых илидов. Это обусловлено способностью илидов аммония подвергаться интересным превращениям с образованием функционально замещенных третичных аминов - соединений, синтез которых другими химическими путями трудно осуществим. Перегруппировка Стивенса кроме фундаментального значения включает широкие возможности для синтеза аминов различного строения, имеющих практическое значение.

Так, ненасыщенные амины и четвертичные аммониевые соли различного строения входят в состав молекул лекарственных препаратов, фунгицидов, пестицидов, ингибиторов коррозии металлов, поверхностно-активных веществ, моющих и дезинфицирующих средств и т.д.

На основании вышеизложенного вовлечение новых непредельных аммониевых солей в перегруппировку Стивенса, включающую широкие возможности для синтеза новых потенциально биоактивных третичных аминов, является весьма актуальным.

1. Изучение поведения бромидов диалкилаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония в отношении щелочи

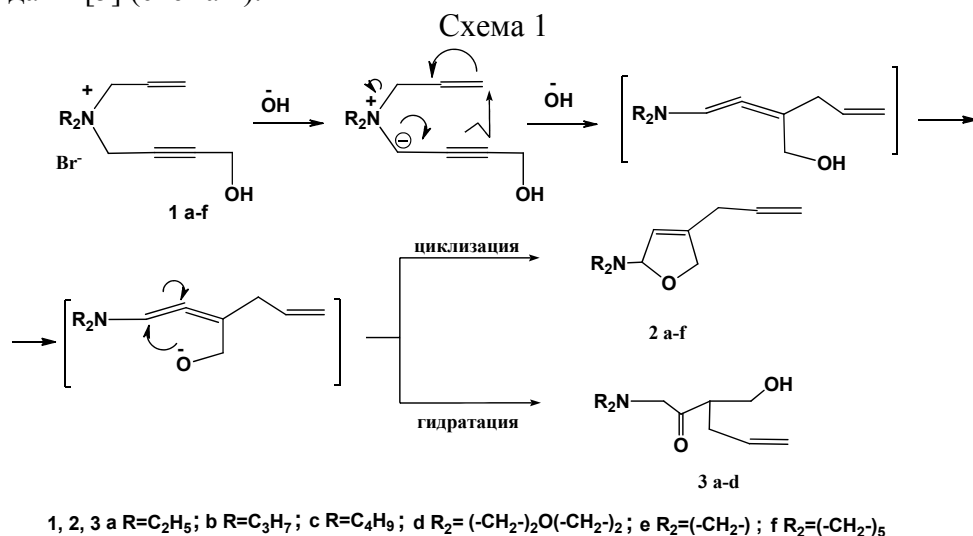
1.1. Изучение поведения бромидов диалкилаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония в условиях перегруппировки Стивенса

Ранее академиком А. Т. Бабаян и Э. О. Чухаджян с соавторами было показано, что непредельные аммониевые соли, в молекулах которых в первом положении диенового фрагмента находится аллильный заместитель, в основном, подвергаются внутримолекулярной циклизации [1]. Выявлена также способность 1-замещенной пропин-

2-ильной и 4-гидроксibuтин-2-ильной групп [2-4] вовлекаться во внутримолекулярную циклизацию в качестве π^2 -фрагмента.

В продолжение исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации неперделельных аммониевых солей интересно было выявить способность 1-аллил-4-гидроксibuтин-2-ильной группы вовлекаться в циклизацию в качестве π^2 -фрагмента. Исходные диалкил(1-аллил-4-гидроксibuтин-2-ил)амины мы пытались получить перегруппировкой Стивенса.

При изучении поведения солей 1a-d с двукратным мольным количеством порошкообразного едкого натра в присутствии нескольких капель метанола при комнатной температуре показано, что вышеуказанные соли подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра, образуя замещенные аминоспирты с алленовой группировкой, внутримолекулярная циклизация которых приводит к аминам 2a-d. Реакция сопровождается конкурентной гидратацией продукта перегруппировки Стивенса с образованием соединений 3a-d. Амины 2a-d и 3a-d получают с 37-40% общими выходами [5] (схема 1).



Все попытки получить вышеуказанные амины в индивидуальном виде не увенчались успехом. По данным ИК - спектра в смеси преобладают 4-гидроксibuтаноны 3a-d.

Предложенная схема циклизации аминоспиртов с алленовой группировкой находится в соответствии с литературными данными, согласно которым циклизация многих ацетиленовых соединений в гетероциклы протекает через промежуточные алленовые соединения, и,

что алленовые амины и спирты в присутствии ионов серебра внутримолекулярно циклизуются, образуя 3-пирролины, замещенные 2,5-дигидрофураны и пираны [6-16].

1.2. Изучение поведения бромидов диалкилаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония в условиях водно-щелочного расщепления

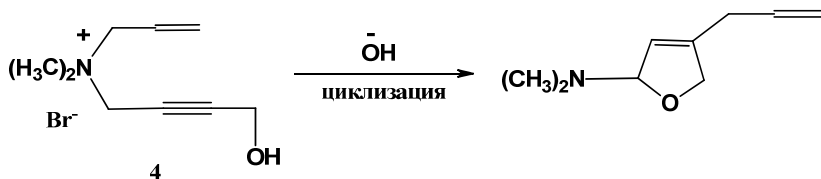
При изучении взаимодействия солей 1a-f в условиях водно-щелочного расщепления [5] показано, что последние под действием двукратного мольного количества едкого кали или натра в водном растворе при нагревании 90-92°C в течение 2-2.5 ч в основном подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра, образуя аминоспирты с алленовой группировкой, внутримолекулярная циклизация которых за счет О-алкилирования приводит к образованию хроматографически чистых диалкил(4-аллил-2,5-дигидро-2-фурил)аминов (2a-f) с 39-42% выходами (схема 1).

На примере бромида дибutilаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония (1c) показано, что диалкил(4-аллил-2,5-дигидро-2-фурил)амины можно получить и при использовании в качестве основания карбоната натрия, однако в этом случае требуется более длительное нагревание (3-4 ч.).

Дигидрофурановая структура для аминов 2a-f предложена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Характерной особенностью этой структуры является наличие асимметричного атома углерода в положении 2 дигидрофуранового цикла, являющегося причиной неэквивалентности геминальных протонов метиленовых групп как в положении 5 в цикле, так и вне цикла. Вследствие этого в спектрах ЯМР ^1H наблюдается сложная мультиплетная структура для метиленовых групп аллильного и аминного фрагментов. Более того, в спектрах проявляются дальние спин-спиновые взаимодействия, приводящие либо к уширению, либо к дополнительному расщеплению сигналов. Так, например, протоны CH_2 группы аллильного фрагмента проявляются двумя отдельными сигналами типа дублета дублетов с $^2\text{J} \approx 16.5$ и $^3\text{J}=6.9$ Гц. Более того, как показывают эксперименты по двойному резонансу, эти сигналы дополнительно расщеплены из-за спин-спиновых взаимодействий с концевыми протонами винильной группы и протонами цикла в положениях 3 и 5. Наличие таких взаимодействий приводит к усложнению также сигналов H-2 и H-3. В NOESY спектре аминов 2a-f наблюдается взаимодействие между H-2 и H-5, а также H-3 и H-5, что тоже свидетельствует о циклическом строении. Характерно также наличие сигнала в области 100 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C дибutil(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-иламина и (4-

аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)морфолина, отнесенное на основании двумерного корреляционного $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМРС спектра к атому углерода в положении 2 дигидрофуранового цикла.

Схема 2

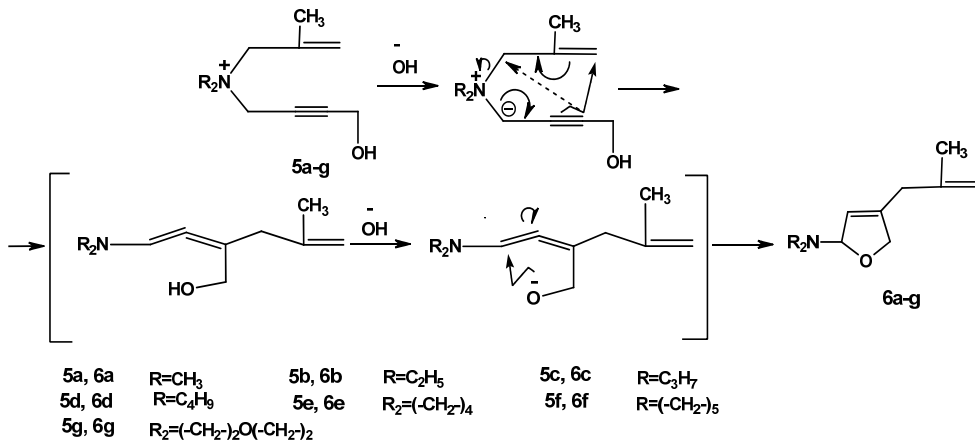


В связи с затруднениями, возникшими при синтезе хлористого диметилаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония (4), поведение этой соли по отношению к водно-щелочному расщеплению провели позже [17]. Показано, что соль 4 в условиях водно-щелочного расщепления также подвергается перегруппировке Стивенса, и диметил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил), являющийся конечным продуктом перегруппировки, образующийся по схеме 1, получается лишь на 15 %. Низкий выход диметильного аминопроизводного дигидрофурана в сравнении с другими диалкильными аналогами свидетельствует о неблагоприятном действии метильных заместителей у атома азота на перегруппировку Стивенса. Соль 4 в условиях водно-щелочного расщепления подвергается также реакциям нуклеофильного замещения (20 %) и перегруппировке-расщепления (15-17 %) [17].

2. Перегруппировка-циклизация хлоридов диалкилметаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония

С целью установления общего характера найденной реакции перегруппировки-циклизации и получения новых аминов с фармакофорным гидрированным фурановым циклом было изучено поведение хлоридов металлил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония (5a-g).

Схема 3



Установлено, что эти соли под действием двукратного мольного количества едкого натра при нагревании в течение 2 ч при 90-92 °С также подвергаются перегруппировке-циклизации с образованием соответствующих аминов – диметил- (6а), диэтил- (6b), дипропил- (6с), дибутил- (6d), тетраметилен- (6е), пентаметилен(4-металлил-2,5-дигидро-2-фурил)-амина (6f) и (4-металлил-2,5-дигидро-2-фурил)морфолина (6g) с выходами 20, 49, 29, 45, 18, 24, 23% соответственно [18, 19] (схема 3).

Показано, что в условиях водно-щелочного расщепления хлористый диметилметаллил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммоний также подвергается стивенсовской перегруппировке, конечный продукт - диметил(4-металлил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амин получается лишь с 22% выходом. В случае указанной соли, аналогично соли 4, также имеет место нуклеофильное замещение (17%) и перегруппировка-расщепление (15%) [17]. Выход диметиламинопроизводного дигидрофурана как в случае металлильного, так и аллилильного аналогов, по сравнению с другими аминопроизводными довольно низкий, т. е. метильные заместители у атома азота неблагоприятно действуют на перегруппировку Стивенса.

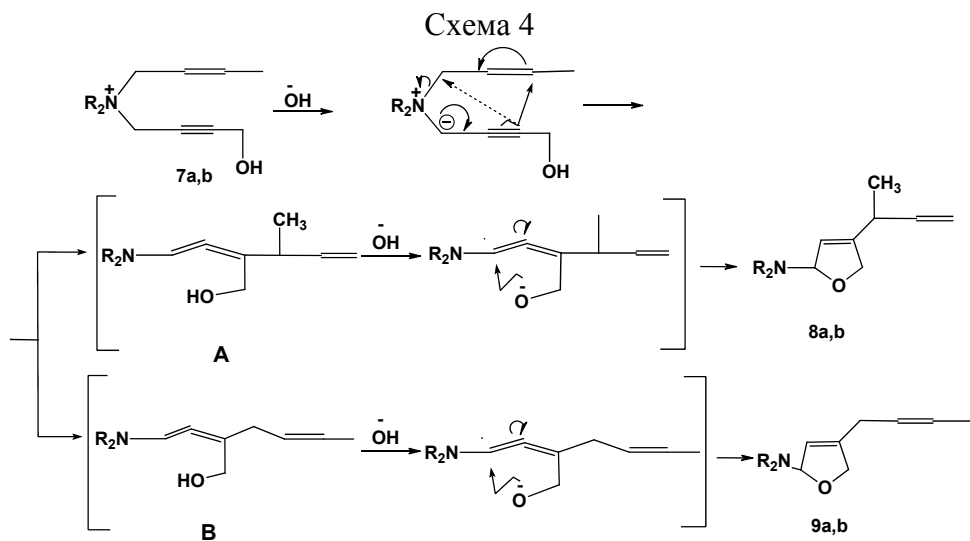
Образование аминов ба-g также включает две стадии: перегруппировку с переносом реакционного центра в принимающей группе и внутримолекулярную циклизацию аминоспиртов с алленовой группировкой через О-алкилирование.

2. Изучение поведения бромидов диалкилкротил-(или -3-фенилаллил)(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония по отношению к щелочам

2.1. Изучение поведения бромидов диалкилкротил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония при водно-щелочном расщеплении

Как в случае аллилильных, так и металлильных солей, строение мигрирующей группы не дает возможности судить по α - или γ -углеродному атому происходит нуклеофильная атака образованного илида.

С целью решения вышеуказанной задачи было изучено поведение дибутилкротил(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония (7а) и (кротил)(4-гидроксibuтин-2-ил)морфолина (7b) в условиях водно-щелочного расщепления. Из структуры солей 7а,b видно, что в зависимости от места атаки илида на кротильную группу, могут образоваться аминоспирты с алленовой группировкой со структурой А или В, или смесь двух изомерных аминоспиртов, внутримолекулярная циклизация которых приводит к дигидрофурановым аминам 8а,b или 9а,b, или к их смеси [18, 19] (схема 3).



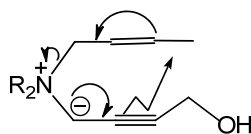
7a, 8a, 9a R=C₄H₉; 7b, 8b, 9b R₂=(-CH₂)₂O(-CH₂)₂

На основании ЯМР ¹H и ¹³C спектральных данных установлено, что в случае солей 7a,b получается смесь стереоизомеров дибутил[4-(1-бутен-3-ил)-2,5-дигидро-2-фурил]амина (8a) и [4-(1-бутен-3-ил)-2,5-дигидро-2-фурил]морфолина (8b) с общими выходами 48% и 38%, соответственно.

По спектральным данным ЯМР ¹H процентное содержание диастереоизомерных аминов в смеси составляет 60:40. Образование последних обусловлено наличием двух асимметричных углеродных атомов в молекулах аминов 8a,b.

Структура аминов 8a,b доказана ИК спектральным методом, а также на основе спектров ЯМР ¹H и ¹³C с применением двумерных протон-углерод коррелированных методов DEPT и HMQC. В частности, в пользу циклической структуры свидетельствует отсутствие в спектре ЯМР ¹H сигнала группы OH и наличие в спектре ЯМР ¹³C двух сигналов CH группы. Так, сигнал в области ~100 м.д. отождествлен с асимметричным атомом углерода группы ОСНН. Наличие второго асимметричного центра в боковой цепи (8a и 8b) приводит к образованию смеси двух диастереоизомеров.

На основании полученных данных установлено, что стивенсовская перегруппировка солей 7a,b протекает как с переносом реакционного центра в принимающей группе, так и с обращением мигрирующей группы по схеме:



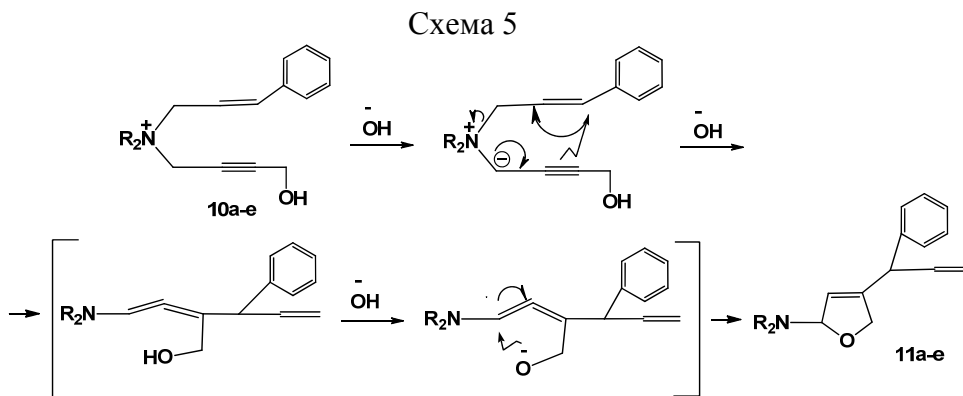
Отметим, что эта разновидность стивенсовской перегруппировки впервые обнаружена нами.

3.2. Изучение поведения бромидов диалкил(3-фенилаллил)(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония:

а) в условиях водно-щелочного расщепления

С целью установления общего характера обнаруженной реакции было изучено поведение бромидов диметил- (10a), диэтил- (10b), дипропил- (10c), дибутил(3-фенилаллил)(4-гидроксibuтин-2-ил)аммония (10d) и (3-фенилаллил)(4-гидроксibuтин-2-ил)морфолина (10e) в присутствии водного раствора KOH или NaOH в условиях стивенсовской перегруппировки [19, 20].

Показано, что соли 10a-e под действием двукратного мольного количества едкого кали или натра в водном растворе при нагревании при 90-92 °С в течение 2 ч также подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра в принимающей группе и обращением мигрирующей группы с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточных аминоспиртов с алленовой группировкой. В результате образуется смесь двух диастереоизомерных аминов с общими выходами: диметил- (11a) 24%, диэтил- (11b) 39%, дипропил- (11c) 34%, дибутил[4-(1-фенилаллил)-2,5-дигидро-2-фурил]амин (11d) 32% и [4-(1-фенилаллил)-2,5-дигидро-2-фурил]морфолин (11e) 35%. Согласно ЯМР ¹H спектральным данным процентное содержание диастереоизомерных аминов в смеси составляет 60:40 (схема 5).



10a, 11a	R=CH ₃	10b, 11b	R=C ₂ H ₅
10c, 11c	R=C ₃ H ₇	10d, 11d	R=C ₄ H ₉
10e, 11e	R=(-CH ₂) ₂ O(-CH ₂) ₂		

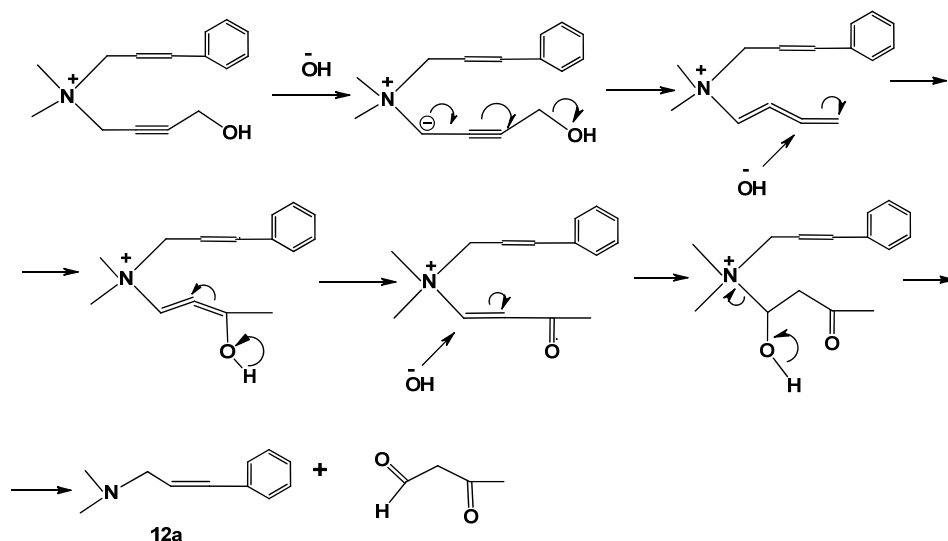
Резюмируя, можно сказать, что обнаруженное явление, включающее стадии одновременного переноса реакционного центра в принимающей группе и обращение мигрирующей группы с последующей внутримолекулярной циклизацией через O-алкилирование аминоспиртов с алленовой группировкой, является домино реакцией и уникальным случаем в области перегруппировки Стивенса и носит общий характер.

b) в условиях перегруппировки Стивенса

В продолжение исследований установлено, что соли 10b-e аналогичным превращениям подвергаются также в условиях стивенсовской перегруппировки, т.е. под действием двукратного мольного количества порошкообразного едкого кали в присутствии нескольких капель метилового спирта, образуя смесь двух диастереоизомерных аминов – 11b, 11c, 11d, 11e с 40, 51, 26, 21% общими выходами, соответственно. По данным спектров ЯМР ^1H процентное содержание диастереоизомерных аминов 11b-e в смеси составляет 60:40 (схема 4).

Исключение составляет диметильный аналог 10a, в случае которого удалось получить продукт нуклеофильного замещения – транс-диметил-(3-фенилаллил)амин (12a) с 37% выходом (схема 6).

Схема 6



Строение аминов 11a-e и 12a подтверждено ИК, а также ЯМР ^1H и ^{13}C спектральными данными с применением двумерных протон-углерод коррелированных методов DEPT и HMQC. В частности, в пользу циклической структуры аминов 11a-e свидетельствует отсутствие в спектре ЯМР ^1H сигнала группы OH и наличие в спектре ЯМР ^{13}C двух сигналов CH

группы. Так, сигнал в области ~ 100 м.д. отождествлен с асимметричным атомом углерода группы OCHN. Наличие второго асимметричного центра в боковой цепи обуславливает образование смеси двух диастереоизомеров. Следует отметить, что как в условиях стивенсовской перегруппировки, так и в случае водно-щелочного расщепления, имеет место также реакция перегруппировки-расщепления (15-17%) [5, 17, 18, 20].

На основании проведенных исследований можно сказать, что независимо от условий осуществления стивенсовской перегруппировки солей, содержащих аллилную или метилаллилную группу наряду с 4-гидроксипутин-2-ильной, перегруппировка сопровождается переносом реакционного центра илида, образующегося в принимающей группе, и нуклеофильной атакой илида по α - или γ -углеродному атому мигрирующей группы, что приводит к образованию замещенных аминоспиртов с алленовой группировкой. Последние, в основном, подвергаются внутримолекулярной циклизации за счет O-алкилирования, образуя диалкил(4-аллил- или -метилаллил)-2,5-дигидро-2-фурил)амины. Однако, по конечным продуктам невозможно судить по какому углеродному атому происходит нуклеофильная атака илида.

Результаты, полученные при изучении поведения бромидов диалкил-кротил(или 3-фенилаллил)(4-гидроксипутин-2-ил)аммония, четко доказали, что стивенсовская перегруппировка осуществляется как с переносом реакционного центра в принимающей группе, так и с обращением мигрирующей группы. В результате внутримолекулярной циклизации промежуточно образовавшихся замещенных аминоспиртов с алленовой группировкой получается смесь двух диастереоизомерных аминов с гидрированным фурановым циклом.

На основании проведенных исследований разработан оригинальный способ получения потенциально биоактивных диалкил(4-аллил- или – метилаллил-2,5-дигидро-2-фурил)-, диастереоизомерных диалкил[4-(1-бутен-3-ил)-2,5-дигидро-2-фурил]- и -[4-(1-фенилаллил)-2,5-дигидро-2-фурил]аминов.

Литература

1. Э. О. Чухаджян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Л. А. Манасян, А.Т. Бабаян. ХГС, 2, 213 (1994).
2. А. Т. Бабаян, Э. О. Чухаджян, Л. А. Манасян, ЖОрХ, 15, 942 (1979).
3. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Ф. С. Киноян, Г. А. Паносян. ХГС, 1, 34, (2004).

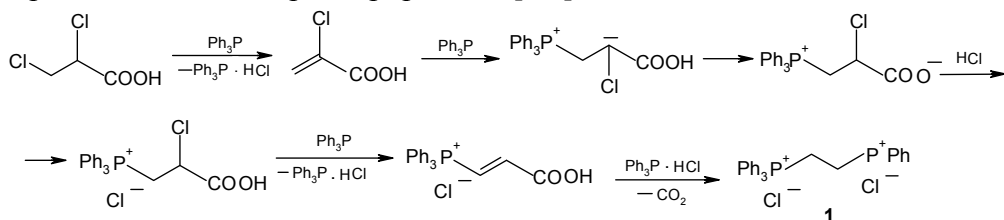
4. А. Р. Геворкян, Э. О. Чухаджян, Эл. О. Чухаджян, Г. А. Паносян. ХГС, 2, 212, (2004).
5. Э. О. Чухаджян, А. С. Gabrielyan, А.Р. Геворкян, Г.А.Паносян, Т. Д. Карапетян. ХГС, 3, с. 354-360 (2009).
6. А. Claesson, С. Sahlberg, К. Luthman, Acta Chem. Scand., Ser. B, 33, 309 (1979).
7. R. Manton, Y. Leroux, H. Normant, C. R. Acad. Sci., Ser. C, 270, 1808 (1970).
8. F. Toda, T. Komoda, K. Akagi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 41, 1493 (1968).
9. R. Gelin, S. Gelin, M. Bertrand, Bull. Soc. Chim. Fr., 720 (1972).
10. S. Hoff, L. Brandsma, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 88, 845 (1969).
11. G. Leandri, H. Monti, M. Bertrand, Tetrahedron, 30, 289 (1974).
12. R. Gelin, M. Albrand, S. Gelin, C. R. Acad. Sci., Ser. C, 269, 241 (1969).
13. R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand, Bull. Soc. Chim. Fr., 1946 (1972).
14. S. Hoff, L. Brandsma, J. F. Arens, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 88, 609 (1969).
15. G. Bandz, Ark. Kemi, 14, 475 (1959).
16. F. Bohlmann, P. Herbst, H. Gleinig, Chem. Ber., 94, 948 (1961).
17. А. С. Gabrielyan. Хим.ж.Арм.,4, с. 678-682, (2013).
18. Э. О. Чухаджян, А.С. Gabrielyan, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Г. А. Паносян. ХГС, 11, с. 1622-1628 (2009),
E. O. Chukhajian, A. S. Gabrielyan, El. O. Chukhajian, K. G. Shakhhatuni, G. A. Panosyan/ Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol. 45, № 11, p. 1302-1307 (2009).
19. E. Chukhajian, A. Gabrielyan, El. Chukhajian. 2-nd International conference on organic chemistry "Advances in heterocyclic Chemistry", Tbilisi, Georgia, sept. 22-27, Geo-Het-2011.
20. Э. О. Чухаджян, А.С. Gabrielyan, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Г. А. Паносян. ХГС, 4, с. 513-520 (2011)

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДИГАЛОГЕН- И β -АРОИЛДИБРОМПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ С ТРИФЕНИЛФОСФИНОМ И N-СОДЕРЖАЩИМИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ

Р.Дж. Хачикян, А.Г. Симонян, Р.С. Манукян, З.Г. Овакимян,
 А.А. Микаелян, Н.В. Товмасын, **М.Г. Инджикян**
 Институт органической химии НТЦ ОФХ АН РА
 e-mail: khachikyanraya@gmail.com

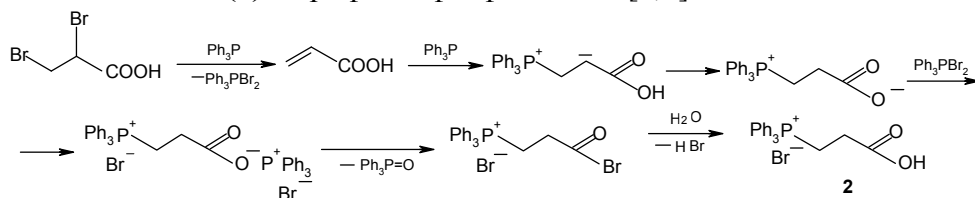
1. О взаимодействии 2,3-дигалогенпропионовых кислот с P- и N-нуклеофилами

Изучены реакции трифенилфосфина с 2,3-дихлор- и 2,3-дибромпропионовыми кислотами. Показано, что 2,3-дихлорпропионовая кислота с трифенилфосфином в ацетонитриле образует 1,2-бис(трифенилфосфонийхлоридо)этан (**1**). Реакция протекает по схеме, первым актом которой является дегидрохлорирование[1,2].



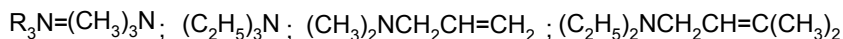
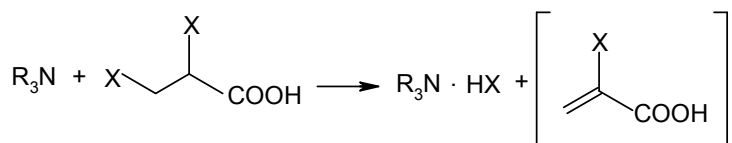
Иная картина наблюдалась при переходе от дихлорпропионовой кислоты к ее диброманалогу. Фосфины, в том числе трифенилфосфин, отличаются высокой бромфильностью и легко отщепляют молекулу брома из вицинальных дибромидов. Наличие электроноакцепторной карбоксильной группы в молекуле 2,3-дибромпропионовой кислоты также способствует этой реакции.

И, действительно, в результате проведенной реакции наблюдалось исключительное образование 3-(трифенилфосфонийбромидо)пропионовой кислоты (**2**) и трифенилфосфиноксида[1,2].

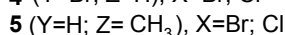
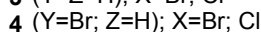
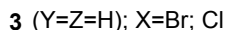
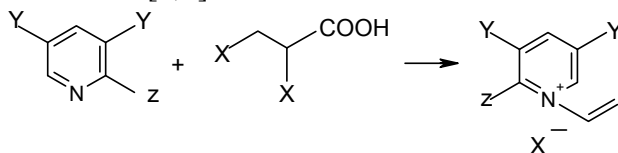


Для сравнения поведения дигалогенпропионовых кислот по отношению к трифенилфосфину и третичным аминам исследованы их реакции с алифатическими третичными аминами и пиридинами. Оказалось,

что вышеуказанные дигалогенпропионовые кислоты с третичными алифатическими аминами образуют продукты дегидрогалогенирования— гидрогалогениды аминов с почти количественными выходами [1].



Взаимодействие пиридина, 3,5-дибромпиридина и 2-метилпиридина с дигалогенпропионовыми кислотами привело к исключительному образованию N-винилпиридиниевых солей с высокими выходами. Предлагаемый метод синтеза N-винилпиридиниевых солей может быть представлен в качестве удачной альтернативы существующим способам получения этих солей [1,3].



3-5

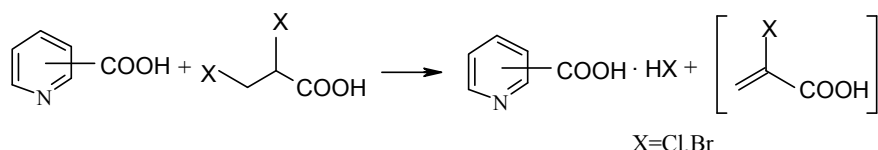
1.1 Взаимодействие производных пиридина, хинолина и родственных соединений с трифенилфосфином

Имея в своем распоряжении эффективный метод синтеза N-винилпиридиниевых солей, интересно было изучить возможности присоединения к этим соединениям нуклеофильных реагентов, поскольку из литературы известно, что триалкилвиниламмониевые соли в отличие от фосфониевых и сульфониевых аналогов, не участвуют в таких реакциях. Инертность виниламмониевых солей объяснялась отсутствием "d-орбитального резонанса" делающего илиды фосфора и серы более стабильными из-за наличия мезо-мерной иленовой формы [4]. Нам впервые удалось осуществить нуклеофильное присоединение к N-винилпиридиниевым солям, что обусловлено, по-видимому, электрооакцепторностью пиридиниевого катиона [3,5,6].

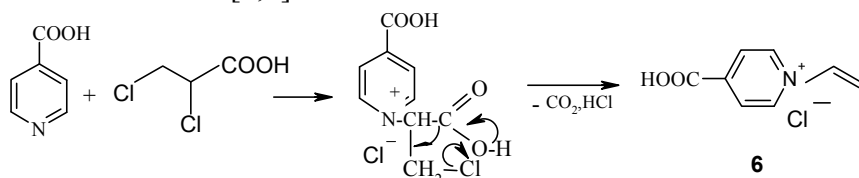
В продолжение исследований в этой области, мы попытались вовлечь в эти реакции N-содержащие гетероароматические соединения,

имеющие в своей структуре пиридиновое кольцо и осуществить взаимодействие полученных соединений с трифенилфосфином [7].

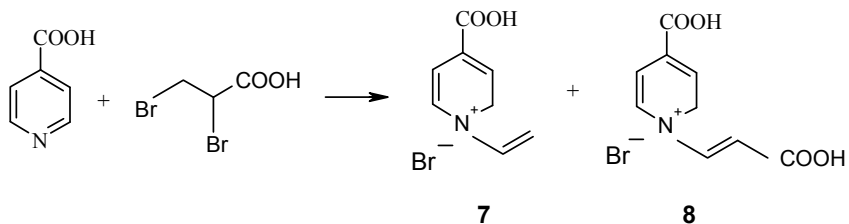
Получить соли N-винилзамещенных никотиновой и пиколиновой кислот не удалось. При взаимодействии этих кислот с 2,3-дихлор- и 2,3-дибромпропионовыми кислотами как в кипящем ацетонитриле, так и в эфире с высокими выходами образуются соответствующие гидрогалогениды.



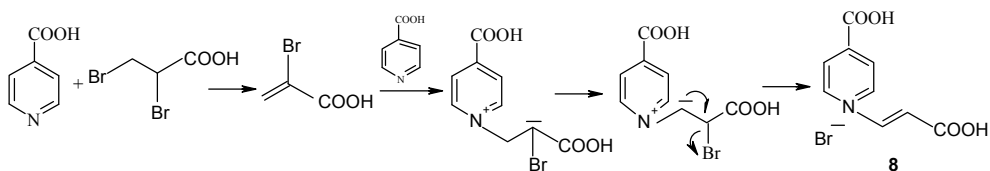
Однако, взаимодействием 2,3-дихлорпропионовой кислоты с изоникотиновой кислотой в кипящем ацетонитриле была получена исключительно соль N-винилзамещенной изоникотиновой кислоты (**6**). Реакция протекает по схеме нуклеофильного замещения, декарбоксилирования и анионизации галогена [1,3].



В случае 2,3-дибромпропионовой кислоты наряду с солью N-винилизоникотиновой кислоты (**7**) в качестве минорного продукта образуется соединение **8** в соотношении 3:1, соответственно.

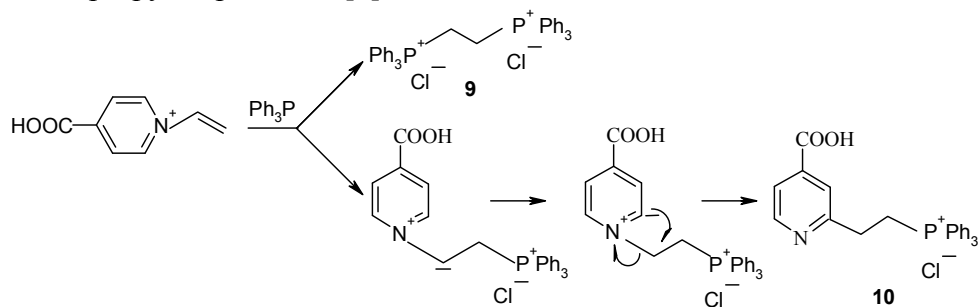


В этом случае реализуются два независимых направления. Образование продукта **8** включает предварительное дегидробромирование с последующим взаимодействием образовавшейся α -бромакриловой кислоты с изоникотиновой кислотой.

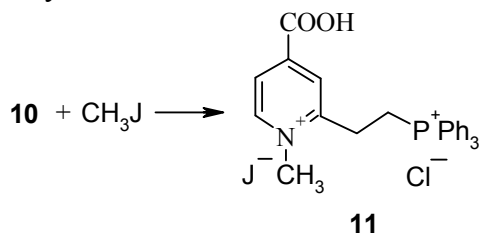


Взаимодействие соли **6** с трифенилфосфином протекает с образованием

1.2-бис-(три-фенилфосфонийхлоридо)этана (**9**) и продукта стивенсовской перегруппировки **10** [3].

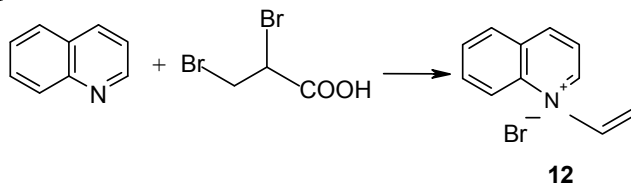


Полученные данные свидетельствуют о том, что и в этом случае большая электроноакцепторность ониевого катиона способствует переанионизации с участием α -водорода пиридиниевого кольца. Строение соединения **10** наряду с данными спектров ЯМР ^1H и ^{31}P , подтверждено йодметилированием полученной соли **10**.



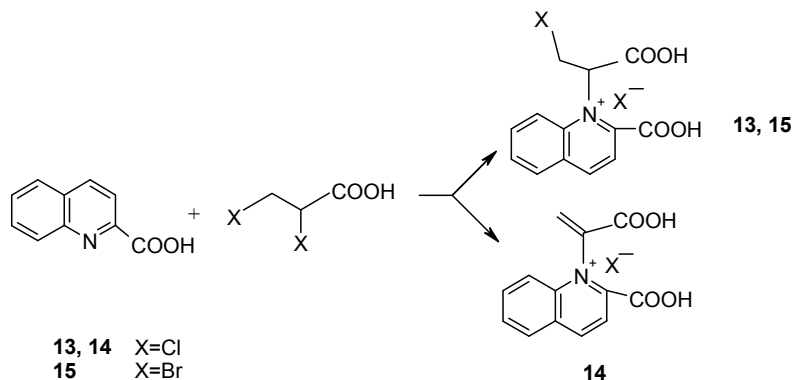
Нам не удалось получить соли N-винилзамещенныххинолина, 8-оксихинолина и цинхониновой кислоты с участием 2,3-дигалогенпропионовых кислот в кипящем ацетонитриле. Продуктами реакции оказались гидрогалогениды исходных хинолинов.

N-Винилхинолиниевую соль (**12**) с небольшим выходом (~15%) удалось получить взаимодействием хинолина с 2,3-дибромпропионовой кислотой в эфире.

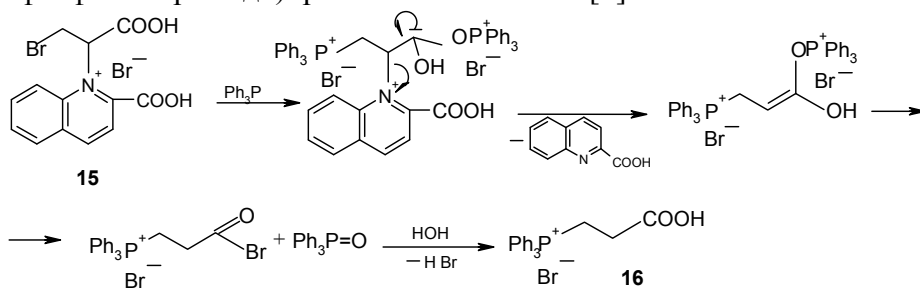


Попытка вовлечь винилхинолиниевую соль (**12**) во взаимодействие с трифенилфосфином не увенчалась успехом. Исходные соединения возвращаются обратно в не-измененном виде. Полученные данные объясняются, по всей вероятности, меньшей электроноакцепторностью хинолина по сравнению с пиридином.

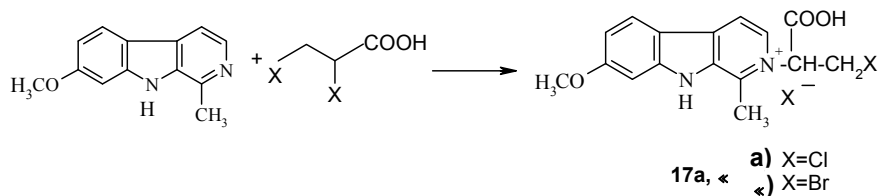
Нами изучено также взаимодействие хинальдиновой кислоты с выше названными кислотами. Кипячением 2,3-дихлорпропионовой кислоты с хинальдиновой кислотой в ацетонитриле была получена смесь хинальдиниевых солей **13** и **14** в соотношении 3:1.



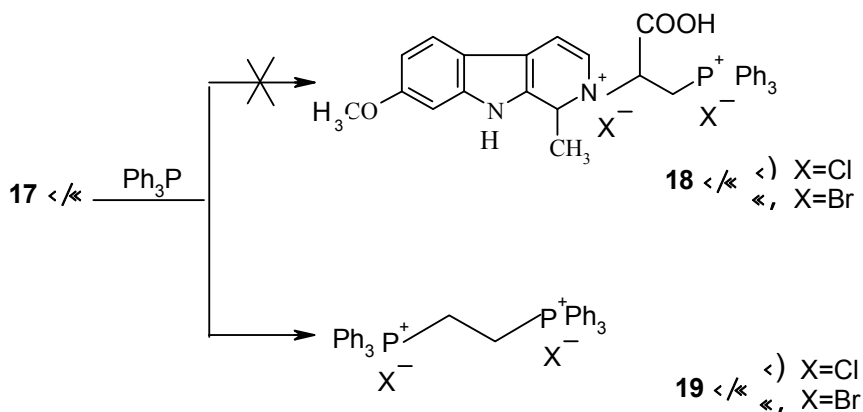
Неожиданные результаты были получены при взаимодействии соли **15** с трифенилфосфином в кипящем ацетонитриле. Вместо продуктов дегидробромирования или нуклеофильного замещения из ацетонитрильного фильтрата высаждением эфиром была получена 3-(трифенилфосфинийбромидо)пропионая кислота (**16**). Реакция протекает, по всей вероятности, через атаку фосфина по кислородному атому с отщеплением хинальдиновой кислоты и последующее нуклеофильное замещение под действием иона брома с образованием бромангидрида 3-(трифенилфосфонийбромидо)пропионой кислоты [8].



В реакцию с 2,3-дигалогенпропионовыми кислотами был введен также индолный алкалоид гармин, имеющий азотсодержащие фрагменты с различной основностью. При взаимодействии гармина с 2,3-дигалогенпропионовыми кислотами в кипящем ацетонитриле получены соответствующие гидрогалогениды гармина, тогда как при длительном кипячении в эфире с хорошими выходами были получены продукты нуклеофильного замещения **17a,б**.



Осуществлены реакции 2-гарминийгалогенидо-3-галоген-пропионовых кислот (**17а,б**) с трифенилфосфином. Теоретически можно было ожидать образования либо смешанных фосфониевоаммониевых солей **18а,б**, либо продуктов их превращений 1,2-бис (трифенилфосфонийгалогенидо)этанов (**19а,б**).

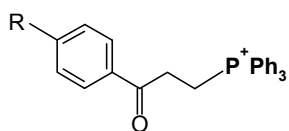


2. О взаимодействии β-ароил-2,3-дибромпропионовых кислот с P- и N-нуклеофилами

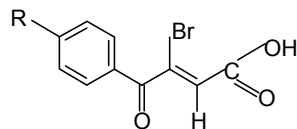
В продолжение исследований по реакциям с 2,3-дигалогенпропионовыми кислотами мы обратились к другим производным этих кислот, а именно, к β-ароил-2,3-дибромпропионовым кислотам, как предшественникам производных β-ароилакриловых кислот.

В ходе изучения реакции β-ароил-2,3-дибромпропионовых кислот с трифенилфосфином установлено, что наличие в молекуле кетонного карбонила не влияет на ход реакции. Реакция начинается с дебромирования, как и в случае 2,3-дибромпропионовой кислоты, приводя к образованию после дальнейших трансформаций трифенилфосфониевых солей с β-ароилэтильной группой **20(а-г)**.

Взаимодействие же та же дибромидов с алифатическими третичными аминами согласно данными ЯМР ¹H, ¹³C, NOESY и HMQC привело к образованию транс-β-ароил-β-бромакриловым кислотам, с высокими выходами **21(а-г)**.



20 $\ast\ast\ast$,



21 $\ast\ast\ast$,

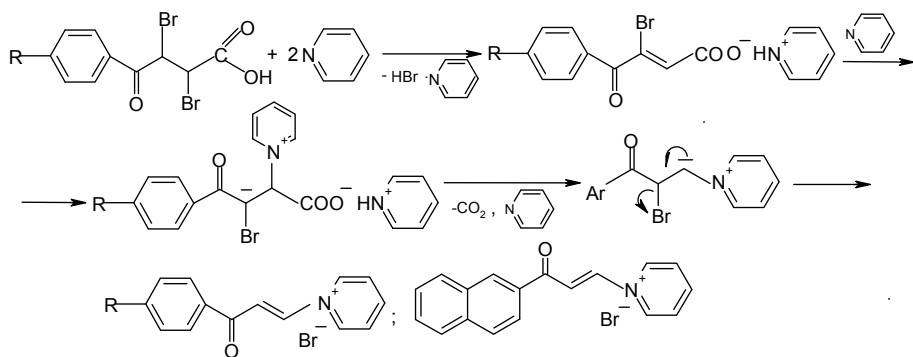
R=H (a); CH₃ $\ast\ast$; Cl \ast ; Br $\ast\ast$,

Несмотря на большое число работ, посвященных электрофильным реакциям производных β -ароилакриловых кислот [9-12], в литературе до последнего времени отсутствовали данные об участии в этих реакциях фосфорных нуклеофилов. Между тем эти исследования кроме несомненного теоретического интереса, могли бы привести к синтезу веществ, обладающих ценными свойствами. Недавно нами осуществлены реакции β -ароилакриловых кислот с диэтилфосфитом и дифенилфосфиноксидом, приведшие к образованию продуктов присоединения с фосфонильной или фосфорильной группой в α -положении к карбоксильной группе. В результате взаимодействия названных кислот с трифенилфосфином в растворе бромистоводородной кислоты образуются трифенил- β -ароилэтилфосфонийбромиды [13-16].

В продолжение этих исследований была поставлена задача ввести в молекулу β -ароилакриловых кислот более электрооакцепторные группы, чем карбоксильная, в частности, получить β -ароилвинил- α -трифенилфосфоний- и 1-(β -ароилвинил)пиридинийбромиды [17].

Немаловажно сравнить поведение находящихся в одной группе фосфора и азота, различающихся строением валентных оболочек.

Нам удалось решить поставленную задачу взаимодействием пиридина с β -ароилдибромпропионовыми кислотами в соотношении 2:1 в кипящем ацетонитриле.



22(a-f)

22fi

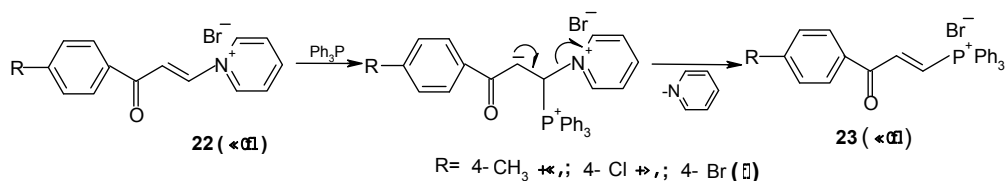
R=H (a); 4-CH₃ $\ast\ast$; 4-Cl \ast ; 4-Br $\ast\ast$,

Реакция протекает, по всей вероятности, через стадии дегидробромирования, солеобразования с последующим присоединением пиридина, декарбоксилирования иминиевой соли под влиянием электрооакцептор-

ной пиридиновой группировки, приведших к 1-(β-ароилвинил)пириди нийбромидам **22(а-д)** с хорошими выходами.

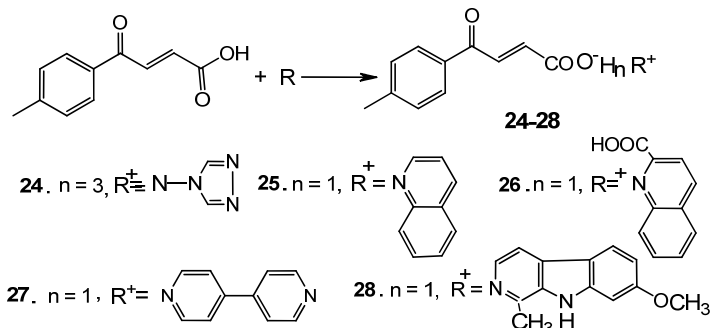
При взаимодействии β-ароилдибромпропионовых кислот с хино- лином, изонико-тиновой, хинальдиновой кислотами и гармином выде- лены только соответствующие гидробромиды.

Взаимодействие полученных 1-(β-ароилвинил)пиридиный бромидов **22(б-г)** с эквимольным количеством трифенилфосфина привело к образованию β-ароилвинил-α-трифенилфосфоний бромидов **23(б-г)** с высокими выходами. Образование этих соединений, вероятно, проходит через стадии нуклеофильного присоединения трифенилфосфина по ви- нильной группе, последующего β-распада и отщепления пиридина. Не исключена возможность нуклеофильного замещения. Предлагаемый нами эффективный метод синтеза β-ароилвинилтрифенилфосфоний- и - пиридиныйбромидов является удобным альтернативным методом для описанных в литературе.



Биологическая активность солей, полученных на основе β-ароилакриловых кислот

Исходя из данных литературных и собственных исследований о высокой биологической активности β-ароилакриловых кислот и их про- изводных, в молекулах которых сохраняется фрагмент –CH=CH–CX=O, ответственный за антибактериальную активность [18-27], изучена био- логическая активность полученных β-ароилвинилфосфоний- и 1-(β-аро- илвинил)пиридиныйбромидов **23(б-г)**, **22(а-д)** [16]. В продолжение поис- ков в области создания сравнительно простых синтетических соедине- ний, имеющих общность с природными антибиотиками, синтезированы также некоторые новые, другие по характеру, соли указанных кислот с различными аминами **24-28**.



Предпочтение отдавалось тем аминам, которые обладают определённой терапевтической активностью, либо входят в структуру эффективных лекарственных веществ.

Антибактериальную активность соединений **22-28** изучали по методике [28] при бактериальной нагрузке 20млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55). Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашках петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ по 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тесткультур в термостате при 37⁰С. Опыты повторялись не менее трех раз. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента-Фишера. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон, с учетом количества активного вещества в таблетках [29] (производство ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов”, Республика Беларусь, г. Борисово).

Результаты и их обсуждение

Исследования антибактериальной активности показали, что все изученные вещества обладают противомикробными свойствами.

Соединения **24-26,28**, содержащие в структуре хинолиниевую, аминотриазоловую и гарминную группы, проявляют высокую активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 25-31мм (табл.) Данные вещества по активности нес-колько превосходят контрольный препарат (d=24-25мм). β-(4-хлорбензоил)винилтрифенилфосфонийбромид **23(в)** проявляет равную с фуразолидоном активность (d=25-26мм). Остальные вещества обладают выраженной активностью (d=15-25мм) и незначительно уступают контрольному препарату.

Таким образом, полученные данные и выявленные некоторые связи между химической структурой и антибактериальной активностью указывают на целесообразность продолжения поиска новых, более эффективных веществ в данном ряду.

Антибактериальная активность соединений 22-28

Диаметр зоны угнетения роста микробов (мм)				
Соединение	Staphylococcus aureus		Sh. Flexneri 6858	E. Coli 0-55
	209 p	1		
22а	23.0±2.0	25.0±1.0	22.3±0.6	19.5±0.5
22б	23.6±1.8	22.0±2.0	20.0±2.0	19.3±0.6
22в	20.0±1.0	22.0±2.0	21.6±0.6	20.0±1.0
22г	17.3±0.6	17.6±0.6	16.0±1.0	14.0±0
22д	24.5±0.5	21.0±1.0	18.0±0	16.0±0
23б	20.6±1.8	20.0±2.0	15.0±0	15.3±0.6
23в	26.0±2.0	26.5±0.5	25.0±1.0	25.3±0.6
23г	17.5±0.5	17.3±0.6	16.0±1.0	14.3±0.6
24	27.5±1.5	31.0±2.0	31.6±1.5	27.3±0.6
25	28.6±1.5	31.0±2.5	31.0±2.0	28.6±1.5
26	27.0±2.0	31.0±2.0	29.6±1.5	26.0±1.0
27	21.0±1.0	25.6±0.6	25.6±1.8	18.0±0
28	28.0±2.0	29.6±1.5	29.0±2.0	30.0±2.5
Фура- золидо н	25.0±1.0	24.0±2.0	24.6±0.6	24.3±0.6

Литература

1. Хачикян Р.Дж., Товмасын Н.В., Инджикян М.Г. ЖОХ, 2005, т.75, вып.12, с.1978-1983.
2. Injikian M.H., Tovmasian N.V., Kachikyan R.J. XIV International Conference on Chemistry of phosphorus compounds, Kazan, Russia, June 27-July 1, 2005, p. 64.
3. Хачикян Р.Дж., Давтян С.Л., Инджикян М.Г. ЖОХ. 2008. т. 78, вып. 7, с.1219-1224.
4. Von Doerind W.E., Schreiber K.C. J. Am. Chem. Soc., 1955, vol. 77, p. 514-520.
5. Инджикян М.Г., Хачикян Р.Дж., Товмасын Н.В., Давтян С.Л. XVIII Менделеевский съезд общей и прикладной химии. Москва, 23-28 сентября, 2007, с. 233.
6. Хачикян Р.Дж., Асатрян Г.В., Симонян А.Г., Инджикян М.Г. Хим. ж. Арм., 2009, т. 62, № 1-2, с. 225-227.

7. Хачикян Р.Дж., Симонян А.Г., Манукян Р.С., Инджикян М.Г. ЖОХ, 2013, т. 83, вып. 7, с. 1107-1112.
8. Хачикян Р.Дж., Товмасян Н.В., Инджикян М.Г. ЖОХ, 2009, т. 79, вып. 4, с. 595-597.
9. Mervel C.S., Qalun A.V. J.Org. Chem. 1955. Vol. 20. P. 587.
10. Bugle R.C., Wheeler D.M.S., Wheeler M.M., Hohman I.R. J. Org. Chem. 1981. Vol. 46, P. 3915.
11. Moreau R.C., Loiseau P. Compt. Rend. Acad. Sc. 1967. Vol. 283. N 13. P. 589.
12. Moreau R., Dumant Q. Compt. Rend. Acad. Sc. 1960. Vol. 250. P. 2383.
13. Хачикян Р.Дж., Котикян С.Ю., Агбальян С.Г. Хим. Ж. Армении. 1999. Том. 52. N 1-2. С. 90.
14. Хачикян Р.Дж., Хачатрян Р.А., Карамян Н.В., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. ХГС. 2004. N4. С. 541.
15. Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Инджикян М.Г. ЖОХ. 2005. т. 75, вып. 12. с. 1984.
16. Хачатрян Р.А., Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Инджикян М.Г. Сборник научных трудов 13-ой Международной конференции по химии соединений фосфора (УССРС-ХІІІ) и 4-ого Международного симпозиума по химии и применению фосфор-, сера-, и кремнийорганических соединений "Петербургские встречи" (YSPM-IV), Санкт-Петербург, 2002, с. 232-233.
17. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г.. ЖОХ, 2014, т.84, вып.3, с.453-456.
18. Qeiger W. B. and Conn J. E., J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, p. 112-116.
19. Qeiger W.B., Arch. Biochem., 1948, 16, p 423-435.
20. Cramer B.J., Schroeder W., Moran W.J. et al., J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1948, 37, p. 439-449.
21. Worrall R. L., Med. World, 1946, p.2.
22. Kichner F. K., Bailey J. H., Cavallito C. J., J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, p. 1210-1213..
23. Semonsky M., Ćerny A., Kakaĉ B. et al., Coll., 1963, 28, p. 3278-3289.
24. Semonsky M., Kucharczyk N., Zikan V. et al., Coll., 1969, 34, p. 3533-3539.
25. Zikan V., Kakaĉ B., Holubec J. et al., Coll., 1976, 41, p. 3113-3118.
26. Bowden K. and Parkin D.C., Chem. Comm., 1968, p. 75-78.

27. Хачикян Р.Дж., Агбалян С.Г., Григорян Г.В. Качан В.И., Черменин А.П. и др. Не подлежит публикации в открытой печати. А.с. 1195602(СССР) (1985).
28. Першин Г.Н., “Методы экспериментальной химиотерапии”, “Медицина”, Москва, 1971, с.507-522.
29. Машковский М.Д., “Лекарственные средства”, “Новая волна”, Москва, 2010, с.851.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПОЛИКОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

С.А. Погосян

*Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
НТЦОФХ НАН РА.*

E-mail: karik-7507@rambler.ru

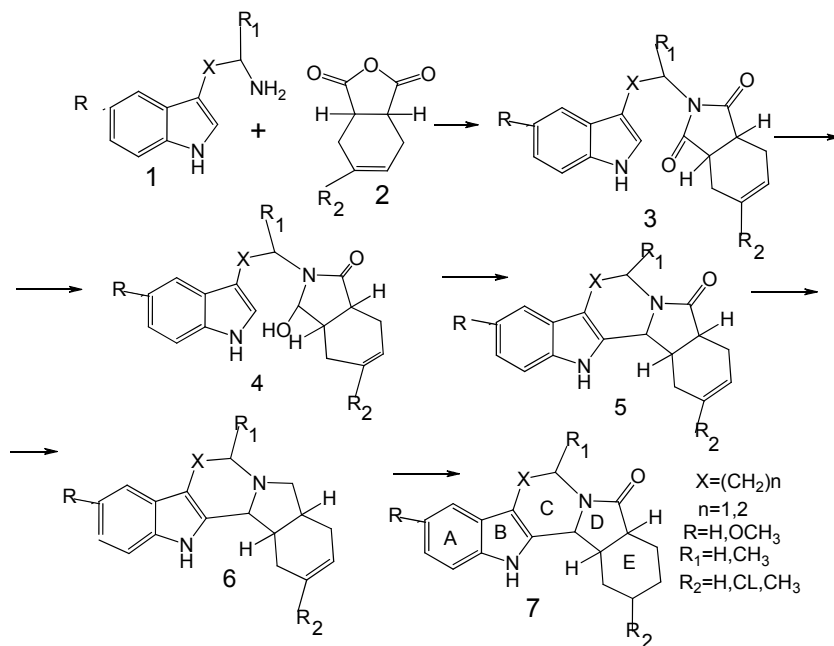
В течение многих десятилетий интерес к химии и фармакологии индола и его производных не ослабевает. В большей степени это вызвано разнообразной биологической активностью многих природных индольных соединений которые играют большую роль в поддержании жизнедеятельности животных и растительных организмов. Производные индола нашли применение в медицинской практике (резерпин, индометацин, индопан, димекарбин и т.д.) [1]. Большинство этих препаратов - лекарственные средства, действующие преимущественно как антидепрессанты, симпатолитики, анальгетики, аксиолитики, гипотензивные вещества и т.д. Фрагмент индола входит также в структуру разнообразных алкалоидов (иохимбин, аймалин, эзерин, винбластин и т.д.) [2-5].

Поэтому было разработано несколько различных путей синтеза конденсированных индольных соединений, каждый из которых пригоден для получения конечных продуктов, имеющих различные структурные особенности (наличие, природа и расположение заместителей, степень ненасыщенности). Эти синтетические пути дополняют друг друга и их совокупность создает возможность получения индольных оснований различного состава и различных степеней замещения и ненасыщенности.

Поскольку в ряду индоло (2, 3-а) хинолидиновых оснований замена шестичленного кольца Д пятичленным существенно не меняет биологические свойства соединений, представлялось интересным выяснить, как отразится аналогичная замена на биологических свойствах пентациклических оснований бензиндолохинолизидинового строения, лежащих в основе йохимбиноидов.

Нами была предпринята работа по синтезу бензиндолоиндолизидинов [6-10]. Вместе с тем было интересно, сохранив общее число атомов углерода и азота циклического скелета йохимбиноидов, расширить кольцо С за счет атома углерода, удаляемого из кольца Д. С этой целью выполнен синтез второй группы оснований, имеющих индолоизоиндолоазепиновое строение [11-12]. В синтезе этих оснований использовались ангидриды орто-цис-дикарбоновых кислот гидроароматического

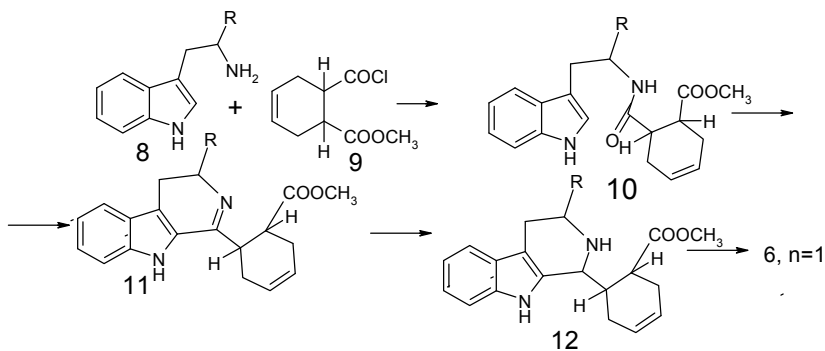
ряда, а вторыми компонентами служили, триптамины и гомотриптамины.



Этим методом были получены пентациклические индольные соединения, имеющие в своей структуре ароматическое кольцо E [13].

Синтезированы также некоторые структурные аналоги йохимбиноидов — бенз(g) индолоиндолизины транс-строения [14].

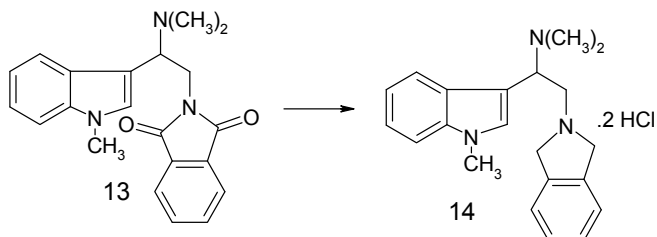
Пентациклические основания получены на основе промежуточных тетрагидро- β -карболинов, содержащих сложноэфирную группу. Из последних получены стереоизомерные бенз(g)индоло(2,3-а)индолизины, отличающиеся конфигурацией атомов водорода в положениях 4a,13c [15,16].



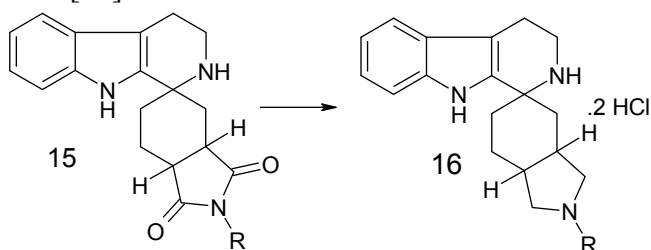
Для получения малотоксичных потенциальных антидепрессивных средств, обладающих способностью избирательного накопления серотонина в мозге, синтезированы гидрохлориды 1-(3,4-диметоксифенил)-2-(2-окси-3-феноксипропил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина

[17].

Предложен новый способ получения N-β,β-(диметиламино-1-метил-индол-3-ил)этилфталимида [18], который является полупродуктом для синтеза соединения с противоалкогольной активностью [19].

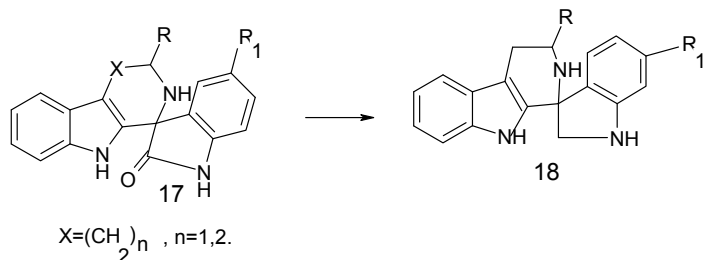


Изобретением является класс химических соединений новой структуры, содержащих новое сочетание известных типов связей между двумя гетероциклическими ядрами – β-карболиновым и 1,3-диоксииндолиновым [21].

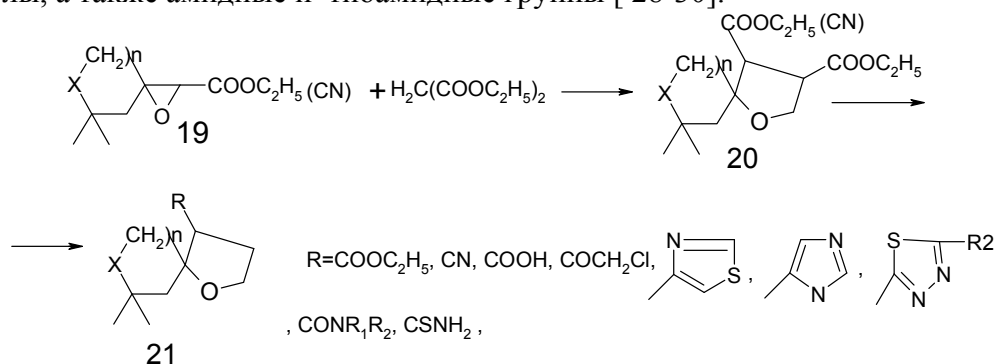


Новое химическое соединение — дигидрохлорид (2-фенил-3a,4,4a,-5,7,7a-гексагидро)изоиндолин-5-спиро-1'-(1,2',3',4'-тетрагидро)-β-карболина [22], обладает подобно индопану, способностью избирательно тормозить дезаминирование серотонина. При этом соединение несколько уступает по токсичности индопану.

Путем конденсации триптаминов и гомотриптаминов с изатинами получены индолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-β-карболины [23] и индолин-3'-спиро-1-(3-метил-1,2,3,4,5,10-гексагидро)индоло(2,3-с)азепины. Гидрохлорид последнего обладает мутагенной активностью [24]. Восстановлением оксогруппы указанных спиро-β-карболинов получены дигидрохлориды, которые проявляют противосудорожную активность [25].

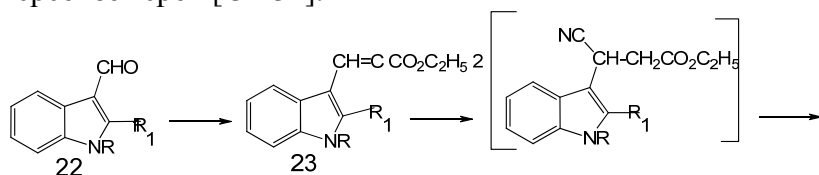


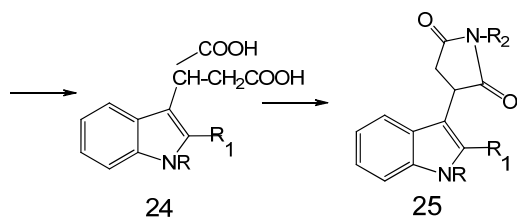
Разработан общий метод синтеза 3,4-диэтоксикарбонилкарбо-(гетеро)циклоспиробутиролактонов взаимодействием сложных эфиров(нитрилов)глицидных кислот с диэтилмалонатом натрия. Установлено, что разрыв оксиранового кольца диэтилмалонатом натрия происходит исключительно за счет α (C-O)-связи и зависит от характера заместителей. Предложен общий метод синтеза 3-этоксикарбонил-4-этоксикарбонил-(циано)карбо(гетеро)циклоспиробутиролактонов [26-28]. Установлено, что деэтокси карбонилирование 3,4-диэтоксикарбонил и 3-этоксикарбонил-4-цианокарбо(гетеро)циклоспиробутиролактонов происходит исключительно с третьего положения лактонового кольца. Разработаны и предложены общие методы синтеза карбо(гетеро)циклоспиробутиролактонов, содержащие тиазольные, имидазольные, триадиазольные циклы, а также амидные и тиаомидные группы [28-30].



Среди синтезированных карбо(гетеро)циклоспиробутиролактонов обнаружены соединения, обладающие противоопухолевыми и психотропными свойствами.

Разработан более доступный метод синтеза исходных N-алкил-индолил-3-янтарных кислот, исключая многостадийные и труднореализуемые способы получения этих соединений. Исходя из продукта конденсации диэтилового эфира малоновой кислоты с N-алкил-индол-3-альдегидами и взаимодействием полученных 2-этоксикарбонил-3-(N-алкилиндолил-3')акриловых кислот с цианистым натрием выделены N-замещенные индолил-3-янтарные кислоты. N-Индолил-3-сукцинимиды получены термической конденсацией янтарных кислот с ароматическими аминами. Сукцинимиды, имеющие в заместителе R орто-метильную или орто-метоксильную группы, образуются в виде двух стереоизомеров [31-34].



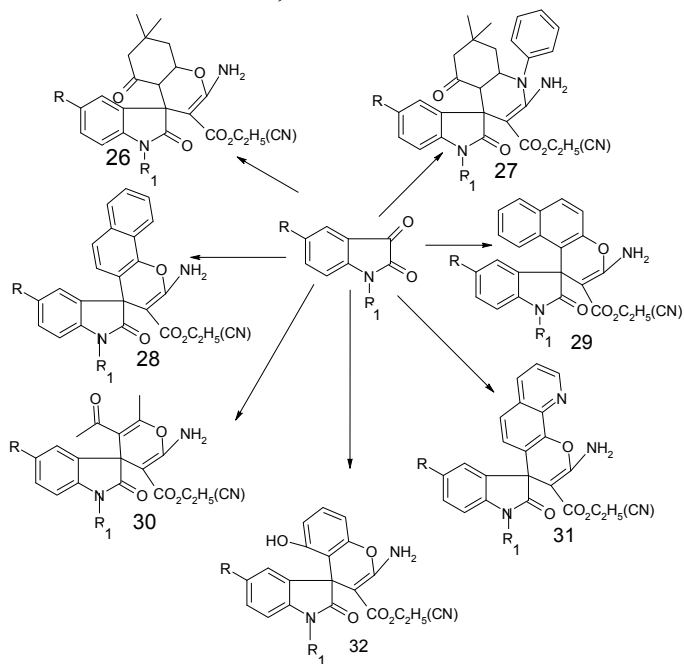


Изучена противоопухолевая, антибактериальная и моноаминоксидазная активность полученных соединений.

Одной из наиболее актуальных задач современной органической химии является создание и изучение новых домино-процессов, которые позволяют получать сложнодоступные гетероорганические соединения минимальным числом стадий и с максимальной экономической эффективностью. Домино-реакцией называется процесс, включающий две или более реакции с образованием связи, протекающие при идентичных условиях, причем каждое последующее превращение осуществляется по функциональным группам, возникшим в результате предшествующих реакций.

Нами разработан препаративный метод синтеза новых спирогетероконденсированных оксоиндолиновых соединений в условиях основного или кислотного катализа.

Трехкомпонентная конденсация изатинов с двумя субстратами, содержащими метиленовую группу, протекает по принципу каскадной циклизации и является региоселективным методом синтеза спироконденсированных оксоиндолинов, а именно оксоиндолинов **26-32** [35].



Для получения производных этих типов соединений требуются N-замещенные изатины различного строения, а также компоненты, содержащие активную метиленовую группу. Мы имеем возможность синтезировать новые спироконденсированные гетероциклы, исключая многостадийные и труднотупные пути получения вышеуказанных соединений. Выходы полученных соединений в отдельных случаях доходят до 95%. Изучена антибактериальная и антимоноаминоксидазная активность полученных соединений. Строение всех синтезированных веществ подтверждено данными ЯМР и ИК-спектров.

Литература

1. М.Д.Машковский, Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010.
2. L.Spigel, *Chim.Zeit*, 1896, v.20, p. 970.
3. P.Karer, H.Salomon, *Helv.Chem.Acta.*, 1926, b. 9, s.1059.
4. J.M.Muller, E.Schlitter, H.I. Bien, *Experientia* 1952, v. 8, p.338.
5. E.Schlittter, H.R.Ulshafer, M.L.Pandow, R.Hunt, L.Drefmem, *Experientia*.1955, v.11, p.64.
6. С.А.Погосян, А.Г.Терзян, О.И.Бакунц, Г.Т.Татевосян, *Арм. хим ж.*, 1973, т. 21 № 2, с. 753.
7. С.А.Погосян, А.Г.Терзян, А.Б.Израелян, Г.Т.Татевосян, *Арм.хим.ж.*, 1974, т. 27, № 7, с. 598.
8. С.А.Погосян, А.Г.Терзян, Г.Т.Татевосян, *Арм.хим. ж.*, 1975, т. 28, № 9, с.705.
9. С.А.Погосян, А.Т.Терзян, Г.Т.Татевосян, *Арм.хим. ж.*, 1977, т. 30, № 7, с. 607.
10. С.А.Погосян, Г.Т.Татевосян, *Арм.хим. ж.*, 1979, т. 32, № 2, с.150.
11. С.А.Погосян, А.Г.Терзян, С.Р.Овакимян, Г.Т. Татевосян, *Арм. хим. ж.*, 1975, т. 28, № 4, с.345.
12. С.А. Погосян, А.Г.Терзян, Г.Т.Татевосян, Д.З.Партев, Э.В.Власенко, *Арм.хим.ж.*, 1978, т 31, № 4, с.260.
13. С.А.Погосян, А.Г.Терзян, Г.Т.Татевосян, *Арм.хим.ж.*, 1977, т.30, № 7, с.607.
14. С.А.Погосян, Л.Л.Оганесян, Д.З.Партев, *Арм.хим.ж.*, 1982, т.35, № 3, с.177.
15. С.А.Погосян, А.С.Мелик-Оганджян, Э.В.Казарян, *Арм. хим. ж.*, 1984, т. 37, № 7, с. 453.
16. С.А.Погосян, Л.Л.Оганисян, Э.М.Арзанунц, И.С.Саркисян, *Арм. хим. ж.*, 1984, т. 37, № 8, с. 498.
17. С.А.Погосян, А.С.Мелик-Оганджян, Э.М.Арзанунц, Р.С.Сукасян, И.С.Саркисян, *Авт. Свид. СССР*, № 133455604 (1986).

- 18 С.А.Погосян, Л.А.Матевосян, Г.Л.Папаян, Авт.свид.СССР № 111452, (1982)
- 19.С.А.Погосян, Л.А.Матевосян, Г.Л.Папаян, Э.Ф.Лаврецкая, М.М. Борисов, Т.П.Муфазалов, Авт.свид. СССР,№ 1066156 (1983) .
20. А.Погосян, Л.А.Матевосян, Э.М.Арзанунц, Р.С.Сукасян,Авт.свид. СССР, № 1274268 (1985).
21. А.Погосян, Л.А.Матевосян,Авт.свид.СССР, № 1269473 (1985).
22. А.Погосян. Л.А.Матевосян,Э.М.Арзанунц,Р.С.Сукасян,Автр. Свид. СССР,№ 1274268 (1985).
- 23 С.А.Погосян, Н.П.Григорян, Автр. Свид. СССР № 15528867(1988).
24. С,А.Погосян, Н.П.Григорян, Г.М.Пароникян ,Т.П.Саркисян, Автр. Свид. № 1640977 (1989).
- 25 С.А.Погосян, Г.Н.Григорян, Автр. Свид. № 1527866 (1988).
- 26.А.Куроян, С.А.Погосян, Н.П.Григорян, М.С.Алексян, А.А.Карапетян, С.В.Линдеман, Ю.Г.Стручков, ХГС, 1991, т.28, № 1,с.28.
27. Р,А.Куроян, С.А.Погосян, Н.П.Григорян, ХГС, 1991, № 8 , с.1027.
28. Р.А.Куроян, С.А.Погосян, Н.П.Григорян, Арм.Хим.ж.,1991, т.44, № 3, с.158.
29. Р,А.Куроян, С.А.Погосян, Н.П.Григорян, Арм.Хим.ж.,1991, т.44, № 6, с.364.
30. Р,А, Куроян , С.А.Погосян, Н.П.Григорян, С.С.Василян, Арм. Хим. ж., 1993, т.46, ,№ 3- 4, с.203,
- 31.С А.Погосян, А.И.Маркосян, Г.А.Паносян ,Р.С.Сукасян, Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, , № 3-4, с. 425.
- 32.С. А.Погосян, Хим.ж.Армении, 2012, т . 65, ,№ 1, с. 77.
34. С.А.Погосян,А.И.Маркосян,Дж.А.Авакимян,Г.М.Степанян, Хим. ж. Армении, 2012. 65. №3 с.335.
35. С.А.Погосян, Хим.ж.Армении, 2013, т, 66 , № 1, с. 118.
36. С.А.Погосян,II Научная конференция Армянского хим. общества, Ереван, 2010, с. 151.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПИРИМИДИНОВ И ПОЛИКОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

А. А. Арутюнян¹, Г. А. Паносян², М. В. Галстян¹, Р. В.
Пароникян¹, Г. М. Степанян¹, Р. С. Сукасян¹, А. С. Григорян¹

¹*Институт тонкой органической химии НТЦОФХ НАН РА*

²*Центр исследования строения молекул НТЦОФХ НАН РА*

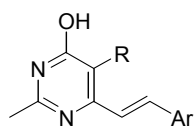
email: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Среди многочисленных азотсодержащих гетероциклических систем производные пиримидина и пурины наиболее распространены в природе, являясь абсолютно необходимыми компонентами всех живых организмов в качестве оснований нуклеиновых кислот, коферментов, витаминов, медиаторов внутриклеточного сигнала, накопителей и переносчиков высокоэнергетических фосфатов и др. [1-3].

В связи с этим многочисленные синтетические пиримидины и конденсированные пиримидины, представляющие структурные аналоги природных пиримидинов с широким спектром биологической активности, продолжают рассматриваться как важнейший скаффолд в поиске соединений медико-фармацевтического применения [4,5]. Вместе с тем, в последние годы наблюдается растущий интерес к синтезу и изучению новых поликонденсированных азагетероциклических систем, которые благодаря планарному гетероциклическому фрагменту способны интеркалировать между смежными парами оснований в ДНК, нарушая функционирование последней и являясь, таким образом, ДНК-нацеленными молекулами [6,7]. В этом плане весьма актуальным представляется разработка синтеза малоизученных тетра-, пента-, гексациклических полиазагетероциклических систем, сочетающих в молекуле структурные фрагменты различных фармакофоров: пиримидина, пиридина, хинолина, бензимидазола (изостера пурина) и изучение их некоторых биологических свойств. В настоящем обзоре обобщены исследования последних лет по синтезу и установлению строения, а также биологическому изучению новых пиримидинов и ди-, три-, тетра-, пента-, гексациклических азагетероциклических систем.

1. Синтезы замещенных пиримидинов

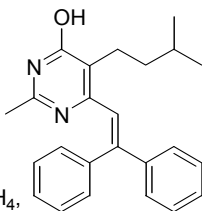
Учитывая высокую антиэстрогенную и противоопухолевую активность ди- и триарилзамещенных этиленов [8], нами синтезированы пиримидиновые аналоги – изостеры – стильбена и трифенилэтилена с общей формулой 1-4 [9,10].



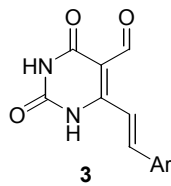
1

1: Ar = 4'-Br-C₆H₄, 4'-NMe₂-C₆H₄,
2'-F-C₆H₄, 4'-NO₂-C₆H₄,
2'-OH-C₁₀H₆

R = (CH₂)₂CH₃, (CH₂)₃CH₃, (CH₂)₄CH₃,
CH₂C(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂,
CH₂Ph, CH₂-2'-Cl-C₆H₄, CH₂-2',4'-C₆H₃,
CH₂-2',5'-C₆H₃, CH₂COOEt,
CH₂CH₂COOiBu

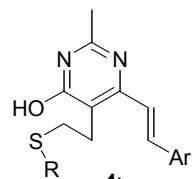


2



3

3: Ar = C₆H₅,
2'-OH-C₆H₄,
2'-F-C₆H₄,
4'-NO₂-C₆H₄,
2-furyl,
4-pyridyl

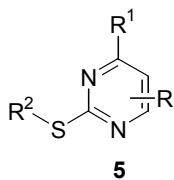


4;

4: Ar = 4'-Br-C₆H₄,
4'-NO₂-C₆H₄,
R = (CH₂)₂CH₃,
(CH₂)₃CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂,
(CH₂)₄CH₃,
CH₂CH₂CH(CH₃)₂,

Некоторые синтезированные соединения **1** в дозе 30мг/кг угнетали рост саркомы 45 крыс на 30 - 49 %.

Учитывая антиметаболитные свойства серосодержащих пиримидинов [11,12], нами синтезированы 2,4,5(6)-три- и 2,4,5,6-тетразамещенные тиопиримидины **5-8** - новые аналоги противоопухолевого соединения "Bayer DG-428" и изучены их антибактериальные свойства [13]. Два ряда синтезированных пиримидинов **5** содержат метильную группу в положении 5 пиримидинового кольца (тиминовое положение) и в изомерном положении 6.



5

R = 5-CH₃, 6-CH₃

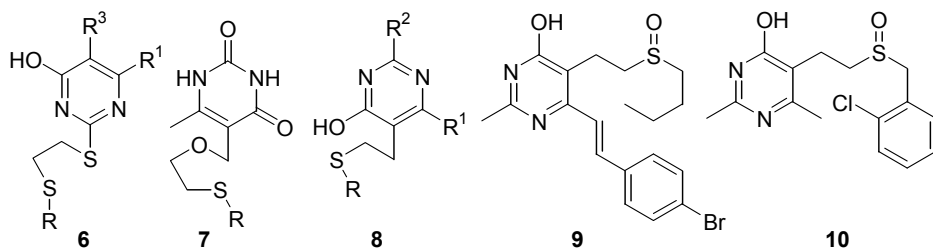
R¹ = NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, NHC(CH₃)₃, NHC₆H₅

NH(4'-CH₃-C₆H₄), NH(4'-OCH₃-C₆H₄), NH(3',5'-(CH₃)₂-C₆H₃),

R² = (CH₂)₃(4'-NO₂-C₆H₄), CH₂(3'-NO₂-4'-OCH₃-C₆H₃), CH₂(4'-F-C₆H₄),
CH₂(3'-NO₂-4'-NHCH₃-C₆H₃)

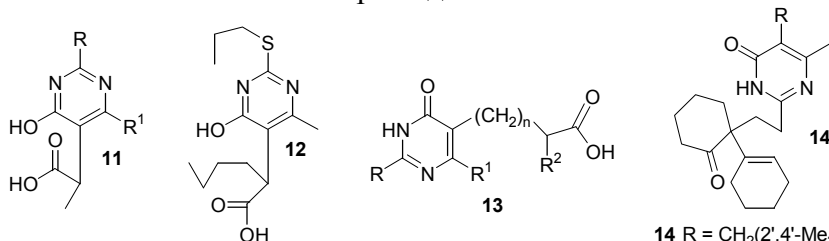
Пиримидины **5** оказывают лишь слабое антибактериальное действие в отношении штаммов бактерий *St.aureus* и *E.coli*.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство синтетических серосодержащих пиримидинов содержат атом серы, связанный непосредственно с пиримидиновым кольцом, в то время как пиримидины с атомом серы, не связанным с кольцом, крайне немногочисленны и представляют определенный скрининговый интерес. В этой связи нами синтезированы ранее неизвестные пиримидины, замещенные по положениям 2 и 5 кольца (2-алкилсульфанил)этильными группами (соединения **6-8**) и реакционноспособными 5-(2-алкилсульфинил)этильными группами (соединения **9,10**) [14-17], имеющими некоторую аналогию с аминным компонентом природного антибиотика спарсомоцина [18].



6-8 R, R³ = Alk, Alkenyl, Aralkyl, R¹ = OH, CH₃; R² = SH, SR, NH₂, CH₃, Ph, CH₂Ph

Скаффолды пиримидинов **6-10** с экзоциклическими (2-алкилсульфанил)этильными группами, а также 2,4,5,6-тетразамещенные пиридинил-5-алканкарбоновые кислоты **11-13** и пиридин **14** со спироциклическим кетоном в положении 2 кольца могут рассматриваться как простейшие ациклические аналоги С-нуклеозидов и интересны в качестве антиметаболитов пиридинового обмена.



11: R = CH₃, CH₂C₆H₅; R¹ = CH₃, OH, CH=CH(4-Br-C₆H₄)

13 R = R¹ = CH₃, R² = H, n = 1 (a); R = CH₃, R¹ = CH=CH-(4-NO₂-C₆H₄), R² = H, n = 1 (b);

R = C₆H₅, R¹ = CH₃, R² = H, n = 1 (c); R = C₆H₅, R¹ = R² = CH₃, n = 1 (d)

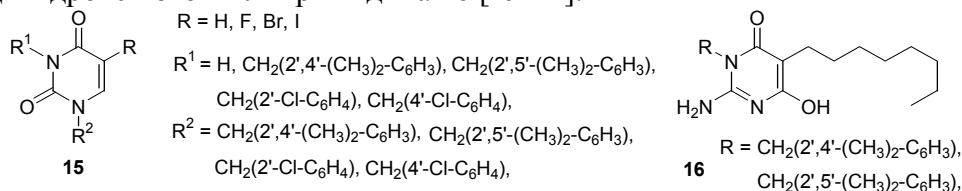
R = C₆H₅, R¹ = OH, R² = CH₃, n = 1 (e); R = C₆H₅, R¹ = CH₃, R² = H, n = 0 (f); R = C₆H₅, R¹ = OH, R² = H, n = 2 (g);

R = OH (h), SH (i), NH₂(j), S(CH₂)₃CH₃ (k); SCH₂C₆H₅ (l); SCH₂(2',4'-(CH₃)₂C₆H₃)(m)

SCH₂(2'-Cl-C₆H₄) (n). **13 h-n:** R¹ = CH₃, OH, R² = H, CH₃, n = 0-2.

14 R = CH₂(2',4'-Me₂-C₆H₃), CH₃

К антиметаболитам можно отнести также синтезированные нами N-моно и N,N'-бисалкилированные урацилы и 5-фтор-, бром- и иод-урацилы **15**, а также N-алкилированные производные 2-амино-4,6-дигидрокси-5-октилпиридина **16** [19-21].



R = H, F, Br, I

R¹ = H, CH₂(2',4'-(CH₃)₂-C₆H₃), CH₂(2',5'-(CH₃)₂-C₆H₃),

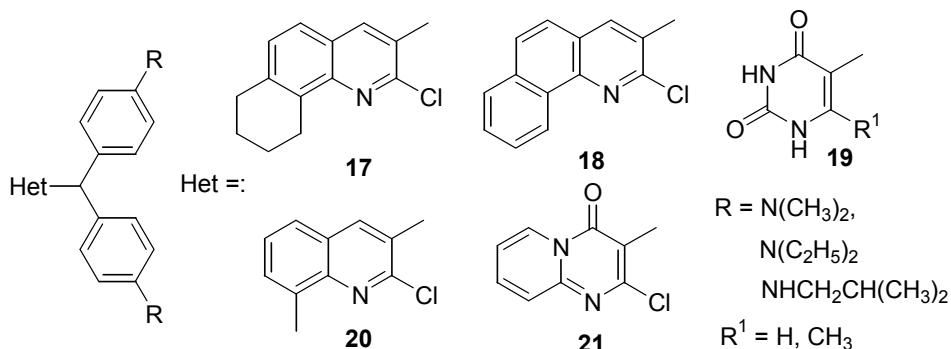
CH₂(2'-Cl-C₆H₄), CH₂(4'-Cl-C₆H₄),

R² = CH₂(2',4'-(CH₃)₂-C₆H₃), CH₂(2',5'-(CH₃)₂-C₆H₃),

CH₂(2'-Cl-C₆H₄), CH₂(4'-Cl-C₆H₄),

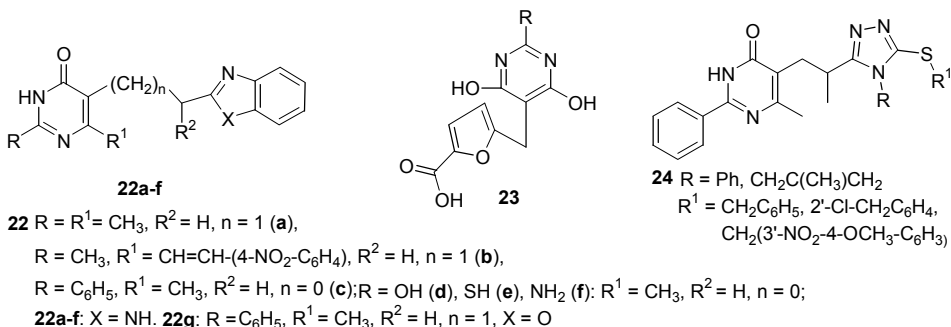
R = CH₂(2',4'-(CH₃)₂-C₆H₃), CH₂(2',5'-(CH₃)₂-C₆H₃),

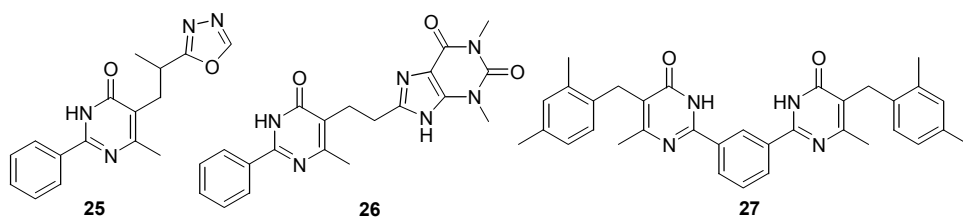
Учитывая широту биологических эффектов триарилметанов, мы синтезировали их гетероциклические изостеры – диарилгетерилметаны **17-21** [22,23].



Отдельные соединения этой серии проявили слабую активность в отношении штаммов либо грамположительных, либо грамотрицательных бактерий, производное урацила **19** – в отношении обоих типов штаммов, а оба производных 6-метилурацила (N,N-диметил- и N,N-диэтилпроизводные) ингибировали рост саркомы 37 мышей на 30-40 %. Некоторые соединения урацила и 6-метилурацила в данном ряду обнаружили способность ингибировать MAO бычьего мозга в дозе 1мкмоль/мл (20-47%).

Интересным направлением в целенаправленном поиске биологически активных соединений является синтез так называемых молекул-гибридов, то есть химических соединений, объединяющих в одной молекуле различные гетероциклические фармакофоры [24,25]. Упомянутая концепция, опирающаяся на данные по предварительному докированию *in silico*, оказалась весьма полезной в современном дизайне противоопухолевых, антибактериальных и ряда других препаратов на основе, в частности, гибридов пиримидинов с разными гетероциклическими системами: бензотиазолами, бензимидазолами, хромоном, индолом. С этой целью нами синтезированы гибриды пиримидинов с бензимидазолом, фураном, 1,2,4-триазолом, 1,3,4-оксадиазолом, пурином **22-26** и 1,3-бис(замещенный пиримидин-2-ил)бензол **27** [26].





2. Синтезы конденсированных азагетероциклов

А. Синтезы би- и трициклических конденсированных пиридинонов

Используя открытую Чичибабиним реакцию взаимодействия 2-аминопиридина с малоновым эфиром с образованием 2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидина-4-она, нагреванием различных 2-аминогетероциклов (2-пиридинамин, 1,3-тиазол-2-амин, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин, 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин) с замещенными малоновыми эфирами без растворителя нами синтезированы новые производные гетероциклических систем **28-31a-j** [27]:



28: 3-R-2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. R = Alk, Ar, CH₂CH₂SAIk

29: 6-R-7-гидрокси-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. R = Alk, Ar

30: 6-R-7-гидрокси-2-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. R = Alk, Ar

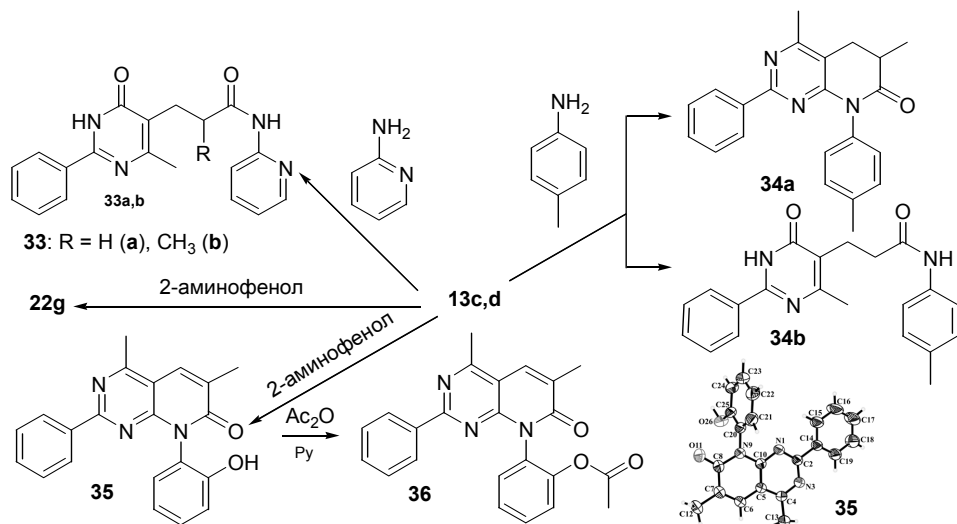
31: 3-R-2-гидрокси-8-метокси-4Н-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. R = H (a), (CH₂)₇CH₃ (b), (CH₂)₉CH₃ (c), CH₂C₆H₅ (d), CH₂(4'-OCH₃-C₆H₄) (e), CH₂(4'-OC₂H₅-C₆H₄) (f) CH₂CH₂S-iBu (g),

31 a-g: R¹ = OH. **31h:** R = CHO, R¹ = Cl, **31i:** R = CH₂C₆H₅, **31j:** R = CH₂(4'-OC₂H₅-C₆H₄), **31i,j:** R¹ = OCH₃

32: R = H, CH₃ (RS). R¹ = H, 2'-CH₃, 4'-CH₃, 4'-OCH₃, 4'-COOC₂H₅

Надо отметить, что в единичных работах по синтезу 2,4-(оксо, гидрокси)замещенных производных гетероциклической системы бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидина [28-30], авторы не приводят доказательств строения соединений как 2-гидрокси-4-оксо изомеров. С целью доказательства строения гетероцикла **31** нами по реакции Вильсмайера синтезировано 2-хлор-3-формилпроизводное **31h**, строение которого доказано рентгеноструктурным анализом (РСА), а также 2-метокси-4-оксопроизводные **31i,j**, строение которых подтверждено спектрами NOESY. Изучение МАО-ингибирующей активности гетероциклов **28,31** показало, что некоторые соединения проявляют упомянутую активность, особенно выраженную в ряду 3-замещенного 2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она **28**. Соединения **28-31** проявляют также слабывраженные антибактериальные свойства в отношении штаммов

некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Нами синтезирован также ряд изомерных замещенных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов **32** термической циклизацией 3-[4-метил-6-(4-ариламино)-2-фенилпиримидин-5-ил]пропановых- и 2-метилпропановых кислот **13** в ПФК. Кроме того, нами изучена возможность синтеза целевых замещенных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов **32** конденсацией замещенных 2-фенилпиримидин-5-ил пропановых кислот **13c,d** с различными аминами в ПФК, результаты которой представлены на схеме:

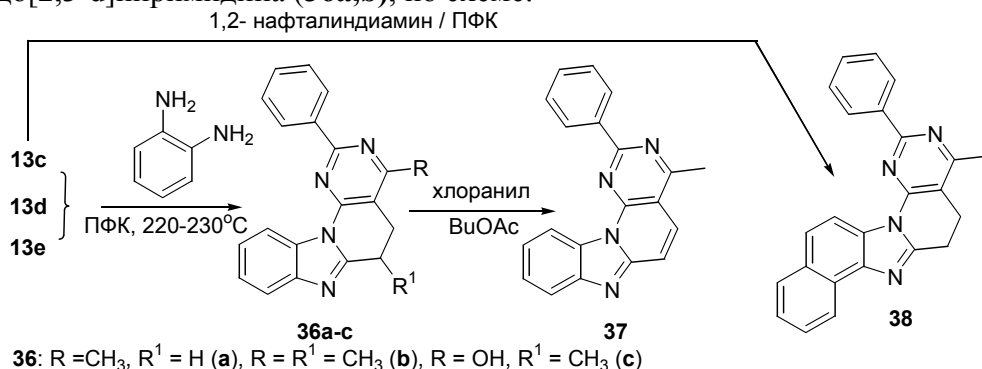


Конденсация кислот **13c,d** с различными аминами в ПФК протекает по-разному в зависимости от основности амина. Конденсация относительно слабого 2-пиридинамина (рК_а 6,86) с обеими кислотами протекает только до образования пиридин-2-амидов **33a,b**. В случае 4-метиланилина (рК_а 8,83) образуется соответствующий амид **34b** и производное 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина **34a**. Наконец, взаимодействие кислот **13c,d** с 2-аминофенолом (рК_а 9,7) приводит к производному пиримидин-бензоксазола **22g**, а также к замещенному пиридо[2,3-d]пиримидина **35**, который ацелирован до О-ацетильного производного **36**. Таким образом, в последнем случае реакция протекает через стадии конденсации, гетероциклизации и дегидрирования. Строение пиримидина **35** подтверждено данными ЯМР NOESY и РСА.

Б. Синтез тетра-гексациклических гетероциклов

В результате исследований по синтезу замещенных пиримидин-5-илпропановых кислот нами осуществлено взаимодействие 2-фенил-6-

метил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-ил пропановой- (**13c**), 2-метилпропановой (**13d**) и 4-гидрокси-2-метилпропановой (**13e**) кислот с офенилендиамином в ПФК и установлено, что, вместо ожидаемых продуктов конденсации, неожиданно образуются производные тетрациклической гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**36a,b**), по схеме:



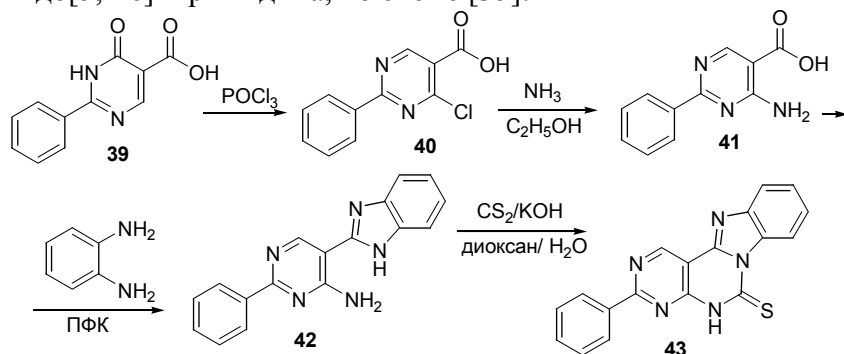
В аналогичных условиях 2-(4-метил-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)уксусная (**13f**) и 4-(4-гидрокси-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидро-5-пиримидинил)бутановая (**13g**) кислоты образуют исключительно производные бензимидазола, что свидетельствует в пользу легкого замыкания шестичленных циклов по сравнению с пяти- и семичленными [31,32]. 5,6-Дигидросоединение **36a** дегидрированием хлоранилом в бутилацетате превращен в полностью ароматический гетероцикл **37**.

По-видимому, в данном случае имеет место тандемная реакция конденсации и гетероциклизации, когда образовавшееся на первой стадии производное бензимидазола далее циклизуется путем нуклеофильного замещения 4-гидроксильной группы пиримидинового кольца. Нами установлено, что такой ход реакции направляется фенильной группой в положении 2 пиримидинового кольца. Введение в это положение других групп: метильной, оксо, тиоксо и аминогрупп (кислоты **13a,h-j**) останавливает реакцию на стадии образования пиримидинилбензимидазолов **22a,d-f**, в то время как присутствие 2-метильной группы в остатке пропановой кислоты (**13d**), а также замена 6-CH₃-группы пиримидинового кольца на гидроксильную (**13e**) не препятствует такому ходу реакции.

Необходимо особо отметить, что обнаруженная реакция гетероциклизации по механизму прямого нуклеофильного замещения гидроксильной группы пиримидинового кольца аминными нуклеофилами – крайне редкая в химии пиримидина, поскольку аминирование таутомерных пиримидинов обычно осуществляется через получаемые предварительно галогено- или алкилсульфанилпроизводные [33]. Решающее влияние на ее протекание, по-видимому, оказывают действующие в

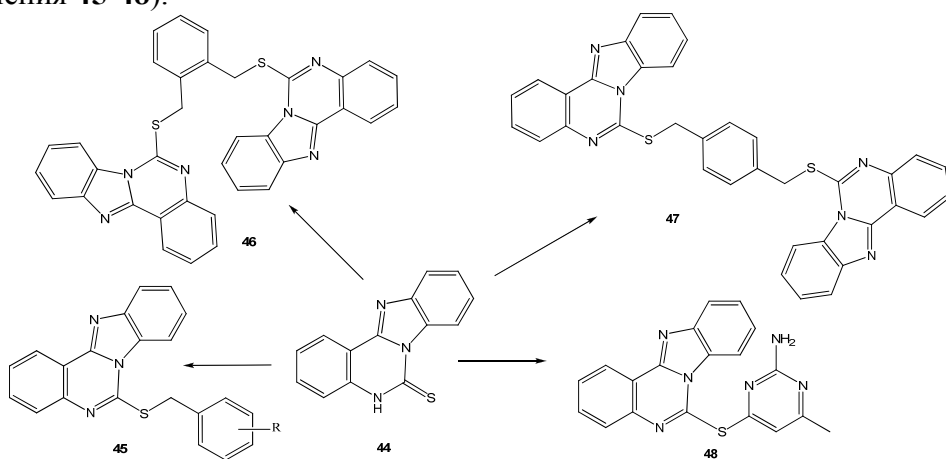
одном направлении –I и –E-эффекты фенильной группы [34] в положении 2-пиримидина, понижающие электронную плотность кольца и делающие возможным прямую нуклеофильную атаку на гидроксил. Такие заместители в положении 2 пиримидина как OH, SH и NH₂-групп, проявляющие противоположные –I и +M-эффекты, как и CH₃-группа с +I эффектом оказывают недостаточно электрооттягивающий (дезактивирующий) эффект, препятствуя вышеописанной реакции. Вместе с тем 2-метилзамещенный пиримидинбензимидазол **22a** гладко вступает в реакцию конденсации с 4-NO₂-бензальдегидом за счет 6-метильной группы с образованием 6-стирилпроизводного **22b**, что подтверждает необходимость дополнительного дезактивирования π-дефицитного пиримидинового кольца для реализации обнаруженной реакции. Описанная реакция применима к конденсации кислоты **13c** с 1,2-нафталиндиамином в ПФК и приводит к 4-метил-2-фенил-5,6-дигидропроизводному новой пентациклической гетероциклической системы нафто[1'',2''':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **38**. В данном случае реакция гетероциклизации может привести к двум гетероциклическим системам в зависимости от того, какая из аминогрупп вступит в реакцию нуклеофильного замещения гидроксильной группы кольца пиримидина. Предварительный анализ молекулярных моделей (программный продукт Cambridge Soft Corporation Chem. 3D. 5.0) выявил неблагоприятные стерические взаимодействия, обусловленные перекрыванием ван-дерваальсовых радиусов в одном из изомеров и значительно менее существенное аналогичное перекрывание в изомере **38**, строение которого однозначно доказано спектром ЯМР 2D NOESY и РСА [32].

В рамках исследований по поиску новых эффективных фармакофоров в ряду конденсированных азиноазолов, нами разработан синтез производного новой гетероциклической системы бензимидазо[1,2-с]-пиримидо[5,4-е]пиримидина, по схеме [35]:



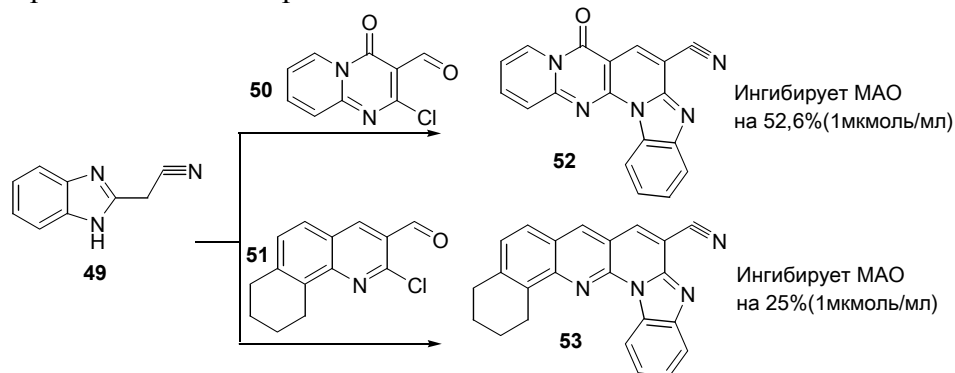
Синтез производного новой гетероциклической системы осуществлен на основе классического подхода, разработанного при получении

нии производных бензимидазо[1,2-с]-хиназолина исходя из антраиловой кислоты и о-фенилендиамин [36]. Последовательными превращениями исходную замещенную пиримидин-5-илкарбовоную кислоту **39** переводят в 4-хлор-, 4-аминопиримидины **40,41** и далее, в пиримидинобензимидазол **42**, который взаимодействием с CS₂ / KOH в системе диоксан-вода превращен в гетероцикл **43** с невысоким выходом на последней стадии. Синтезированная гетероциклическая система **43** является изостером гетероциклической системы бензимидазо[1,2-с]хиназолина **44**, у некоторых производных которой через 95 лет после ее первого получения были обнаружены выраженные противоопухолевые свойства [37,38]. В связи с этим нами синтезированы новые производные 5,6-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолин-6-тиона **44** (соединения **45-48**).



Отдельные соединения этого ряда ингибируют MAO в дозе 1 мкмоль/мл на 12-60%.

Как известно, 2-(цианметил)бензимидазол **49**, проявляя свойства C,N-нуклеофила, вступает в конденсацию с гетероциклическими о-хлоральдегидами с образованием полициклических соединений.



Используя упомянутую реакцию, кипячением нитрила **49** с 2-хлор-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегидом **50** и 2-хлор-7,8,9,10-тетрагидробензо[*h*]хинолин-3-карбальдегидом **51** в ДМФА нами синтезированы и испытаны в качестве ингибиторов МАО производные двух но-вых гетероциклических систем, а именно 8-оксо-8Н-бензо[4',5']имидазо[1',2':1,6]-пиридо[2,3-*d*]пиридо[1,2-а]пиримидин-6-карбонитрил **52** и 1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]нафто[2,1-*g*][1,8]нафтиридин-9-карбонитрил **53** [39]:

Таким образом, в результате исследований, проведенных в последние годы, нами синтезированы новые оригинальные скаффолды полизамещенных пиримидинов, новые производные би-, три- и тетрациклических гетероциклических систем, а также новые тетра-, пента- и гексациклические полизагетероциклические системы. Изучены некоторые биологические свойства синтезированных соединений.

Литература

1. Dudhe R., Sharma P. K., Verma P., Chaudhary A. // J. Adv. Sci. Res. 2(3), 10-17 (2011).
2. Selvam T. P., James C. R., Dniandev P. V., Valzita S. K. // Res. Pharmacy 2(4), 1-9 (2012).
3. Arikatt S. D., Boldwin M. V., Joseph J., Chandran M., Bhat A. R., Krishnakumar K. // Int. J. Org. Bioorg. Chem. 4(1), 1-5 (2014).
4. Dinakaran V. S., Bomma B., Srivansan K. K. // Der Pharma Chemica 4(1), 255-265 (2012).
5. Dongre R. S., Bhat A. R., Meshram J. S. // Am. J. Pharmatech. Res. 4(1), 138-155 (2014).
6. Saini M. S., Kumar A., Dwivedi J., Singh R. // Int. J. Pharm. Sci. Res. 4(3), 66-77 (2013).
7. Kadam N. V. // IJPI's J. Drug Chemistry 3(12), 12-31 (2013).
8. Weinstein I. B. // Cancer Res. 48(15), 4135 (1988).
9. Галстян А. М., Арутюнян А. А., Тер-Погосян З. П., Бадеян В. В. В сб.: Современные аспекты онкологии. Материалы конференции, посвященной 60-летию Национального Центра Онкологии, Ереван, 2006, с.89.
10. Арутюнян А. А., Саакян А. Г., Мамян С. С., Мелик-Оганджян Р. Г. // Хим. ж. Армении 61(1), 104 (2008).
11. Mahmoud M. R., El-Ziaty A. K., Ismail M. F., Shiba S. A. // Eur. J. Chem. 2(3), 37 (2011).
12. Maddila S., Jonnalagadda S. B. // Arch. Pharm. 345(2), 163 (2012).
13. Арутюнян А. А. // Хим. ж. Армении 65(3), 317 (2012).

14. Галстян А. М., Арутюнян А. А., Алексанян К. А., Бадеян В. В. В сб.: Современные аспекты онкологии. Материалы конференции, посвященной 60-летию Национального Центра Онкологии, Ереван, 2006, с. 88.
15. Арутюнян А. А. // Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО “Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики”. Аннотации докладов. Ереван, 2007, с. 64.
16. Арутюнян А. А., Буниатян Ж. М., Бадеян В. В. //V-Съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Республика Узбекистан, Ташкент, 2008, с. 529.
17. Арутюнян А. А. // ЖОрХ 49(12), 1773 (2013).
18. Арутюнян А. А. // Хим. ж. Армении 65(4), 474 (2012).
19. Арутюнян А. А. // Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО “Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики”. Аннотации докладов. Ереван, 2007, с. 64-65.
20. Арутюнян А. А., Бадеян В. В., Хачатрян В. Э. // V-Съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Республика Узбекистан, Ташкент, 2008, с. 530.
21. Арутюнян А. А., Мамян С. С., Степанян Г. М., Пароникян Р. В. // Хим. фарм. ж., 47(6), 19 (2013)
22. Narutyunyan A. // GeoHet-2011. 2-nd International Conference on Organic Chemistry. “Advances in Hetrocyclic Chemistry”. Book of Abstracts”. Tbilisi, Georgia, 2011, p. 95.
23. Арутюнян А. А. // ЖОрХ 50(1), 66 (2014).
24. Meunier B. // Acc. Chem. Res. 41(1), 69-77 (2008).
25. Singh P., Kaur M., Holzer W. // Eur. J. Med. Chem. 45, 4968-4982 (2010).
26. Арутюнян А. А. // Хим. ж. Армении 67(4), 411-417 (2014).
27. Арутюнян А. А., Хачатрян В. Э. // Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО “Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики”. Аннотации докладов. Ереван, 2007, с. 65-66.
28. Ziegler E., Nolken E. *Monatsh. Chem.* 92, 1184 (1961).
29. Glennon R. A., Gaines J. J., Rogers M. E. *J. Med. Chem.* 24(6), 766 (1981).
30. Donati C., Janowski W. K., Prager R. H. *Aust. J. Chem.* 42, 2161(1989).
31. Арутюнян А. А. // Хим. ж. Армении 65(2), 257 (2012).
32. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. // Хим.ж.Армении 67(2-3), 214 (2014).

33. Brown D. J., Evans R. F., Cowden W. B., Fenn M. D. // The Pyrimidines. Int. Publ. NY, 1994.
34. Матъе Ж., Панико Р. // Курс теоретических основ органической химии .М., Мир, 1975, 139.
35. Арутюнян А. А. // ЖОрХ 50(1), 100 (2014).
36. Von Niementowski S. // Ber. 32, 1456-1493 (1899).
37. Perron D., Conlon D., Bousquet P. F., Robinson S. P. // J. Het. Chem. 34, 807-812 (1997).
38. Ляхова Е. А., Гусева Ю. А., Ляхов С. А., Андронати С. А. // Ж. Орг. Фарм. Химии 8, 2(30), 3- 24 (2010).
39. Арутюнян А. А. // ЖОрХ 50(1), 152 (2014).

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА БАЗЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ - 55 ЛЕТ ПОИСКА, ДЕРЗАНИЙ И УСПЕХОВ

М.А.Ирадян, Н.С.Ирадян, Г.М.Степанян

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

НТЦОФХ АН РА

E-mail: nanraifok54@mail.ru

В начале 70-ых годов при лаборатории № 2 ИТОХ сформировалась группа, которая начала заниматься изысканием противоопухолевых препаратов на базе производных имидазола. В те времена при лечении опухолевых заболеваний применялись препараты алкилирующего профиля с бис(2-хлорэтил)амино-, этиленимино-, диметилтриазено-, метансульфо-, гидроксиламиногруппами. Зачастую алкилирующие агенты комбинировались с антиметаболитами, антибиотиками, противоопухолевыми препаратами гормонального, растительного и синтетического происхождения. Благодаря успехам химиотерапии стало возможным излечение больных с лимфомой Беркита, хорионэпителиомой, болезнью Ходжкина, герминогенными заболеваниями яичников, саркомой Капоши, раком молочной и предстательной желез, некоторыми острыми формами лейкозов и лимфосарком.

Научно-экспериментальная работа группы была направлена на поиск противоопухолевых средств среди производных имидазола, содержащих в структуре алкилирующие, в частности, бис (2-хлорэтил)-амино- или триазеногруппы.

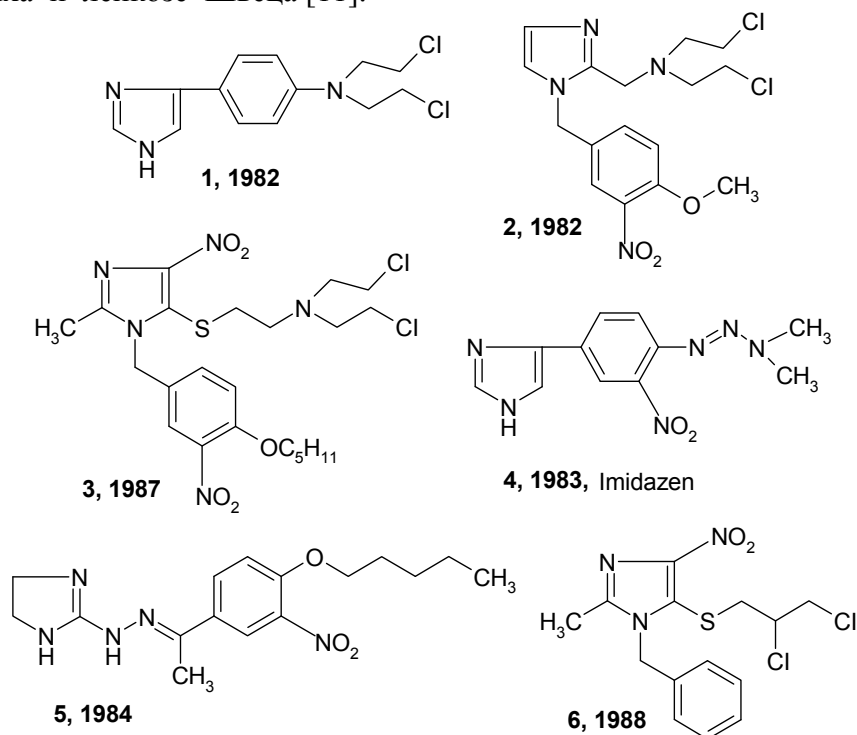
В результате исследований в этом направлении в 80-ых годах были синтезированы соединения, по активности близкие (1,2) [1,2] или превосходящие (соединения 3,4) [3,4] известные препараты сарколизин и дакарбазин.

Подробно был изучен имидазен-4-[(3,3-диметилтриазено-1)-3-нитрофенил]имидазол (4). Исследования показали, что имидазен имеет преимущества перед американским препаратом дакарбазином в активности, устойчивости, способе введения (можно применять в виде таблеток) и представляет интерес для онкологической практики. Разработан лабораторный регламент, исследована его хроническая токсичность [5-8].

В ряду активных соединений можно отметить 2-имидазолинил-2-гидразон 4-амилокси-3-нитроацетофенона (соединение 5). Гидразон мало токсичен и по спектру противоопухолевого действия на экспериментальных штаммах превосходит 5-фторурацил [9,10].

Обнаружена активность 2,3-дихлорпропил-1-тиоимидазола (6). В те-

рапевтических дозах (150-200 мг/кг) соединение тормозило рост сарком 45, 37, 180, карциносаркомы Уокера, лимфосаркомы Плисса в пределах 50-60%, но оказалось неактивным на асцитной карциноме Эрлиха и лейкозе Швеца [11].



Широкий спектр фармакологического действия имидазо[2,1-*b*]тиазолов привлекает внимание и делает их интересным объектом для биологических исследований. Среди производных имидазотиазолов есть соединения с антидепрессивными, противовоспалительными, антибактериальными, анальгетическими, противоопухолевыми свойствами, действующие на сердечнососудистую и иммунную системы организма.

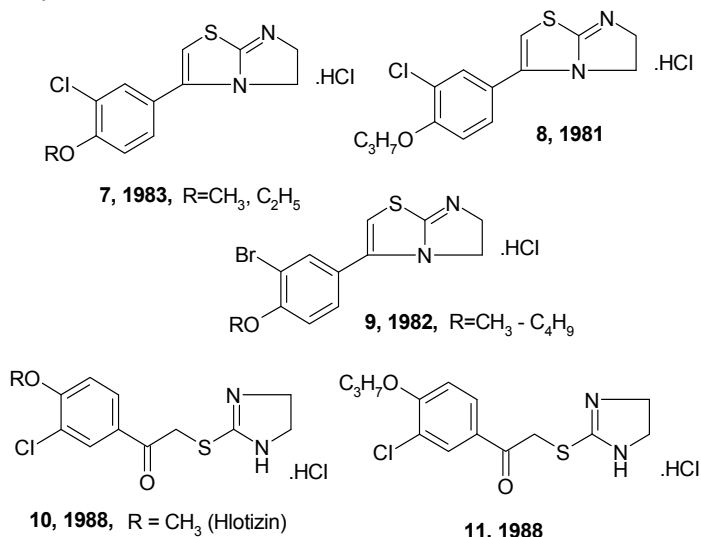
Нами проведен небольшой поиск среди производных имидазо[2,1-*b*]тиазола.

Были синтезированы и изучены биологические свойства 3-фенил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолов и исходных фенацилтиоимидазолинов с заместителями в бензольном кольце. Эти исследования дали следующие результаты. Гидрохлориды 3-[4-метокси(этокс)-3-хлорфенил]-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолов (**7**) обладали антидепрессивным и стимулирующим действием на центральную нервную систему. Подобно имипрамину, соединения **7** предупреждали эффекты резерпина и потенцировали гипотермическое действие DL-Дофа.

По скорости наступления эффектов и продолжительности их сохра-

нения они превосходили имипрамин [12].

Высокую мутагенную активность обнаружили гидрохлориды 3-(4-алкокси-3-хлор(бром)фенил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолов (**8,9**). Например, соединения **8** и **9** ($R = C_2H_5$) на лизиновом локусе актиномицетов превосходили по активности этиленимин в 14-15, а нитрозометилмочевину - в 8-9 раз [13,14]. Однако, несмотря на сильное мутагенное действие при исследовании противоопухолевых свойств **8,9** оказались неактивными.



Были обнаружены выраженные противовоспалительные и анальгетические свойства у гидрохлоридов 4-алкокси-3-хлорфенацилтиоимидазолинов (**10**). Соединения **10** подавляли экссудативный перитонит, пролиферативное воспаление, карагениновый и нистатиновый отеки лапки крысы и обладали болеутоляющим действием. Более подробно изучено метоксипроизводное **10** - хлотизин ($R = CH_3$). Высокая активность хлотизина на этих тестах даёт возможность предложить его в качестве противовоспалительного средства анальгетического действия [15]. Составлен лабораторный регламент его синтеза.

Гидрохлорид 4-пропокси-3-хлорфенацилтиоимидазолина (**11**) – малотоксичен, превосходит индопан по длительности действия и обладает также противовоспалительными и анальгетическими свойствами [16].

80-годы - золотое десятилетие в наших исследованиях!

С конца XX и начала XXI столетия появились новые подходы в лечении опухолевых заболеваний. В результате исследований на молекулярном и генетическом уровнях был создан новый класс так называемых таргетных препаратов, целенаправленно действующих на рецепторы ферментов ароматазы, тирозинкиназы, фарнезилтрансферазы и некоторых гормонов. В отличие от цитостатиков, обладающих выражен-

ной токсичностью, таргетные препараты блокируют сигналы от онкогенных рецепторов ферментов к опухолевым клеткам, вызывая их гибель, практически не оказывая повреждающего действия на нормальные органы и ткани. Они могут использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными методами лечения опухолей - химио- и радиотерапией.

Нужно отметить, что множество соединений проходят клинические испытания в моно- и комбинированной терапии с цитостатиками и другими противоопухолевыми препаратами. Ниже приведены таргетные препараты, содержащие в структуре имидазол, хинолин, фуран, 1,2,4-триазол, другие гетероциклы, а также бензольные кольца с различными заместителями. Показана их селективная активность в отношении онкогенных рецепторов ферментов ароматазы, тирозинкиназы и возможность их применения при лечении различных опухолевых заболеваний.

Нутлин-3 (**12**) является антагонистом MDM2 рецепторов киназы и применяется при лечении миелоидной лейкемии, болезни Ходжкина, нейробластомы, эффективен в комбинированной терапии с доксорубицином и бортезомибом, при лимфобластном лейкозе [17-19].

Зарнестра (**13**, R-115777) предотвращает активацию онкогенов Ras и применяется при лечении некоторых форм злокачественной лейкемии [20,21]. Зарнестра оказалась эффективной в предклинике рака молочной железы [22].

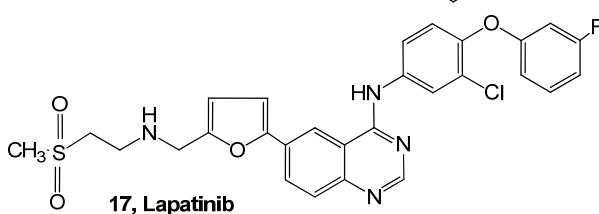
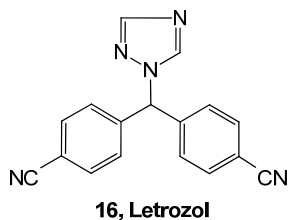
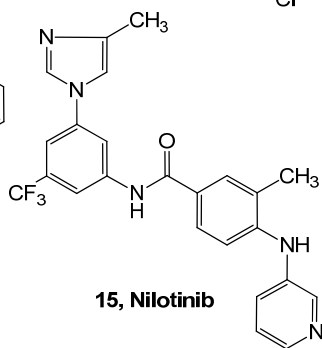
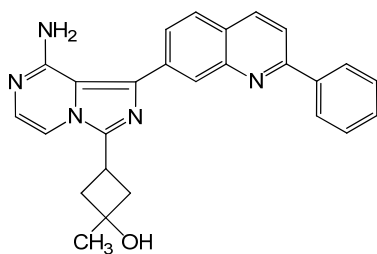
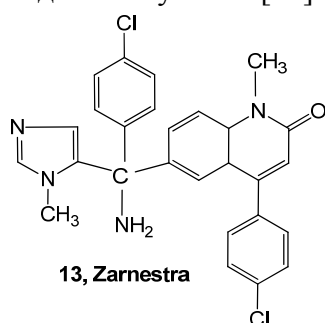
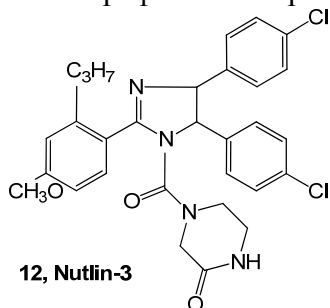
Линситиниб (**14**, OSI-906) - мощный, селективный ингибитор ISF-1R рецепторов киназы, ответственных за рост и распространение таких опухолей как рак коры надпочечников, яичников, немелкоклеточного рака легкого, саркомы Евинга. В настоящее время линситиниб находится на стадии клинического исследования [23,24].

Нилотиниб (**15**), известный как AMN 107, является ингибитором BCR-ABL и семейства онкогенных рецепторов киназы: KIT, LCK, ERNA3, ERNA8, PDGFRB, DDR1, DDR2, MAPK11, утвержден (2007 г) в США для лечения филадельфийской хромосомы (Ph +) - формы хронического миелолейкоза [25,26]. В клинических испытаниях нилотиниб оказался эффективным на онкобольных, резистентных к иматинибу [27], исследуется возможность его применения при болезни Альцгеймера и Паркинсона.

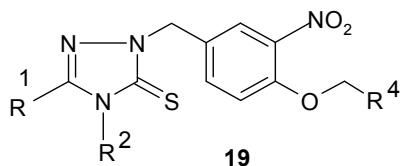
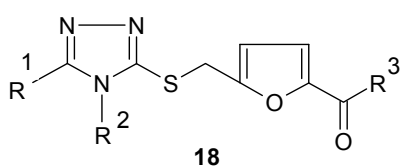
Летрозол (**16**, фемара) - блокатор ароматазы, применяется при метастазирующем раке молочной железы, преимущественно у женщин в постменопаузе, при резистентности к терапии антиэстрогенами и неэффективности тамоксифена [28,29].

Лапатиниб (**17**, тайкерб) вошел в клиническую практику как новый двойной, ингибитор HER-2 (ErbB1, ErbB2) рецепторов киназы. Соглас-

но результатам исследований лапатиниб эффективен в моно- и комбинированной терапии (в сочетании с капецитабином) при метастазирующем раке молочной железы [30], при лечении рака желудка [31], в комбинации с сорафенибом при солидных опухолях [32].

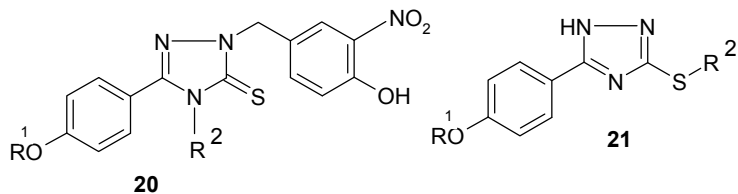


Анализируя современное состояние химиотерапии опухолевых заболеваний [33,34] было решено направить поиск новых противоопухолевых препаратов в область соединений с общими формулами **18,19**, где R^1 может быть алкил, арил, гетерил; $R^2 = H$, амино, аллил, арил; $R^3 = CH_3O$, OH , NH_2 или замещенная аминогруппа, $R^4 =$ арил, гетерил.



Ранее нами были получены экспериментальные данные о том, что 1,2,4-триа-зол-3-тиолы, содержащие заместитель в 4-ом положении,

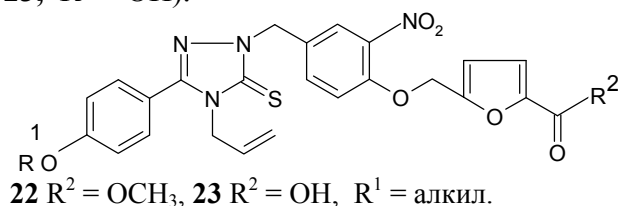
реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в тионной таутомерной форме с образованием N-замещенных производных (соединения **20**). Структуры соединений **20** подтверждены данными РСА, ЯМР ^1H и масс-спектров [35].



20 $R^1 = \text{CH}_3 - \text{C}_3\text{H}_7$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5$.
21 $R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$. $R^2 =$ замещенный бензил, эфир 5-метил-фуран-2-карбоновой кислоты.

При отсутствии заместителя в 4-ом положении, взаимодействие 1,2,4-триазол-3-тиолов с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом, с другими бензилхлоридами или эфирами 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты приводит к S-замещенным производным (соединения **21**) [36-38]. Методом РСА доказано, что осцилирующий атом водорода в соединениях **21** локализован только у N1 атома [36].

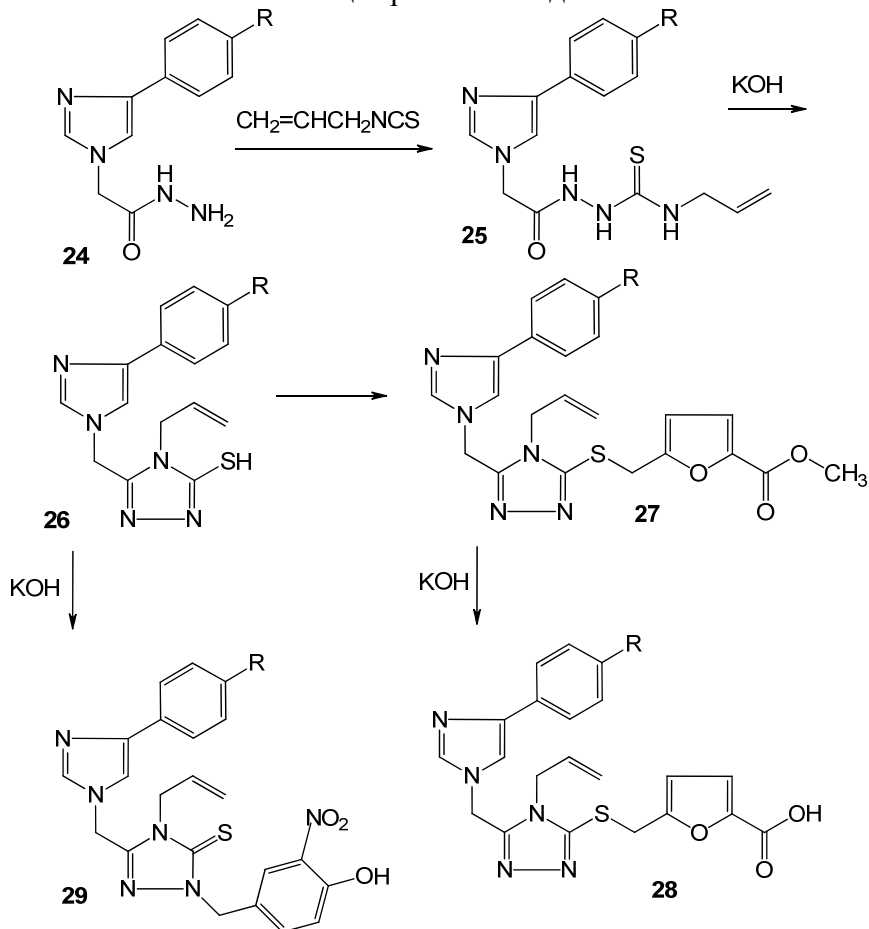
Продолжая работы в этой области, взаимодействием 4-аллил-3-(4"-алкоксифенил)-1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты в присутствии эквимольного количества метилата калия синтезированы эфиры **22** ($R^2 = \text{OCH}_3$). В последних эфирная группа гидролизована гидроксидом калия в водно-метанольном растворе до кислоты (соединения **23**, $R^2 = \text{OH}$).



22 $R^2 = \text{OCH}_3$, **23** $R^2 = \text{OH}$, $R^1 =$ алкил.

В дальнейших синтезах 4-алкоксифенильная группа заменена на 4-фенилимидазол-1-ил-метильную. Исходными соединениями явились гидразиды 4-фенил-имидазол-1-уксусных кислот (**24**) [39,40]. Взаимодействием гидразидов **24** с аллилотиоцианатом получены N⁴-аллилтиосемикарбазиды **25**, которые циклизованы гидроксидом калия в 4-аллил-5-[4-(4-замещенных)фенилимидазол-1-илметил]-3-сульфанил-4Н-[1,2,4]-триазолы (**26**). Тиолы **26** поставлены в реакцию с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты в присутствии эквимольного ко-

личества едкого кали. Получены эфиры **27**, которые далее гидролизованы до кислот **28**. Ниже приведена общая схема синтеза соединений **27**, **28**. Тиолы **26** поставлены также во взаимодействие с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом - синтезированы соединения **29**. В дальнейших синтезах в положении 5 кольца триазола введен хинолин.



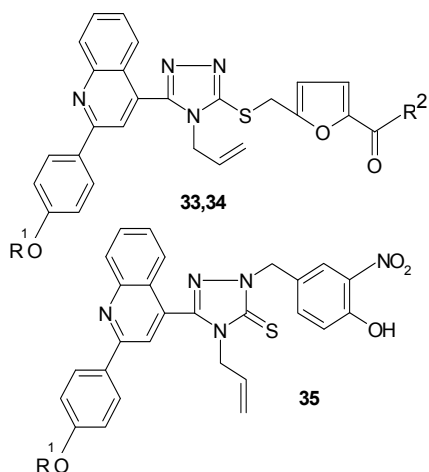
R = H, F, Cl, NO₂, C₂H₅O, C₃H₇O.

Выбор хинолина обусловлен противоопухолевыми, антимикробными свойствами его производных. Многие современные противомикробные препараты (нитроксолин, ципрофлоксацин, офлоксацин) содержат в структуре хинолин или его производные.

Из гидразидов 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (**30**) [41] получены аллилтиосемикарбазиды **31**, последние циклизованы 4-аллил-3-тио-5-[2-(4-алкоксифенил)хинолил-4][1,2,4]триазолы (**32**) и далее синтезированы эфиры (**33**), кислоты (**34**) и производные **35** по аналогии с вышеприведенной схемой.

Нужно отметить, что соединения **29**, **35** интересны как в биологии-

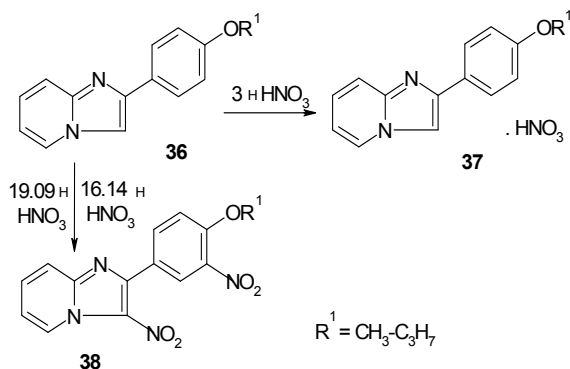
ческом так и в химическом отношении.



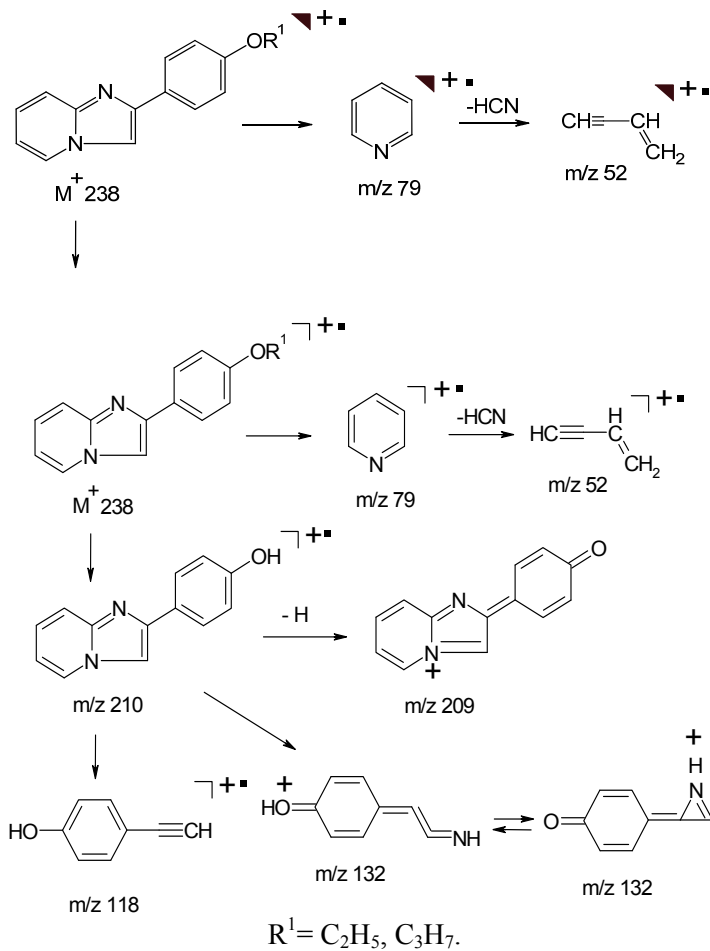
33 $R^2 = OCH_3$, **34** $R^2 = OH$, $R^1 = CH_3 - C_5H_{11}$.

В настоящее время некоторые эфиры и кислоты находятся на стадии изучения их противоопухолевых свойств. Мы предполагаем, что в основе механизма их действия лежит блокада рецепторов тирозинкиназы.

Имидазо[1,2-а]пиридины в зависимости от природы заместителей могут обладать различными фармакологическими свойствами. Нами был синтезирован ряд 2-фенилимидазо[1,2-а]пиридинов и изучены их диссоциативная ионизация при электронном ударе, антибактериальные и противоопухолевые свойства [42]. Продолжая работы в этом направлении и с целью получения нитропроизводных, представляющих интерес для синтеза биологически активных веществ, нами исследовано нитрование 2-(4-алкоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридинов (**36**) азотной кислотой различной концентрации. Установлено, что при кипячении с 3 н или 4 н азотной кислотой образуются азотнокислые соли (**37**), а с 19.09 н (d_4^{20} 1.46) или 16.14 н (d_4^{20} 1.42) азотной кислотой - 2-(4-алкокси-3-нитрофенил)-3-нитроимидазо[1,2-а]пиридины (**38**) с 55-60%-ными выходами.



Структура солей **37** доказана данными масс-спектров и ЯМР¹H. Ниже на схеме приведены фрагменты распада молекулярного иона солей **37** (R¹= C₂H₅, C₃H₇), протекающего с элиминированием этилена (**37**, R¹= C₂H₅), пропилена (**37**, R¹= C₃H₇), с образованием иона с m/z 210, иона пиридиния (m/z 79) и последующим распадом последних. Реакция нитрования алкоксифенилимидазопиридинов с образованием динитропроизводных **38** заслуживает внимания [43].

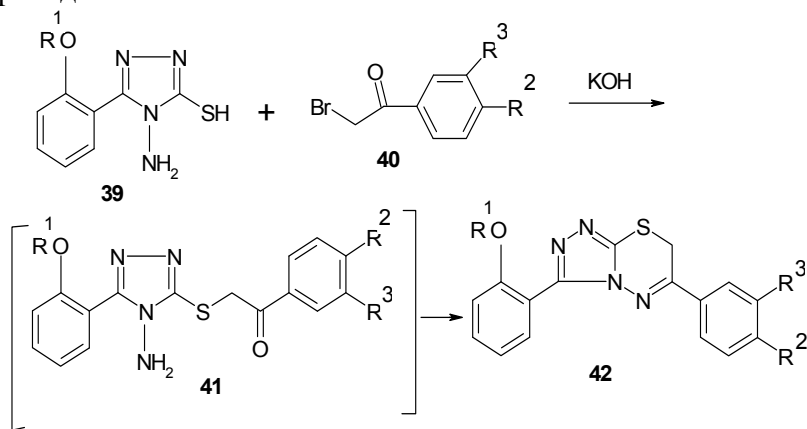


Азолотиадиазины, в частности, триазолотиадиазины представляют интерес для изучения их антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых свойств.

Ранее получен ряд триазолотиадиазин, содержащих в положении 6 алкильный или 4-алкоксифенильный, а в положении 3-замещенный фенильный радикалы, и были исследованы антибактериальные и противоопухолевые свойства соединений [44,45].

В продолжение работ синтезированы 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазо-

ло[3,4-b][1,3,4]-тиадиазины (**42**), содержащие в положении 6 2-алкокси-фенильный, а в положении 3 - замещенный фенильный радикалы по нижеприведенной схеме.



$R^1 = \text{CH}_3 - \text{C}_3\text{H}_7$, $R^2 = \text{H, F, Cl, Br, NHCOCH}_3, \text{NH}_2, \text{CH}_3\text{O, C}_2\text{H}_5\text{O, C}_4\text{H}_9\text{O}$. $R^3 = \text{H, Cl, NO}_2$.

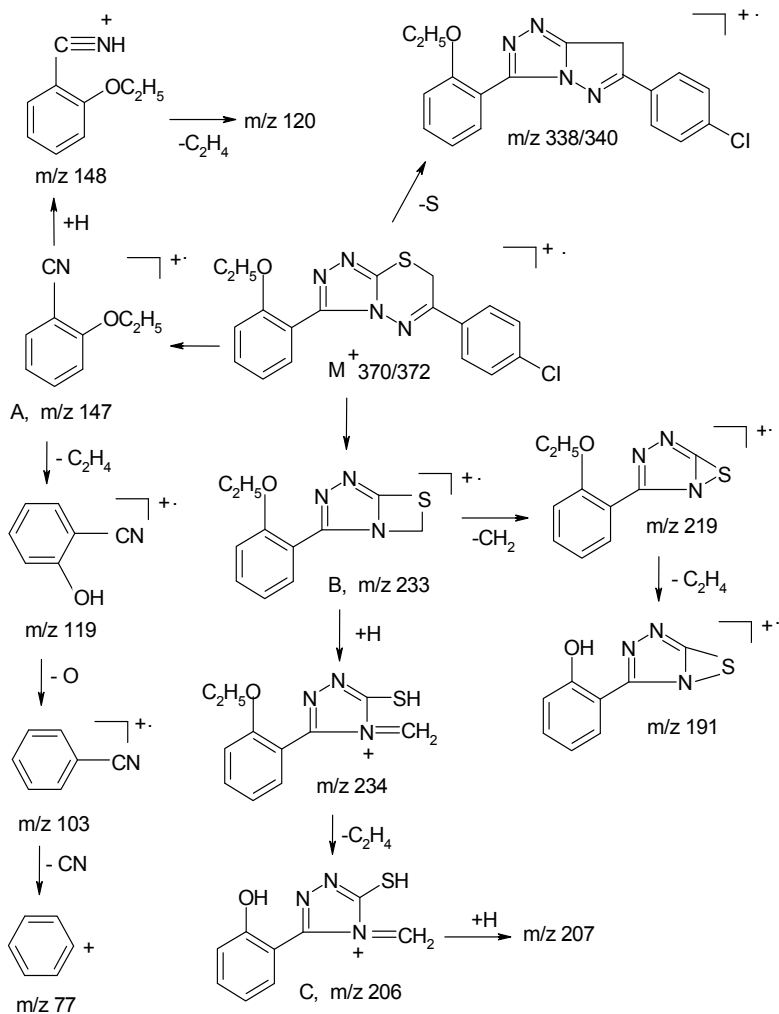
Циклизация в триазолотиадиазины протекает через стадию образования фенацилтиотриазолов **41**, выход триазолотиадиазинов повышается, когда реакцию проводят при непосредственном взаимодействии триазолтиолов **39** с фенацилбромидами **40** [46].

Исследован масс-спектр 3-(4-хлорфенил)-6-(2'-этоксифенил)-7Н-[1,2,4]-триазоло-[3,4-b][1,3,4]тиадиазина (**42**, $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{H}$) и приведена общая схема его распада. Из схемы следует, что диссоциативная ионизация соединения с некоторыми особенностями соответствует распаду 6-алкил- и 6-(4-алкоксифенильных) производных, описанных в работах [44,45]. В масс-спектре присутствуют пик молекулярного иона с m/z 370/372, два ключевых пика А,

В, полученных элиминированием от M^+ 2-этоксифенилциана (ион А, m/z 147), а также 4-хлорфенилциана с локализацией заряда на гетероциклическом остатке (ион В, m/z 233), пик иона С с массовым числом 206 и пики, полученные распадом ионов А,В,С. В отличие от ранее изученных масс-спектров триазолотиадиазинов при распаде наблюдается выброс серы (ион с m/z 338/340) от молекулярного иона. Известно, что элиминирование S и SH от M^+ более характерно для распада производных 1,2,4-триазолов [36,47].

При изучении антибактериальных свойств соединений **42** в экспериментах использовались грамположительные стафилококки (*Staphylococcus Aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E.Coli* 0-55). Биологические исследования показали, что антибактериальная активность усиливается с увеличением алкоксильного ради-

кала [46,48]. Выявленная взаимосвязь может быть использована в дальнейших исследованиях.



Мы уверены, что наши поиски на выбранном направлении будут успешны и приведут к активным противоопухолевым соединениям.

Авторы с большой теплотой вспоминаю своих наставников, химиков-синтетиков, биологов, физхимиков, химиков-аналитиков, которые внесли свой неоценимый вклад в проведенные исследования.

Литература

1. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Ф.Г. Арсенян и др. АС 976654 (1982).
2. Г.М. Степанян, Н.С. Ирадян, Ф.Г. Арсенян и др. Сб. Химиотерапия опухолей в СССР, 1982, № 36, с. 170-174.

- 3.М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Ф.Г. Арсенян, Г.М. и др. АС 1314627 (1987).
- 4.М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Г.М. Степанян и др. АС 1074091 (1983).
- 5.М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Г.М. Степанян, Б.Т. Гарибджанян. Хим.-фарм. ж., 2001, т. 35(4), с.7-9.
- 6.М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Г.М. Степанян, Ф.Г. Арсенян, Б.Т. Гарибджанян. Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44(4), с.11-18 (обзор).
- 7.М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Г.М. Степанян, Ф.Г. Арсенян, Б.Т. Гарибджанян. Патент РФ 1074091 (1993).
- 8.М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Ф.Г. Арсенян, Г.М. Степанян. Имидазен – новый алкилирующий агент. II конференция Армянского химического общества "Новые материалы и процессы". Ереван, 2010, с. 49..
- 9.М.А. Ирадян, Р.А. Ароян, Г.М. Степанян, Ф.Г. Арсенян, Б.Т. Гарибджанян. АС 1104826 (1984).
- 10.М.А.Ирадян, Р.А.Ароян, Ф.Г.Арсенян, Г.М.Степанян. Новый противоопухолевый агент - 2-имидазолинил-2-гидразон 4-амилокси-3-нитроацетофенона. II конференция Армянского химического общества «Новые материалы и процессы» Ереван, 2010, с. 112 (тезисы доклада)
- 11.М.А.Ирадян, А.Х.Айвазян, В.С.Мирзоян, Г.М.Степанян, Ф.Г. Арсенян, Б.Т.Гарибджанян, Г.М.Пароникян, Т.П.Саркисян. Хим.-фарм. ж., 1988, т. 22(4), с. 411-415.
12. М.А. Ирадян, Р.А. Ароян, Р.Р. Сафразбекян, Д.З.Партев. АС 1063067 (1983).
- 13.М.А. Ирадян, Р.А. Ароян, Г.М. Пароникян, Г.А.Дарбинян АС 910637 (1981).
- 14.М.А. Ирадян, Р.А. Ароян, Г.М. Пароникян и др.АС 944307 (1982).
- 15.М.А. Ирадян, Р.А. Ароян, Н.А. Апоян и др. АС 1466209 (1988).
- 16.М.А. Ирадян, Р.А. Ароян, Р.С. Сукасян и др. АС 1466209 (1988).
- 17.Y. Tabe, D. Sebasigari, L.Jin et al. Clinical Cancer Research, 2009, v. 15 (3), p. 933- 942.
- 18.P. Secchiero, C. Zerbinati, E. Melloni et al. Neoplasia, 2007, v. 9(10), p. 853-861.
- 19.L. Gu, N. Zhu, H.W. Findley, M. Zho. Leukemia, 2008, v. 22, p. 730-739.
- 20.E. Jabbour, A. Kantarjian, J.Cortes. Leukemia and Lymfoma, 2004, v. 45 (11), p.2187-2195.
- 21.K.Zhu, E.Gerbino, M.Darrin. et al. Blood, 2005, v. 105(12), p. 4759-4766.
- 22.S.R.D. Johnston, H.T. Hickish, P. Ellis et al. Journal of Clinical Oncology, 2003, v. 21, p.2492-2499.
- 23.E.T. McKinley, J.E. Bugaj, P. Zhao et al. Clinical Cancer Research, 2011, v. 17(10), p. 3332-3340.

24. M.J. Mulvihill et al. *Future Medicinal Chemistry*, 2009, v. 1(6), p.1153-1171.
25. E. Weisberg, P. Manley, J. Mestan et al. *British Journal of Cancer*, 2006, v. 94(12), p.1765–1769.
26. P.W. Manley, P. Druce, G. Fendrich et al. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, v. 42(3), p. 445-453.
27. H. Kantarjian, F. Giles, L. Wunderle et al. *The New England Journal of Medicine*, 2006, v. 354(24), p. 2542–2551.
28. P.E. Goss, J.N. Ingle, S. Martino et al. *The New England Journal of Medicine*, 2003, v. 349, p.1793–1802.
29. B.J. Long, D. Jelovac, A. Thiantanawat, A.M. Brodie. *Clinical Cancer Research*, 2002, v. 8, p.2378–2388.
30. C.E. Geyer, J. Forster, D. Lindquist et al. *The New England Journal of Medicine*, 2006 v. 354(26), p.2733–2743.
31. H.A. Burris, H.I. Hurwitz, E. Claire Dees et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, v. 23(23), p. 5305–5313.
32. M. Simonelli, P.A. Zucalia, E. Lorenzia et al. *European Journal of Cancer*, 2013, v. 49(5), p.989–998.
33. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян. Имидазолы в таргетной химиотерапии опухолевых заболеваний. *Фарма*, 2015, (обзор) (в печати).
34. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян. Пятичленные гетероциклы в таргетной химиотерапии злокачественных новообразований. Часть 1 (современное состояние). *Фарма*, 2015 (обзор) (в печати).
35. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Ж.М. Буниатян, Р.А. Тамазян, А.Г. Айвазян, Г.А. Паносян. *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65(1), с.83-93.
36. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Ж.М. Буниатян, Р.А. Тамазян, А.Г. Айвазян, Р.Т. Григорян. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66(2), с.293-302.
37. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.Т. Григорян, Г.А. Паносян. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66(4), с.636-647.
38. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.А. Тамазян, А.Г. и др. *Хим.-фарм. ж.*, 2014, т. 48(3), с 13-18.
39. М.А. Ирадян, А.Г. Торосян, А.А. Ароян. *Арм. хим. ж.*, 1974, т. 27(10), с.884-889.
40. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, А.А. Овагимян, Г.М. Степанян, Ф.Г. Арсенян, Б.Т. Гарибджанян. *Хим.-фарм. ж.*, 1984, т. 22(7), с. 807-811.
41. Ш.А. Аветян, А.С. Азарян, А.А. Ароян. *Арм. хим. ж.*, 1973, т. 26(9), с. 763-767.
42. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.В. Пароникян, Г.М. Степанян. *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61 (2), с.254-258.
43. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Г.А. Паносян. *Хим. ж. Армении*, 2015, т. 68(1), с.149-153.
44. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.В. Пароникян, Г.М. Степанян. *Хим.-*

фарм. ж., 2010, т. 44(8), с.11-15.

45. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.В. Пароникян, Г.М. Степанян. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65 (4), с.511-543.

46. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Н.С. Минасян, Р.В. Пароникян, Г.М. Степанян. Хим.- фарм. ж., 2014 (в печати).

47. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.Т. Григорян. Хим. ж. Армении, 2011, т. 64(1), с105-116. .

48. М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Р.В. Пароникян, Г.М. Степанян. 3,6-Дизамещенные 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины. Синтез, масс-спектрометрическое исследование и биологическая активность. IV Научная конференция Армянского химического общества. Достижения и проблемы. Ереван 2014, с. 150. (тезисы доклада).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗА- И 1,3,5-ТРИАЗААДАМАНТАНОВ

К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, Г. Л. Арутюнян, Р. В. Пароникян,
Г. М. Степанян, М. В. Галстян и С. П. Гаспарян

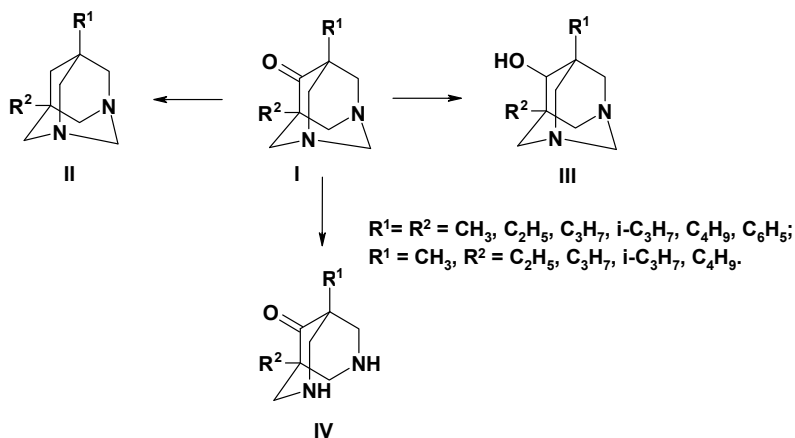
Институт тонкой органической химии НТЦОФХ НАН РА

email: g_sahak@yahoo.com

Одной из важнейших задач фармацевтической науки является поиск новых биологически активных веществ, обладающих высокой эффективностью и малой токсичностью. Актуальной проблемой настоящего времени является синтез новых противовоспалительных, антиаллергических, противомикробных соединений, которые могут найти применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

Адамантан и его производные, благодаря ряду уникальных химических и физических свойств, привлекают особое внимание исследователей. В настоящее время производятся около 20 эффективных лекарственных препаратов производных адамантана [1]. Спектр биологической активности производных адамантана необычайно широк. Более того, введение адамантильного радикала в известные препараты модифицировало их биологическую активность, зачастую усиливая её. Открытие антивирусной активности у некоторых производных адамантана (амантадин, ремантадин) резко стимулировало широкий поиск биологически активных, и в первую очередь антивирусных, соединений в ряду адамантанов и, особенно, гетериладамантанов. Наличие атомов азота в гетероциклическом фрагменте могло привести к не менее уникальным свойствам у производных этого класса соединений.

схема 1

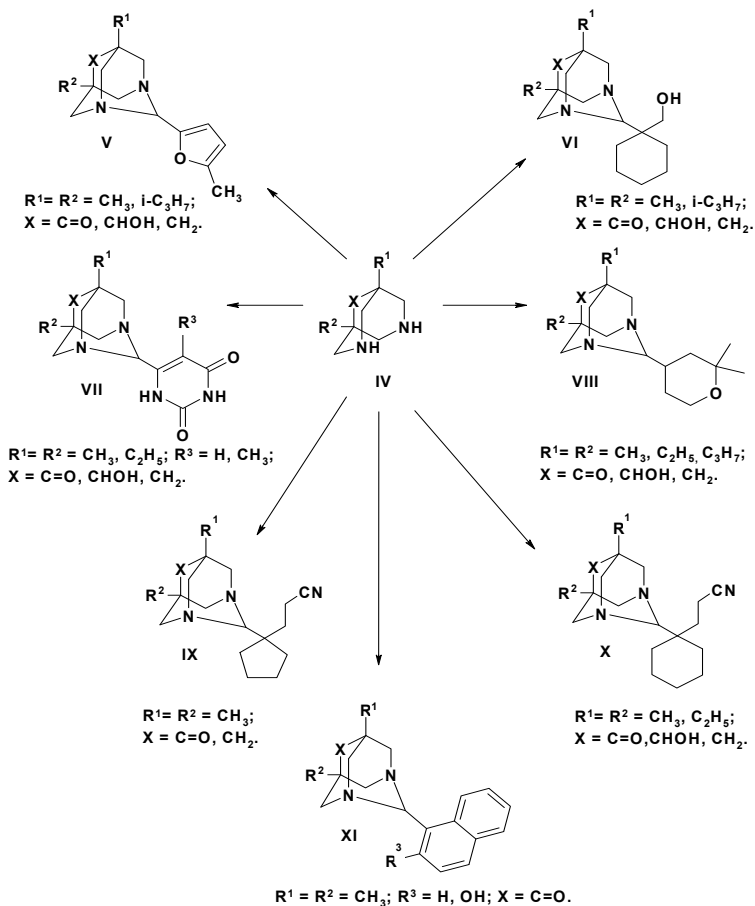


Биологические исследования таких соединений показали, что они малотоксичны или практически не токсичны. Некоторые из них обладают высокой противоопухолевой, антибактериальной, α -адреноблолирующей, коронарорасширяющей, гипогликемической, психотропной активностью [2-8]. На основе этих биологических данных было решено продолжить работы по синтезу новых замещенных производных азаадамантанов.

Диазаадамантаны **I**, синтезированные по реакции Манниха из соответствующих диалкил- или дибензилкетонов, были превращены в соответствующие производные **II-IV**, которые послужили исходными соединениями для дальнейших синтезов (схема 1).

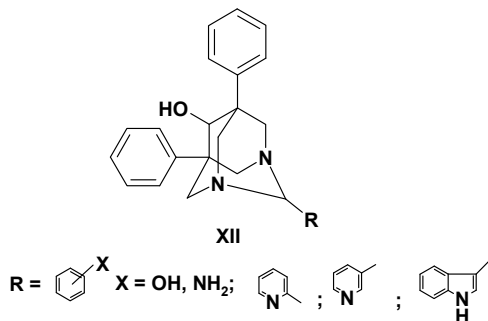
В результате конденсации алкилзамещенных бициклононанов **IV** с замещенными урацил-, нафтил- и другими альдегидами синтезированы производные 1,3-диазаадамантана **V-XI** (схема 2).

схема 2



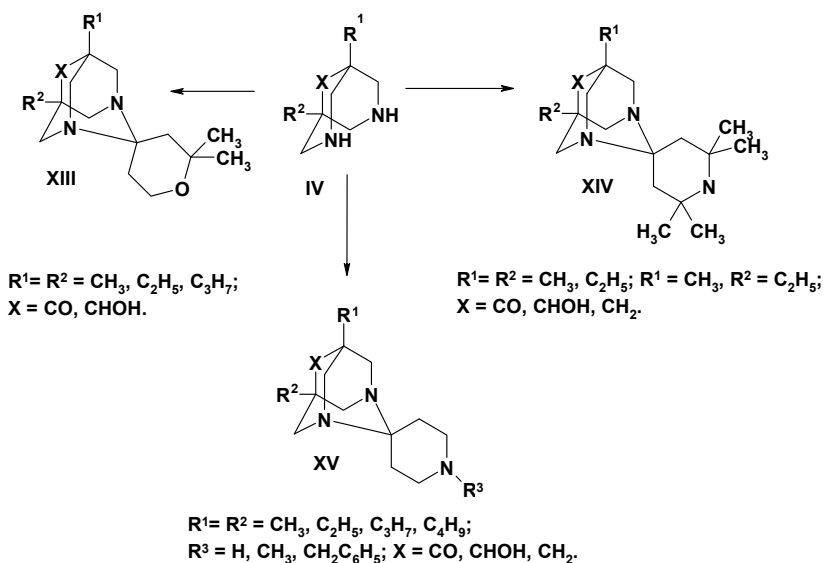
Аналогичным образом синтезированы 1,3-диазаадамантаны **XII** с

фенильными заместителями в 5- и 7-ом положениях адамантанового кольца с общей формулой:



При использовании в качестве конденсирующих агентов гетероциклических кетонов получены соответствующие спиросоединения XIII-XV (схема 3).

схема 3



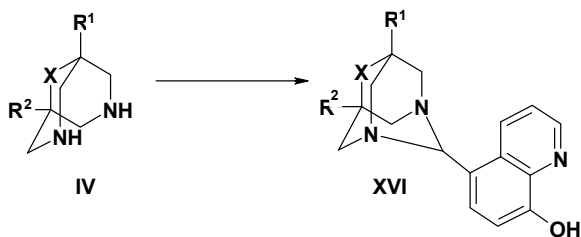
Биологические исследования синтезированных соединений показали, что они действуют на ЦНС и влияют на функцию и конформацию ДНК. Некоторые из них отобраны для более глубоких биологических исследований. Также выявлено, что в ряду производных XV соединения с пропильными группами проявляют более высокую ДНК-повреждающую активность.

Известно, что хинолины обладают бактерицидным, антисептическим и жаропонижающим действием. В настоящее время синтезированы многочисленные производные хинолина с различной фармакологической активностью [9], в том числе известный препарат 5-НОК (5-нитро-

8-гидроксихинолин), обладающий антибактериальной активностью.

Учитывая это, нами была заменена нитрогруппа в 5-НОК на диазаадамантовый фрагмент. Так, конденсацией 1,5-диалкил-9-оксо-, 1,5-диметил-9-гидрокси- или 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **IV** с 8-гидроксихинолин-5-карбальдегидом получены хинолин-содержащие производные 1,3-диазаадамантов **XVI** (схема 4).

схема 4

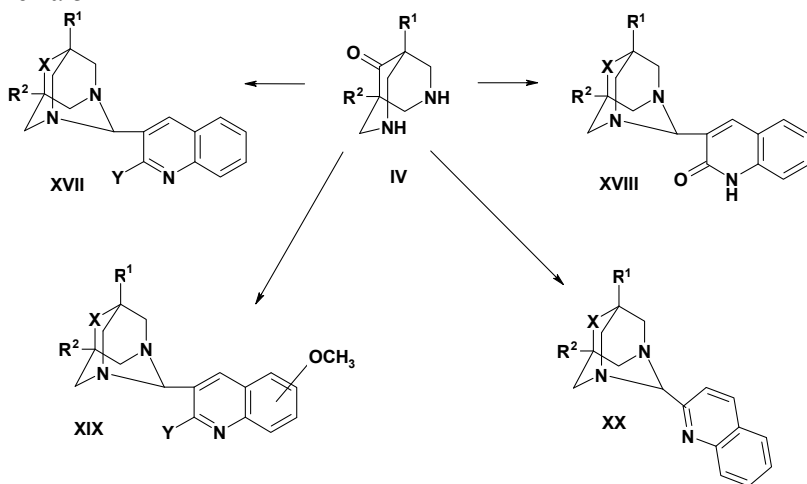


$X = C=O, CHOH, CH_2$. $R^1 = R^2 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, i-C_3H_7$.

Введение в молекулу физиологически активного вещества объемистого и липофильного адамантового фрагмента привело к существенному изменению биологической активности. Некоторые соединения **XVI** показали высокую антибактериальную активность на отдельных штаммах, превосходя в 1,5 раза контрольный препарат 5-НОК [10].

В продолжение исследований в этом направлении был синтезирован ряд соединений, содержащих как диазаадамантовые так и хинолиновые фрагменты. 2-Хинолилдиазаадаманты **XVII-XX** синтезированы взаимодействием 1,5-диалкил-9-оксо-, 1,5-диметил-9-гидрокси- и 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с различными хинолинальдегидами.

схема 5



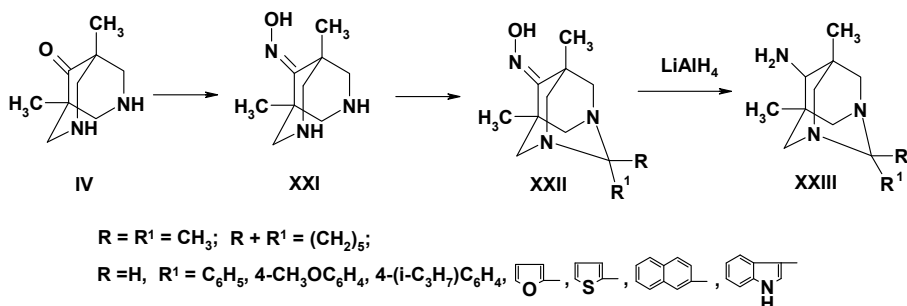
$X = C=O, CHOH, CH_2$. $Y = Cl, J, OH, \text{pyridine ring}, \text{piperazine ring}$. $R^1 = R^2 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7$.

В качестве альдегидов использованы 2-оксо-1,2-дигидро-, 2-хлор-, 2-йод-, 2-морфолил-, 2-пиперидил-хинолил-3-альдегиды [11], а также хинолин-2-альдегид (схема 5).

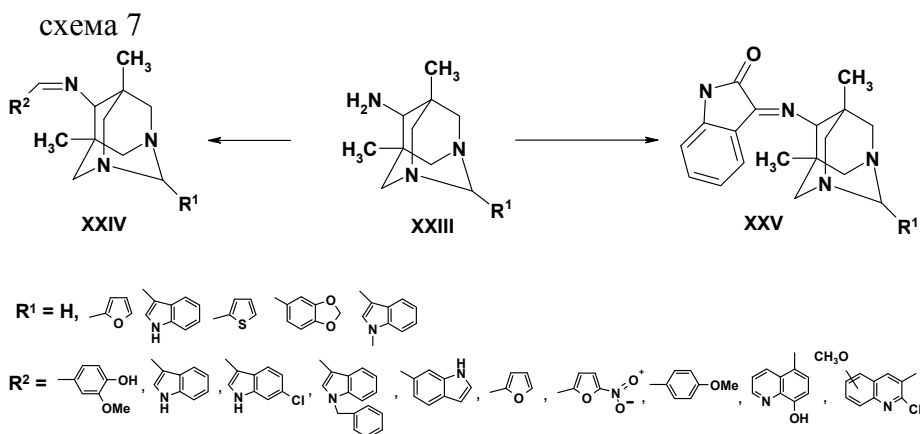
Биологические исследования показали, что 2-хинолил-1,3-диазаадамантаны, не содержащие гидроксильную группу в восьмом положении хинолинового ядра, по активности уступают препарату 5-НОК. В этой связи определенный интерес представлял синтез хинолил-1,3-диазаадамантанов, которые кроме заместителей во втором положении содержали метокси группу в различных положениях хинолинового ядра [12]. Однако фармакологические исследования полученных соединений показали, что лишь некоторые из них обладают умеренной антибактериальной активностью.

Аминопроизводные адамантана (глудантан, мемантин и др.) довольно давно и широко применяются в медицинской практике. Из аминопроизводных 1,3-диазаадамантана известен лишь 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан, обладающий психотропной активностью. Получить 6-амино-2-замещенные диазаадамантаны обычной конденсацией, с альдегидами и кетонами невозможно, так, как амино группа также вступает в реакцию, поэтому для синтеза 2-замещенных-6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов **XXIII** нами разработан обходной путь синтеза (схема 6) [13].

схема 6

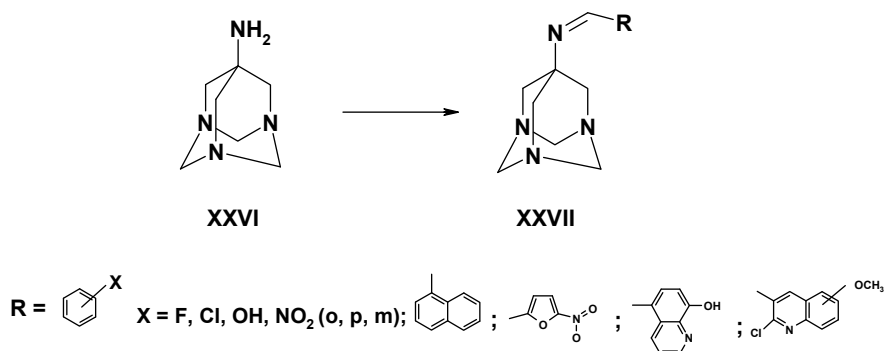


На основе 6-аминодиазаадамантанов **XXIII** осуществлён синтез азометинов, содержащих с одной стороны диазаадамантановые группы, с другой структурные фрагменты некоторых известных биологически активных препаратов, таких как 5-нитрофурил, индолил, изатин и др. Азометины **XXIV**, **XXV** синтезированы конденсацией 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана или его 2-замещенных производных с ароматическими, гетероциклическими, хинолилальдегидами и изатином (схема 7).



Получены также азометины **XXVII** на основе 7-амино-1,3,5-триазадамантана **XXVI**, в результате конденсации последнего с нафталальдегидом, 5-нитрофурфуолом и альдегидами хинолинового ряда (схема 8).

схема 8



Биологические исследования показали, что почти все азометины обладают антибактериальной активностью, наиболее высокую активность проявляют соединения, содержащие нитрофурильную группу. Они по активности превосходят известный антибактериальный препарат фуразолидон.

Работы по направлению синтеза и биологических исследований в ряду производных азадамантанов продолжаются.

Литература

1. О. Н. Зефирова, Н. С. Зефирова. Вестник Моск. Ун-та. Химия 2002, т. 43, № 4, с. 2.
2. Ц. Е. Агаджанян, А. Д. Арутюнян, Г. Л. Арутюнян и др. Синтез, превращения азадамантанов и изучение химиотерапевтических

- свойств полученных соединений. Сборник ИТОХ, Ереван 1998, с. 92.
3. Ц. Е. Агаджанян, Г. С. Саакян, Г. Л. Арутюнян, А. А. Чачоян, Б. Т. Гарибджанян. Синтез гетерополиэдрических соединений и их противоопухолевая активность. *Химиотерапия опухолей в СССР*. 1987, вып.47, с. 65.
 4. Г. Л. Арутюнян, А. А. Чачоян, Ц. Е. Агаджанян, Б. Т. Гарибджанян. Синтез и противоопухолевая активность некоторых 1,3-диазаадамантанов. *Хим.-фарм.ж.*, 1996, т. 30, № 12, сс. 20-21.
 5. Ц. Е. Агаджанян, А. Д. Арутюнян, Н. О. Степанян, Ж. М. Бунатян. Синтез и гипогликемическая активность *N*-арилсульфанил-*N'*-[7-(1,3,5-триазаадамантил)]мочевины. *Хим.-фарм.ж.*, 1997, т. 31, № 1, сс. 17-18.
 6. Г. Л. Арутюнян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян, А. Г. Акопян, А. Д. Арутюнян. Синтез и превращения полиэдрических соединений. 28. Синтез и психотропная активность некоторых производных 1,3-диазаадамантана. *Хим.-фарм.ж.*, 2007, т. 41, № 11, сс. 25-26.
 7. Г. Л. Арутюнян, Р. В. Пароникян, Г. С. Саакян, А. Д. Арутюнян, К. А. Геворкян. Синтез и превращения полиэдрических соединений. 29. Синтез и антибактериальная активность производных 1,3-диазаадамантана. *Хим.-фарм.ж.*, 2008, т. 42, № 1, сс. 20-23.
 8. Г. Л. Арутюнян, К. А. Геворкян, М. А. Манукян. Синтез и превращения полиэдрических соединений. 28*. Синтез 2-(нафтил-1')- и 2-(2'-гидроксиафтил-1')производных 5,7-диалкил-1,3-диазаадамантанов. *ХГС*, 2007, т. 43, № 10, сс. 1548-1555.
 9. Д. С. Петренко. Пиридиновые и хинолиновые основания. М., Металлургия, 1975, 250с.
 10. Патент РА № 2477 А, 25.01.2011. Антибактериальная активность дигидрохлорида 6,8'-дигидрокси-5,7-диметил-2-(5'-(хинолил)-1,3-диазаадамантана / Г. Арутюнян, К. Геворкян, Р. Пароникян, Г. Степанян, А. Арутюнян, С. Гаспарян
 11. Г. Л. Арутюнян, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян, Г. А. Паносян. Синтез и превращения полиэдрических соединений. Синтез 2-хинолилпроизводных 1,3-диазаадамантана. *ЖОрХ*, 2014, т. 50, № 10, сс. 1494–1497.
 12. Г. Л. Арутюнян, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян и Г. А. Паносян. Синтез и антибактериальная активность 2-хинолил-1,3-диазаадамантанов, содержащих метокси группу в различных положениях хинолинового ядра. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 4, сс. 449-455.

13. Г. Л. Арутюнян, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, С. П. Гаспарян, С. С. Мамян. Синтез и превращения полиэдрических соединений. 30. Синтез 2-замещенных 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов. ХГС, 2012, т. 46, № 11, сс. 1786-1791.

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЭМУЛЬСИОННОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

А. А. Оганесян Г.К. Григорян, Н.Г. Григорян

Институт органической химии НТЦ ОФХ НАН РА

1. Введение

Эмульсионная полимеризация (ЭП) обладает, по крайней мере, двумя специфическими свойствами, которые сильно отличают ее от других способов радикальной полимеризации. Это – высокая скорость процесса и одновременное возрастание скорости и степени полимеризации, при увеличении концентрации эмульгатора[1,2]. Классическим примером ЭП является полимеризация в мицеллярной эмульсии стирол-вода, инициированной водорастворимым инициатором. При ЭП с самой начальной стадии полимеризации мицеллы начинают исчезать[3] и в системе появляются микрокапли мономера, содержащие в себе полимерные молекулы и растущий радикал. Такие жидкие микрочастицы принято называть полимерно-мономерными частицами (ПМЧ). После 5-10 % конверсии мицеллярная эмульсия превращается в дисперсию, состоящую из двух наборов частиц: капли мономера и ПМЧ. После исчезновения мицелл число ПМЧ не меняется, а диаметр непрерывно растет и при 60% конверсии мономера достигает порядка 100нм.

Схематически мицеллярная эмульсия мономер - вода до и после исчезновения мицелл, представлена на рис.1.

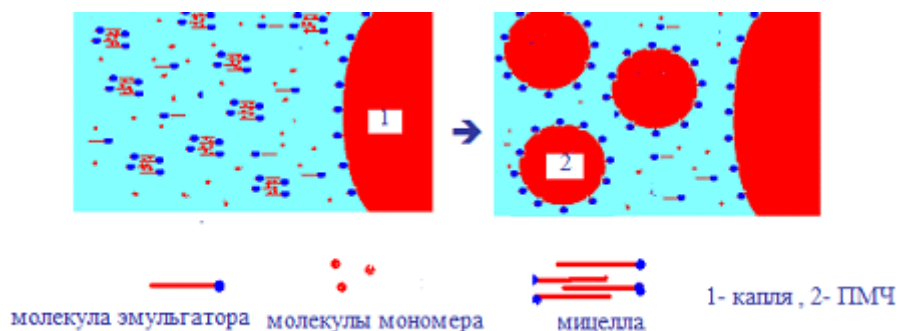


Рис.1

Факт исчезновения мицелл и постоянство числа ПМЧ стали основой для создания мицеллярной модели ЭП [3], согласно которой ПМЧ зарождаются в водной фазе при диффузионном столкновении первичных или олигомерных радикалов с мицеллами.

Предложены и другие механизмы зарождения ПМЧ, согласно которым в начальной стадии ЭП полимерные молекулы формируются в водной фазе и ассоциируются в клубки[4-6]. Далее, растворяя в себе мономер, ассоциаты превращаются в ПМЧ. Такой гомогенный меха-

низм зарождения дисперсных частиц считается более вероятным при ЭП полярных мономеров.

Как в мицеллярной, так и в гомогенной модели ЭП не учтена гетерогенность высокодисперсной системы мономер – вода и наличие высокоразвитого пограничного слоя мономера вблизи границы раздела фаз.

2. Физико-химическое описание границы раздела фаз мономер - вода

В пограничном слое параметры мономера существенно отличаются от его объемных значений [7-8]. Толщину пограничного слоя можно определить с помощью разных физических параметров и очевидно, что она будет зависеть от выбранного параметра. Русанов [8] методом статистической механики получил асимптотическую формулу, описывающую изменение плотности жидкости от расстояния от пограничной поверхности и с помощью этой формулы определил толщину пограничного слоя (Δh)

$$\rho = \rho_0 + \frac{\pi \rho_0^2 x_0 (B' \rho' - B \rho_0)}{6} * \frac{1}{(\Delta h)^3} \quad 1$$

Где ρ_0 и X_0 - соответственно плотность и изотермическая сжимаемость жидкости, B и B^1 - константы вандерваальсовых взаимодействий молекул жидкости друг с другом и с молекулами соседней фазы, ρ' - плотность соседней фазы, ρ - плотность жидкости в пограничном слое.

При $B\rho' > B\rho_0$ у межфазной границы мономер - вода плотность мономера должна быть больше ее объемной плотности и полимеризация в этом слое должна протекать с более повышенной скоростью. Очевидно, что ожидаемый кинетический эффект будет существенным при малом радиусе частиц, что достигается в микроэмульсиях.

Почти все мономеры, способные полимеризоваться в эмульсии, обладают постоянным дипольным моментом и в контакте с водой диполь-дипольное взаимодействие между молекулами мономера и воды должно приводить к такому расположению молекул, которое соответствовало бы максимуму их энергии взаимодействия. Такому притяжению молекул мономера и воды препятствует тепловое движение, однако тенденция молекул жидкостей ориентироваться на межфазной границе является одним из качественных отличий последней от объемных фаз. Из сказанного следует, что при полимеризации в микроэмульсиях могут быть существенны также ориентационные эффекты.

Ориентационные эффекты на межфазной границе жидкость-жидкость сильно убывают с увеличением толщины пограничного слоя и распространяются лишь на 2-3 молекулярных слоя [9]. Толщина

пограничного слоя, определенная по формуле 1., составляет величину того же порядка [8]. Наличие в молекуле мономера полярных групп приводит к уменьшению поверхностной энтропии системы и возрастанию ориентационных эффектов [9,10]. Фундаментальные исследования Адамсона, посвященные межмолекулярным взаимодействиям на границе углеводород - вода [10], показали, что направленные взаимодействия диполь-диполь и диполь-поляризация оказывают решающее влияние на энергетическое состояние молекул, находящихся в непосредственной близости от поверхности раздела фаз. Благодаря этим взаимодействиям поверхность раздела углеводород-вода в высокой степени подвергается структурным изменениям, и образуются клатратные соединения. Так как поверхностная свободная энергия молекулы аддитивно складывается из локальной свободной энергии ее частей, то на границе раздела фаз мономер-вода молекулы мономера должны расположиться таким образом, чтобы их свободная энергия была минимальной [9,10].

Из вышеизложенного следует, что в высокодисперсных системах мономер - вода необходимо объем и пограничный слой мономерной фазы рассматривать как минимум две качественно разные зоны полимеризации. При полимеризации частично полярных мономеров необходимо также оценить вероятность полимеризации растворенного в воде мономера.

Полимеризация в межфазном слое мономер – вода должна повлиять на дисперсное состояние системы. Такое требование вытекает из фундаментальной теории фазообразования в гетерогенных системах, согласно которой новую поверхность раздела фаз можно создать путем упругой деформации межфазной поверхности, переводом некоторого количества веществ из одной фазы в другую и созданием на межфазной поверхности выпуклостей или впадин. Новую поверхность можно получить также разделением каждой из фаз на мелкие частицы. Если обе фазы жидкие, то минимальная работа для создания единицы поверхности при всех вышеуказанных способах одна и та же, и она определяется только температурой и химическим потенциалом контактирующих фаз. Отсюда следует, что если в эмульсиях мономер – вода, выделившаяся теплота полимеризации способна перевести некоторое количество мономера из межфазной границы в объем воды, то можно считать, что реакции полимеризации способны также деформировать межфазную поверхность и дробить систему.

3. Генерация частиц на межфазной границе мономер - вода.

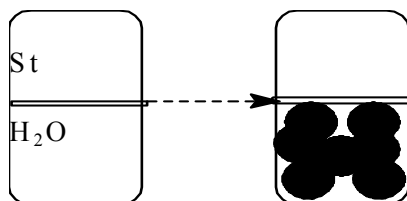
Для экспериментального подтверждения предположения о том, что начальная стадия образования ПМЧ может протекать на границе

раздела фаз мономер - вода, необходимо этот процесс исследовать в таких условиях, при которых полимеризация мономера в водной фазе не может сопровождаться выделением полимера. Необходимо также, по возможности, исключить другие факторы, приводящие к диспергированию мономера в воде и, в первую очередь, механическое перемешивание.

Если учесть то обстоятельство, что зависимость межфазной поверхностной энергии и растворимость мономера в воде от радиуса частиц сказываются только при очень низких значениях последнего, то статическую безэмульгаторную систему мономер – вода, можно рассматривать как каплю мономера в воде и результаты топологических исследований, полученных в этой системе, распространить на эмульсию, где мономер находится в виде микрокапель в воде.

В статической системе мономер – вода появляется возможность наблюдать и исследовать физико-химические процессы, протекающие как на межфазной границе, так и в отдельных объемных фазах[11].

На рис.2 изображено превращение водной фазы в полистирольный латекс в статической безэмульгаторной системе стирол – водный раствор персульфата калия.



. Рис. 2. Схематическое изображение превращения водной фазы в латекс в статической двухфазной системе мономер-вода

В работах [11-14] статическую систему создавали в термостатированных пробирках, наливая на водную фазу стирол. В такой системе, после наслоения водной фазы мономером, начинаются диффузионные процессы, и плотность по высоте водной фазы падает. С учетом этого, для топологических исследований образования дисперсных частиц, в статической системе создавался градиент плотности по высоте водной фазы и фиксировалась зона скопления дисперсных частиц (скопление частиц сопровождается помутнением водной фазы). Частицы скопились в зоне, ниже которой плотность среды была выше их собственной плотности. Измерением плотности разных зон водной фазы была оценена плотность дисперсных частиц.

Для создания градиента плотности в работе [13] в мономерную фазу был введен метанол. Объемы стирола, метанола и водной фазы были 2, 5 и 30 мл, соответственно, температура опытов 60°C. Динамика помутнения водной фазы фотографировалась. На рис. 3 четко видна динамика развития процесса накопления дисперсных частиц, зарождающихся в процессе полимеризации: сначала они локализируются в узкой зоне водной фазы вблизи границы раздела фаз мономер – вода, затем постепенно погружаются вглубь водной фазы. Аналогическая картина получается при замене стирола винилацетатом (рис.4). При полимеризации винилацетата есть вероятность параллельного протекания процесса образования полимерных частиц в водной фазе. Однако, как видно из рис.4, в начальной стадии полимеризации винилацетата, когда количество мономера в воде незначительно, процесс зарождения дисперсных частиц преимущественно протекает на границе раздела фаз.

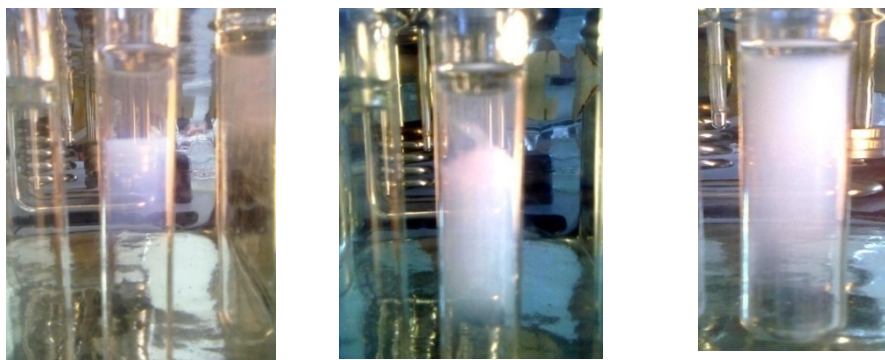


Рис.3 Динамика образования латекса в статической системе стирол – водный раствор персульфата калия в присутствии метанола

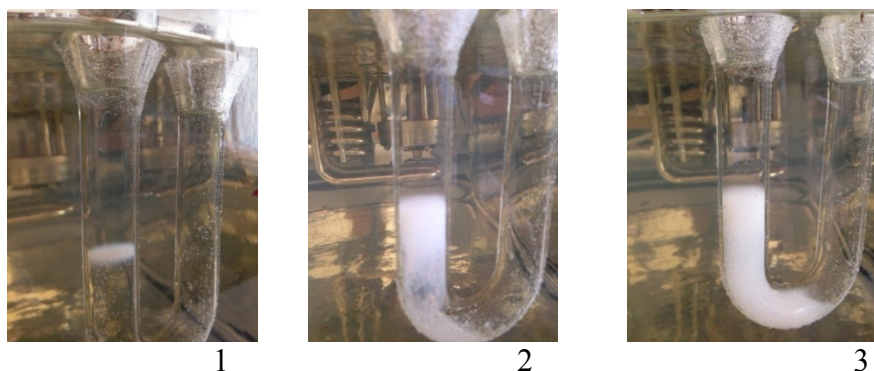


Рис.4 Динамика образования латекса в статической системе винилацетат – водный раствор персульфата калия в присутствии метанола

Плотности разных зон водной фазы в момент появления мутного слоя представлены на рис.5.

Сравнением значения плотностей в различных зонах водной фазы со значениями плотностей полистирола и поливинилацетата ($1,06$ и $1,15$ г/см³) можно убедиться, что в начальной стадии формирования дисперсных частиц их плотность намного меньше плотности полимеров и они не что иное, как микрокапли мономера, содержащие определенное количество полимерных молекул.

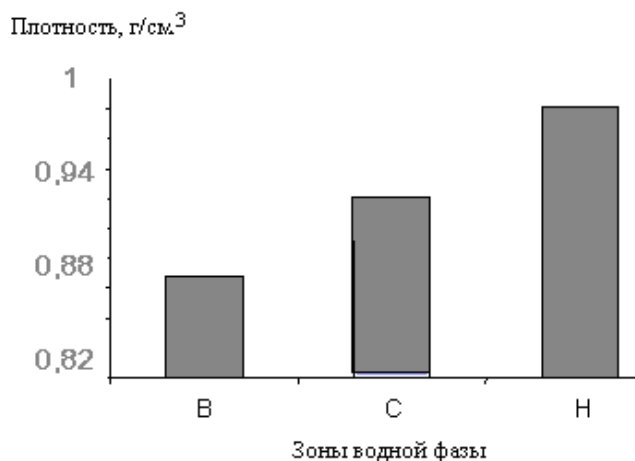


Рис.5 Плотности разных зон водной фазы в статической системе мономер(винилацетат, стирол) – водный раствор персульфата калия, в момент появления мутности в водной фазе (В – верхняя, С – средняя, Н – нижняя зона водной фазы).

Локальное помутнение пограничного слоя водной фазы в системе стирол – водный раствор персульфата калия наблюдается также при высокой концентрации персульфата (примерно 2% [14]). Повышение или понижение концентрации инициатора от установленного, в данном опыте, значения на 0.1% приводит к резкому расширению зоны начального помутнения водной фазы. Плотность 2% водного раствора персульфата равна $1,014$ г/см³, что также свидетельствует о полимерно –мономерной природе дисперсных частиц в стадии их генерации.

Чтобы воспроизвести результаты локального помутнения водной фазы в поле градиента плотности полимеризация стирола проводилась в трехфазной статической системе мономер - вода - кристалл персульфата калия. Этот эксперимент схематический изображен на рис. 6. Высота водной фазы составляла 60 мм, диаметр пробирок - 28 мм.

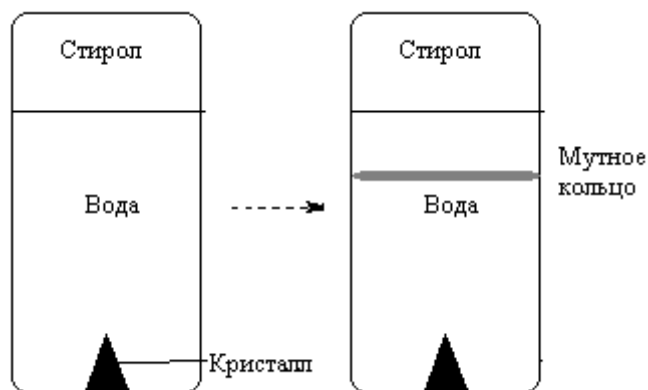


Рис.6 Полимеризация стирола в трехфазной системе
мономер – вода – кристалл $K_2S_2O_8$

Во всех сериях опытов в трехфазной системе при $50^{\circ}C$ по истечении 120-130 мин. примерно в средней части водной фазы, на расстоянии 30 мм от поверхности монокристалла, образовывалось мутное кольцо. Можно было предположить, что локальное помутнение связано с неоднородностью реакции инициирования полимеризации по высоте водной фазы. Для проверки этого предположения, в водном растворе персульфата калия, градиент плотности создавался растворением кристалликов не персульфата, а сульфата калия. Во всех случаях картина рис.6 повторялась, что опровергает последнее предположение.

4. Количественное описание диспергирования гетерогенной системы мономер – вода

Для численных расчетов работы и движущей силы диспергирования системы мономер-вода, под действием реакции полимеризации, можно использовать значение поверхностной свободной энергии границы раздела фаз и считать, что площадь, которую занимает молекула мономера на поверхности раздела фаз, равна $1/4$ ее поверхности[9]. Тогда поверхностная свободная энергия, приходящая на одну молекулу мономера, будет равна

$$E = \gamma/4\pi r^2, \quad (1)$$

где r_m - радиус молекулы стирола $\approx 2 \cdot 10^{-10}$ м, γ – поверхностное натяжение на границе раздела фаз мономер – вода. Для стирола

$$\gamma = 33 \text{ мДж/м}^2 \quad (2)$$

и

$$E \approx 4 \cdot 10^{-18} \text{ мДж} = 4 \cdot 10^{-14} \text{ эрг}$$

Для того чтобы молекула стирола могла покинуть поверхность раздела

фаз и диффундировать в водную фазу необходима энергия, в три раза превышающая $4 \cdot 10^{-14}$ эрг (своей остальной частью, составляющей 3/4 площади, молекула стирола связана с соседними молекулами, находящимися в объеме мономерной фазы). При радикальной полимеризации выделившаяся теплота реакции примерно равна 20 ккал/моль, что в расчете на одну молекулу составляет примерно $1,4 \cdot 10^{-12}$ эрг.

Таким образом, в эмульсии мономер - вода при каждом акте возникновения активного центра полимеризации на границе раздела фаз до 100 молекул мономера могут покинуть поверхность и попасть в насыщенную мономером водную фазу. В воде молекулы неполярных углеводородов имеют тенденцию к ассоциации и для зарождения устойчивой микрокапли нужны небольшие пересыщения. Таким образом, реакции полимеризации на границе раздела фаз непременно приведут к попаданию новых молекул мономера в воду и к образованию там устойчивых зародышей мономерной фазы.

Возможность образования микрокапель мономера при ЭП вследствие полимеризации на поверхности раздела фаз мономер-вода вытекает также из уравнения зависимости межфазного поверхностного натяжения от температуры

$$\gamma = \gamma_0 (1 - T/T_c)^n \quad (3)$$

где n - постоянная, зависящая от природы веществ (для органических жидкостей $n \approx 1,22$), T_c - критическая температура жидкости, при которой имеет место смешение фаз.

Из уравнения 3 следует, что при протекании реакции ЭП, на отдельных участках границы раздела фаз мономер – вода γ сильно падает и протекает частичное смешивание жидкостей. Очевидно, что при наличии ПАВ в воде этот процесс приведет к образованию устойчивых микрокапель мономера.

Диспергирование системы мономер вода в процессе ЭП непременно приведет к исчезновению мицелл. Согласно термодинамической теории мицеллообразования, мицеллы в воде появляются тогда, когда концентрация молекулярно растворенного эмульгатора становится выше критической концентрации мицеллообразования (ККМ). При ККМ химические потенциалы молекул эмульгатора в воде μ_v и в мицеллах μ_m выравниваются, и в системе устанавливается равновесие:

$$\mu_v = \mu_m \quad (4)$$

Термодинамическим необходимым условием исчезновения мицелл является уменьшение концентрации эмульгатора в воде и нарушение условия равновесия 4. Очевидно, что при ЭП понижение концентрации эмульгатора в водной фазе имеет место при адсорбции моле-

кул эмульгатора из водной фазы на поверхности зарождающихся дисперсных частиц.

5. О кинетике ЭП

Опыты в статических модельных системах позволили выявить топологию и один из возможных механизмов зарождения ПМЧ. Однако объяснение специфических явлений ЭП осталось открытым. Речь идет о высокой скорости ЭП по сравнению с полимеризацией в массе и о симбатном изменении скорости и степени полимеризации при изменении концентрации эмульгатора (рис.7).

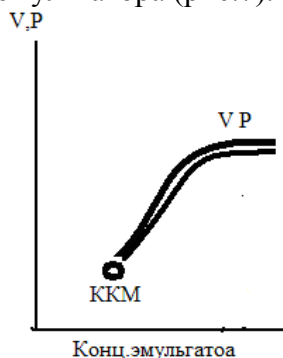


Рис.7 Типичная картина зависимости скорости ЭП -V и степени полимеризации - P от концентрации эмульгатора

Эварт и Смит [15] особенности ЭП объясняют, основываясь на топологической модели ЭП Харкинса [16,17], согласно которой капли мономера, которые образуются в результате механического перемешивания системы, в реакциях полимеризации не участвуют. Из этих капель мономерные молекулы путем диффузии через водную фазу поступают и полимеризуются в ПМЧ. Такое заключение подтверждается протеканием ЭП в мыльных растворах, не содержащих капель мономера, но соприкасающихся с мономерным паром. В конечном итоге капли мономера также превращаются в ПМЧ, и получается латекс размерами частиц в среднем 100нм. До исчезновения капель мономера полимеризация протекает с постоянной скоростью, и этот период считается стационарным периодом ЭП. Эварт и Смит для этого периода написали уравнение скорости реакции, заменив стационарную концентрацию активных центров полимеризации числом ПМЧ:

$$W = (N/2) \cdot K \cdot M \quad (5)$$

Где W скорость превращения мономера в полимер в единице объема эмульсии, M - концентрация мономера в ПМЧ, N - число ПМЧ в единице объема эмульсии, K – константа роста полимерной цепи.

Из уравнения 5 следует, что скорость полимеризации пропорциональна половине числа частиц. К такому выводу Эварт и Смит пришли в результате численных расчетов, которые показали, что при попадании второго радикала концентрация активных центров в частице становится $3 \cdot 10^{-6}$ моль/л и происходит мгновенный квадратичный обрыв (удельная скорость квадратичного обрыва свободных радикалов порядка 10^8 л/моль сек). Таким образом, в любой момент времени, половина частиц содержит один радикал, а другая половина ни одного. Из этих расчетов следует также, что степень полимеризации при постоянной скорости образования первичных радикалов будет находиться в прямой зависимости от числа частиц, так как с увеличением N , частота попадания радикала в данную частицу уменьшается. Эварт и Смит, исходя из мицеллярного механизма образования частиц определили зависимость N от концентрации эмульгатора:

$$N = K(W_i/\mu)^{0.4} \cdot (A_s \cdot S)^{0.6} \quad (6)$$

где μ - скорость роста диаметра частиц, S - концентрация мыла в системе, A_s - площадь на поверхности частиц, приходящая на молекулу мыла.

Высокая скорость ЭП, согласно теории Эварта - Смита связана с большой продолжительностью жизни радикала в ПМЧ. Однако тот факт, что при иницировании полимеризации маслорастворимым инициатором и гамма-излучением скорость ЭП все же намного превышает скорость полимеризации в массе [18], свидетельствует о том, что кинетические эффекты в эмульсии невозможно объяснить только малой вероятностью одновременного нахождения двух радикалов в ПМЧ.

Попытка объяснить кинетический эффект ЭП и ряд существенных расхождений между экспериментальными результатами и теорией Эварта и Смита привела Медведева к идее, что основной зоной протекания элементарных актов ЭП является адсорбционный слой эмульгатора [18]. Эта идея возникла в связи с тем, что в ряде случаев ЭП протекает с довольно низкой энергией активизации реакции инициирования [18,19]. Однако, в ряде случаев, несмотря на высокие скорости ЭП, непосредственное влияние эмульгатора на распад персульфата не удалось установить [20].

Медведев считал также, что на стационарном этапе ЭП вязкость в ПМЧ довольно высокая и достижение высоких скоростей полимеризации в эмульсиях, возможно, связано с низким значением константы

обрыва кинетических цепей. Однако связать высокую скорость ЭП с большой вязкостью в частицах невозможно, так как скорость ЭП стирола намного превышает скорость фотополимеризации стирола в блоке при 60%-ной конверсии [18, 21].

При количественном описании кинетики ЭП Медведев допускал массообмен между ПМЧ и их флокуляцию, что не согласуется с часто наблюдаемым постоянством числа частиц по ходу полимеризации [15,22-24].

Как было сказано выше, в пограничных слоях мономер – вода, параметры мономера качественно отличаются от своих объемных значений и при достижении высоких дисперсий эти отличия должны проявлять себя. Вклад в кинетику ЭП должны внести как увеличение плотности мономера, так и ориентация молекул на поверхности воды.

Согласно [25,26], при растворении в воде углеводов, содержащих в своих молекулах ненасыщенные связи и ароматическое кольцо, изменение энтальпии имеет небольшое положительное значение, что связывается с взаимодействием молекул воды с π -электронами. Из этого следует, что молекулы диеновых мономеров на поверхности воды должны располагаться таким образом, чтобы ненасыщенные связи имели возможность больше контактировать с молекулами воды. В воде энергия межмолекулярных взаимодействий, в основном, определяется водородными связями, вклад которых во взаимодействие вода - углеводород отсутствует, и они обусловлены только дисперсионными силами [27,28]. Из этого следует, что в водных эмульсиях диеновых мономеров, стабилизированных неионогенными эмульгаторами, взаимодействие которых с водой обусловлено водородными связями [29,30], ориентация молекул мономера относительно воды не претерпевает существенного изменения.

Экспериментальным подтверждением ориентационного состояния молекул мономера на границе раздела фаз мономер – вода можно считать эффективное протекание термической эмульсионной полимеризации хлоропрена [31]. При блочной термической полимеризации, происходит внутримолекулярная циклизация растущих бирадикалов на самой начальной стадии роста цепи, что препятствует образованию полимерных молекул [31,32,33].

При ЭП диенов тенденция бирадикалов расти вдоль поверхности раздела фаз позволяет получить длинные полимерные молекулы, о чем свидетельствуют молекулярные массы полимеров (примерно 10^6), полученных при термической ЭП хлоропрена [31].

Заключение

Специфические свойства эмульсионной полимеризации объяс-

нимы, если будут учтены дисперсионные вандерваальсовские взаимодействия молекул контактирующих фаз в пограничной зоне мономер – вода и термодинамическая допустимость процесса диспергирования мономерной фазы под действием реакции полимеризации, протекающей в этой зоне.

Диспергирование мономерной фазы в пограничной зоне мономер – вода не исключает вероятность появления активного центра полимеризации в мицеллах эмульгаторов. Оно не исключает также полимеризацию мономера в воде. Эти вероятности определяются в первую очередь концентрацией мономера и числом мицелл в воде.

В водной фазе после распада персульфата калия могут начинаться всевозможные реакции свободных радикалов с молекулами компонентов системы, приводящие к накоплению в системе разных по природе низкомолекулярных веществ[32, 33]. Вероятности этих реакций можно оценить путем установления скорости выхода радикалов из водной фазы при их диффузионном столкновении с дисперсными частицами системы[31].

Литература

1. Bovey F.A., Kolthoff I.M., Medalia A.I., Meehan E. J. //Emulsion polymerization, 1955, p.165 New York, London
2. Peter A. Lovell, Mohamed S. El-Aasser //Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers, ISBN: Hardcover, 1997, p. 218
3. Harkins W.D// J. Polymer Sci, 1950, v 5,p.217
4. Hansen F.K., Ugelstad J. // Particle nucleation in emulsion polymerization. I. Theory for homogeneous nucleation. – J. Polym. Sci. , Polym. Chem. Ed. , 1978, v. 16, N 8 , p. 1953-1979.
5. Fitch R .M., Ross B., Tsai C. H. // Homogeneous nucleation of polymer colloids: prediction of the absolute number of particles. –Amer. Chem. Soc. Polym. Prepr. , 1970, v. II, N 2, p. 807-810.
6. . Fitch R. M. // Latex particle nucleation and growth. - Amer. Chem. Soc. Polym. Prepr. , 1980, v. 21, N 2, p. 286.
7. Оганесян А.А., Хабибила Бахарванд, Капустина А. А., Гживанисиньска И, Грицкова И.А., Измайлова В.Н., Нусс П.В // Термодинамические и реологические характеристики межфазной границы раздела мономер/вода при полимеризации стирола в статических условиях, Колл.ж.,N3, 59, 1997г.
8. Русанов А. И. // Фазовое равновесие и поверхностные явления. - Л.: Химия, 1967. -387с.

9. Good R.J. // Surface entropy and surface orientation of polar liquids. - J. Phys. Chem., 1957, v. 61, p. 810-813.
10. Адамсон А. // Природа взаимодействия вода-углеводород, изменение структуры поверхности. - Вода в полимере. М.: Мир, 1984, с. 95.
11. Oganesyanyan A.A., Gukasyan A.V., Matsoyan S.G., Boyajyan V.G., Gritskova I.A., Pravednikov A.N. // DAN USSR, 1985, 281, 5, 1145 (in Russian)
12. Оганесян А.А., Григорян Г.К.// Хим.ж. Армении, 2003, т.56, №4. с.121.
13. Oganesyanyan A. A., Khaddazh M., Gritskova I. A., and Gubin S. P. // Polymerization in the Static Heterogeneous System Styrene–Water in the Presence of Methanol Theoretical Foundations of Chemical Engineering, 2013, Vol. 47, No. 5, pp. 600–603
14. Оганесян А.А., Мелконян Л.Г., Грицкова И.А., Багдасарян Р.В // Арм.хим.ж., 1971, т.24 №3, с.284.
15. Smit W.V., Ewart R.H. // Kinetics of the emulsion polymerization, - J Chem.Phys., 1948, v.16, p. 592-599.
16. Harkins W.D. // Theory of the mechanism of emulsion polymerization. - J. Amer. Chem. Soc., 1947, v. 69, p. 1428-1448.
17. Harkins W.D. // General theory of mechanism of emulsion polymerization. - J. Polym. Sci., 1950, v. 5, p.217 – 251.
18. Medvedev S.S. // Emulsion polymerization. - Collect. Czech. Chem. Commun., 1957, v. 22, p.160-190.
19. Медведев С.С. // Эмульсионная полимеризация. В кн: Кинетика и механизм образования макромолекул. - М.: Наука, 1968, с.5-24.
20. Волков В.А., Кулюда Т.В. // Влияние неионогенных эмульгаторов на разложение водорастворимого инициатора эмульсионной полимеризации $K_2S_2O_8$. - Высокомолекул. соед., 1978, 20Б, с.862-865.
21. Fujii S. // The effect of conversion on the mechanism of vinyl polymerization. I. Styrene. - Bull. Chem. Soc. Japan, 1954, v.27, p.216-221.
22. Willson E.A., Miller J.R., Rowe E.H. // Absorption areas in the soap titration of latex for particle-size measurement. - J. Phys. Coll. Chem., 1949, v. 53, p.357-374.
23. Рябова М.С., Саутин С.Н., Смирнов Н.И. // Число частиц в ходе эмульсионной полимеризации стирола, инициированной масло-растворимым инициатором. - Ж. прикл. хим., 1975, 48, с 1577-1582.

24. Williams D.J., Gramico M.R. // Application of continuously uniform latexes to kinetic studies of “ideal” emulsion polymerization. - J. Polym. Sci., 1969, v. 27, p.139-148.
25. Kauzman W. // Some factors in the interpretation of protein denaturation. - Advan. Protein Chem., 1959, v. 14, p.1-63.
26. Nemety G., Scheraga H.A. // The structure of water hydrophobic bonding in proteins. III. The thermodynamic properties of hydrophobic bonds in proteins. - J. Chem. Phys., 1962, v. 36, p. 3382-3401.
27. Fowkes F.M. // Dispersion force contributions to surface and interfacial tensions, contact angles and heats of immersion. - Advan. Chem., 1964, v. 43, p. 99-111.
28. Fowkes F.M. // Additivity of intermolecular forces at interfaces. I. Determination of the contribution to surface and interfacial tensions of dispersion forces in various liquids. - J. Phys. Chem., 1963, v. 67, p. 2538-2541.
29. Шенфельд Н. // Неионогенные моющие средства. – Л.: Химия, 1965, 340 с.
30. Шинода К., Накагава Т., Тамамуси Б., Исемура Т. // Коллоидные поверхностно-активные вещества. –М., Мир, 1966, 317 с.
31. Оганесян А.А. // Радикальная полимеризация и фазообразование в гетерогенной системе мономер – вода, Автореферат докторской дисс., Москва, 1987г, <http://sp-department.ru/upload/iblock/fc2/fc2f301a27001d07dc03d6a7a62a66ef.pdf>
32. Багдасарян Х.С. // Теория радикальной полимеризации. –М., Наука, 1966. 300с.
33. Уолинг Ч. // Свободные радикалы в растворе. – М., И. Л., 1960, 53с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРИ- И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТЕРМИНАЛЬНЫХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Ф.С.Киноян

Институт органической химии НТЦОФХ НАН РА

Ранее нами на примерах пропаргиловых спиртов, эфиров, а также аминов с помощью ИК-спектроскопии было выявлено наличие p - π взаимодействия между неподеленной электронной парой на атомах азота и кислорода с π -электронной связью [1-3]. Следует отметить, что подобные результаты были получены также Е.А. Гаспиловичем и Д.Н. Шигориным [4]. Ими было высказано предположение о существовании внутримолекулярного взаимодействия $YCH=CH$ и $-C\equiv CH$ групп на основании данных об отклонении экспериментальных значений интенсивностей от рассчитанных по аддитивной схеме.

В круг исследований нами вовлечено большое число пропаргиловых аминов, содержащих по соседству с ацетиленовой связью винильную, нафтильную, гидроксиметильную, m - и n -метил- или хлорфенильную группы. В исследованных соединениях одновременно варьировались заместители у атома азота [5].

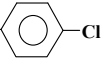
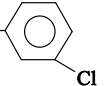
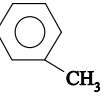
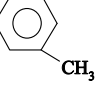
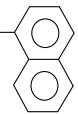
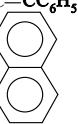

В результате проведенных исследований оказалось, что замена атома углерода в β -положении к тройной связи на атом азота не вызывает особых изменений частоты, а интенсивность меняется в пределах 1.3-3.9 ед. При переходе к четвертичным аммониевым солям наблюдается частичное уменьшение частот колебаний $\nu_{C\equiv C}$, а интенсивность полосы возрастает в 20-40 раз [табл.1].

В ходе изучения интенсивности полосы поглощения тройной связи в ацетиленовых соединениях, в которых тройная связь сопряжена с m - и n -хлорзамещенными ароматическими кольцами, наблюдается существенное падение интенсивности от 3.7-3.9 ед. до 1.8-1.9 ед. Интерес представляет полное отсутствие интенсивности тройной связи в нафтила также в (гидроксиметил)пропаргиловых аминах. Этот факт объясняется, по-видимому, внутримолекулярным p - π взаимодействием за счет неподеленных пар на атомах азота и кислорода.

При переходе же к сходно построенным четвертичным аммониевым солям как, напр., $(CH_3)_3N^+CH_2C\equiv CC(CH_3)_2OH \cdot I^-$, $(CH_3)_2HN^+CH_2C\equiv CC(CH_3)_2OH \cdot Cl^-$, интенсивность ацетиленовой связи достигает 27 и 37 ед., соответственно, а в случае аммониевой соли, не содержащей гидроксильной группы – 50-80 ед. Специальными опытами нами было установлено отсутствие влияния как эффекта поля,

Таблица 1

Спектральные характеристики ν в см^{-1} и молярные коэффициенты экстинкции ϵ пропаргиловых аминов и их четвертичных аммониевых солей

№	Соединение	Частота колебаний, $\nu \text{C}\equiv\text{C}$ см^{-1}	Относительная интенсивность полосы $\nu \text{C}\equiv\text{C}$	
			в растворе $\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{CCl}_4$	в чистом виде
1	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	2230	1,97	1,95
2	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ $\text{Br}^- \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	2235	82	—
3	$(\text{CH}_3)_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ $\text{Br}^- \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	2235	82	—
4	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 	2240	—	1,93
5	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 	2250	—	3,73
6	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 	2220	—	2,46
7	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 	2220	—	2,55
8	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 	2230	—	следы
9	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ CF_2H_2 	2235	62	—
10	 $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$	2235	—	следы

Продолжение табл. 1

11	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$	2230	–	следы
12	$(\text{CH}_3)_2\overset{+}{\text{N}}\underset{\text{Cl}^-}{\text{CH}_2}\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$	2240	37*	–
13	$(\text{CH}_3)_3\overset{+}{\text{N}}\underset{\text{I}^-}{\text{CH}_2}\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$	2240	27	–

* снят в CHCl_3 .

так и межмолекулярного взаимодействия на интенсивность ацетиленовой связи [2].

Таким образом полученные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии в пропаргиловых аминах p - π взаимодействия свободных электронных пар на атоме азота с π -электронным облаком тройной связи, снижающего интенсивность ацетиленовой связи. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что ИК-спектральным методом возможно установить структуры пропаргиловых аминов только после перевода их в соответствующие аммониевые соли.

Нами исследованы также инфракрасные спектры поглощений ряда третичных аминов, а также четвертичных аммониевых солей, содержащих в молекуле пропаргильную группу. В табл.2 приведены величины частот валентных и деформационных колебаний ацетиленовых групп некоторых моноацетиленовых соединений как в отсутствие растворителя, так и в растворе (CCl_4 , CHCl_3). В ИК-спектрах пропаргиловых аминов в отсутствие растворителя наблюдается полоса поглощения ацетиленовой связи $\equiv\text{CH}$ с частотой 3290 и 3280 cm^{-1} , в то время как в растворе CCl_4 эта полоса смещается до обычного значения (3320 и 3310 cm^{-1}) [6]. Как видно из табл. 2 во всех случаях в аммониевых солях в отсутствие растворителя частоты $\equiv\text{CH}$ связей проявляются в пределах 3240-3150 cm^{-1} , в то время как в хлороформных растворах изучаемых солей эта частота повышается и при концентрации 5% и ниже достигает 3300 cm^{-1} . В хлороформном растворе соли **9** при концентрации 5-10% наблюдаются две полосы поглощения ($\equiv\text{CH}$) при 3300 и 3180 cm^{-1} , что свидетельствует о существовании изучаемой соли, как в ассоциированном, так и в свободном состоянии.

В ходе дальнейших исследований получены также данные, свидетельствующие об образовании специфической межмолекулярной водородной связи с участием π -электронов $-\text{C}\equiv\text{C}-$ связи с атомом водорода группы $\equiv\text{CH}$, приводящей к смещениям частот поглощения на 30-20

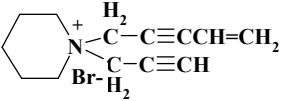
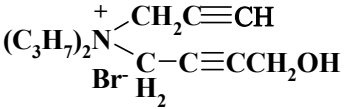
см⁻¹ в спектрах пропаргиловых аминов и на 150-60 см⁻¹ □ в спектрах четвертичных аммониевых солей. Наблюдаемое значительное смещение полос поглощения ν_{C≡CH} в четвертичных солях аммония, по всей вероятности, объясняется чрезвычайной подвижностью атома водорода при *sp*-гибридизованном атоме углерода.

Таблица 2

Частоты ν(см⁻¹) валентных ν_{C≡CH}, ν_{C≡C} и деформационных δ_{C≡CH} колебаний некоторых моноацетиленовых аминов и их четвертичных аммониевых солей

N	Соединение	Частоты колебаний, см ⁻¹		
		Валентные		Деформационные
		ν _{C≡CH}	ν _{C≡C}	δ _{C≡CH}
1	(CH ₃) ₂ NCH ₂ C≡CH	3290*	2080	640
2		3280* 3320**	2100 2100	640 630, 650
3		3290* 3310**	2100 2100	610, 640 630, 650
4		3290*	2100	650
5		3290*	2090	640
6		3150*	2100	630
7		3180*	2100	680
8		3160* 3300**	2100 2110	680 660, 680

Продолжение табл.2

9		3180* 3180** 3300**	2100 2110	660 660
10		3240*	2110	670

*без растворителя, ** в растворителе

В литературе имеются данные, свидетельствующие о межмолекулярном взаимодействии атома водорода при *sp*-гибризованном атоме углерода с π -электронным облаком тройной связи, приводящим к смещению частоты поглощения $\nu_{\equiv\text{CH}}$ на 12-14 см^{-1} в спектрах алкилаце-тиленов и на 22 см^{-1} в случае фенилацетилена [7-10]. Исходя из вышесказанного, определен-ный интерес представляло изучение влияния ониевого заместителя на образование водородных связей в четвертичных фосфониевых солях, содержащих пропаргильную группу [11].

Как видно из табл. 3, в которой приводятся характеристические частоты поглощений ИК-спектров ряда терминальных ацетиленовых соединений, в том числе содержащих фосфониевый заместитель, величины валентных колебаний частот $\nu_{\equiv\text{CH}}$ последних значительно меньше. На примере трифенилпропаргилфосфоний бромида показано, что в пределах концентрации 10% в ИК-спектре имеются две полосы поглощения $\nu_{\equiv\text{CH}}$ при 3295 и 3140 см^{-1} , а при разбавлении раствора наблюдаются увеличение интенсивности $\nu_{\equiv\text{CH}}$ в области 3295 см^{-1} , а также уменьшение интенсивности полос поглощения в области низких частот при 3140 см^{-1} , вплоть до исчезновения. Эти данные свидетельствуют о наличии межмолекулярных водородных связей между π -электронной системой тройной связи с атомом водорода (самоассоциация). Полученные данные позволяют заключить, что как в аммониевых [6], так и в фосфониевых солях [11] имеет место сильное смещение полос поглощений $\equiv\text{CH}$ группы на 150-160 см^{-1} . В ИК-спектрах смещение $\nu_{\equiv\text{CH}}$ в сторону более низких частот свидетельствует о большой прочности водородных связей.

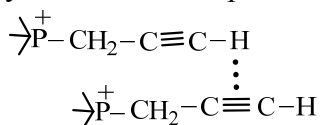


Таблица 3

Характеристические частоты поглощений в ИК-спектрах
терминальных ацетиленов

N	Соединение	Частоты колебаний, см ⁻¹		
		Валентные		Деформационные
		$\nu_{\equiv\text{CH}}$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$	$\delta_{\equiv\text{CH}}$
1	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	3290*	2100*	620*
2	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	3300*	2100*	620*
3	$\begin{array}{c} + \\ (\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{Br}^- \text{H}_2 \end{array}$	3150*	2090*	620*
4	$\begin{array}{c} + \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{Br}^- \text{H}_2 \end{array}$	3140* 3140** 3295*	2090* 2090** 2110**	620* 620** 640**
5	$\begin{array}{c} (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \\ \diagdown \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{P}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \diagup \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \\ \\ \text{Br}^- \end{array}$	3140*	2095*	640*

*без растворителя, **CHCl₃.

В продолжение этих исследований изучены ИК-спектры ряда диметил-2-винилпропар-гилоксипропиламинов **1-4** (табл.4), активированных электроноакцепторными заместителями в α -положении, а также четвертичных аммониевых солей **5-8** сходного строения [12].

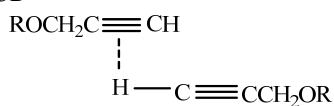
В табл. 4 приведены данные характеристических частот колебаний $\nu_{\equiv\text{CH}}$ $\text{C}\equiv\text{C}$ группы как в отсутствие растворителя, так и в хлороформных растворах. Так, в в ИК-спектрах аминов **2-4** области колебаний связи

$\equiv\text{C}-\text{H}$ наблюдаются полосы поглощений при $3295-3290\text{ см}^{-1}$. В отличие от этого в амине **1** имеется полоса валентных $\equiv\text{C}-\text{H}$ колебаний пониженной частоты при 3250 см^{-1} . При уменьшении концентрации амина **1** (табл.4) в растворе наблюдается смещение равновесия в сторону увеличения $\nu_{\equiv\text{CH}}$ до обычного значения $\square 3295\text{ см}^{-1}$. Во всех приведенных моноацетиленовых аммониевых солях **5-8** $\nu_{\equiv\text{CH}}$ смещены и имеют пониженные частоты при $3180-3160\text{ см}^{-1}$. Это может быть вызвано межмолекулярной ассоциацией за счет водородных связей между этинильным атомом водорода с кислородом карбонильной группы $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$, кислородом эфирной группы $\equiv\text{CH}\cdots\text{OR}_2$ или с тройной связью $\text{C}\equiv\text{C}\ \text{C}\equiv\text{CH}\cdots\text{C}$

Изучена концентрационная зависимость в хлороформном растворе в каждом из этих случаев. Установлено, что валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ групп не зависят от концентрации взятого раствора, однако полосы поглощений $\nu_{\equiv\text{CH}}$ меняются в зависимости от концентрации. Так, в 5%-ных растворах наблюдается частота при 3300 см^{-1} , а колебание $\nu_{\equiv\text{CH}}$ с низкой частотой отсутствует и проявляется в виде выступа на основной полосе.

Таким образом, при исследовании методом ИК-спектроскопии моноацетиленового амина **1** и аммониевых солей различного строения **5-8** (табл.4) выявлены смещения полос поглощения $\nu_{\equiv\text{CH}}$ в амине **1** на 45 см^{-1} , а в аммониевых солях – $140-120\text{ см}^{-1}$. В изучаемых нами моноацетиленовых аминах, аммониевых и фосфониевых солях наблюдается расщепление полос поглощений деформационных колебаний группы $\nu_{\equiv\text{CH}}$ в хлороформном растворе на две полосы при 640 и 620 см^{-1} , что может быть связано с межмолекулярными взаимодействиями.

На основании полученных данных сделан вывод о том, что смещение полос поглощения тройной связи $\nu_{\equiv\text{CH}}$ в колебательных спектрах моноацетиленовых производных строения $\text{R}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ обусловлено образованием π -комплексов



в результате межмолекулярного взаимодействия π -электронов $\text{C}\equiv\text{C}$ связи с подвижным атомом водорода $\equiv\text{C}-\text{H}$ группы.

Исходя из вышеизложенного, сравнивая приведенные результаты ИК-спектральных исследований пропаргиловых аминов, аммониевых солей линейного строения [6] и их кислородсодержащих аналогов [12] можно сделать вывод о том, что наблюдающееся различие смещений $\nu_{\equiv\text{CH}}$ в последних, вызванное межмолекулярными водородными связями,

вполне возможно, обусловлено не только электронными, но и стерическими факторами.

Таблица 4

Характеристические частоты поглощений в ИК-спектрах моноацетиленовых аминов и их аммониевых солей

N	Соединение	Частоты колебаний, см ⁻¹				
		Валентные				Деформационные
		$\nu \equiv \text{CH}$	$\nu \text{C} \equiv \text{C}$ $\nu \text{C} \equiv \text{N}$	$\nu \text{C}=\text{O}$	$\nu \text{C}-\text{O}-\text{C}$	$\delta \equiv \text{CH}$
1	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	3250* 3295**	2095 2100**	1700** 1700**	1080* 1080**	610* 610** 640**
2	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H}_2 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	3295*	2100*	1730*	1100*	630*
3	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	3290*	2100*	1670*	1080*	640*
4	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H}_2 \\ \\ \text{C}\equiv\text{N} \end{array}$	3290*	2100* 2220*	—	1090*	640*
5	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}^+-\text{C}-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{H}_2 \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	3160*	2095*	1700*	1060*	640*
6	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}^+-\text{C}-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{H}_2 \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	3180* 3300**	2100* 2105**	1730* 1730*	1080* 1080**	640* 640**
7	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}^+-\text{C}-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{H}_2 \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	3180*	2090*	1670*	1070*	640*
8	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}^+-\text{C}-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \quad \\ \text{Cl} \quad \text{H}_2 \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N} \end{array}$	3170* 3280**	2095* 2230* 2100** 2230**	—	1080* 1080**	640* 640**

*- без растворителя, **-в CHCl_3 .

Таким образом, нами установлено, что в исследованных ИК-спектральным методом пропаргиловых аминах, а также аммониевых и фосфониевых солях различного строения наблюдающиеся отклонения частот поглощения $\nu_{\text{C-N}}$ обусловлены различием подвижностей водородного атома у *sp*-гибридизованного атома углерода и прочностью межмолекулярных водородных связей. Полученные результаты могут быть использованы при осуществлении химических реакций с участием вышеописанных соединений.

Литература

1. Мушегян А.В. и Киноян Ф.С. // Арм.хим.ж., 1972, т. 25, № 1, с. 3.
2. Киноян Ф.С., Мушегян А.В., Чухаджян Э.О.// Арм.хим.ж. 1974, т. 27, № 11, с. 923.
3. Киноян Ф.С. // «Химия непердельных соединений». Изд. «Гитутюн» НАН РА, г.Ереван, 1994, с. 173.
4. Гастилович Е.А., Шигорин Д.Н., Комаров Н.В. // Оптика и спектроскопия, 1965, т. 19, вып. 3, с. 354.
5. Киноян Ф.С.// Хим.ж.Армении, 2005, т. 58, № 1-2, с. 103.
6. Киноян Ф.С.// Хим.ж.Армении, 2006, т.59, № 4, с. 151.
7. Шигорин Д.Н., Шемякин М.М., Колосов М.Н., Рябчикова Т.С. // Сб. «Строение вещества и спектроскопия». Изд. АН СССР, М., 1960, с. 36.
8. Фаворская Т.А., Сергиевская О.В.// ЖОХ, 1960, т. 30, с.132.
9. Гастилович Е.А., Жуков К.В., Шигорин Д.Н., Ярош О.Г., Акнурин И.С. // Оптика и спектроскопия, 1970, т. 29, вып. 1, с. 41.
10. Гастилович Е.А., Шигорин Д.Н.// Успехи химии, 1973, т. 42, вып. 8, с. 1353.
11. Киноян Ф.С.// Хим.ж.Армении, 2010, т. 63, № 4, с. 531.
12. Киноян Ф.С.// Хим.ж.Армении, 2011, т. 64, № 4, с. 565.

НЕСТАНДАРТНЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ ИЗ ПИРИМИДИНОВ

Г. Г. Данагулян

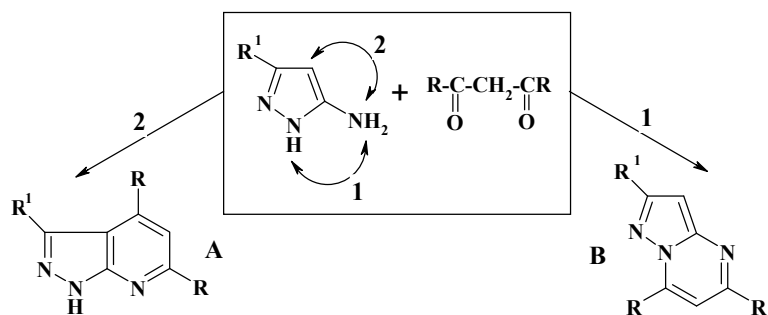
Институт органической химии НТЦ ОФХ НАН РА

e-mail: gdanag@email.com

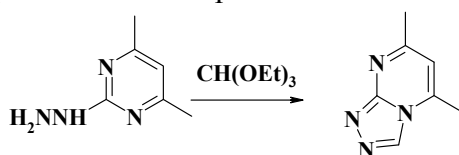
Реакции нуклеофильного замещения и рециклизации π -дефицитных гетероциклов под действием гетероароматических реагентов широко исследуются для разработки новых путей синтеза потенциально биоактивных веществ [1-4]. Актуальность тематики и интерес к этим исследованиям обусловлены также возможным превращением биогенных и биоактивных веществ в самом организме, что делает их важными инструментами для понимания метаболизма происходящих в организме, в том числе и с лекарствами, процессов. В последние годы еще одним стимулом к развитию таких работ, делающих их востребованными также фармацевтической промышленностью, стало становление и развитие “зеленой химии”, направленной на исключение применения токсических галоген-, нитро- и нитрозосодержащих реагентов [5]. Отмеченное выше в полной мере относится к конденсированным системам на основе пиримидина, включая производные пиразоло[1,5-а]пиримидина.

1. Синтез и биологическая активность пиразоло[1,5-а]пиримидинов

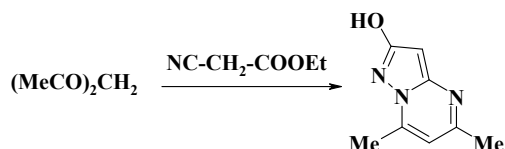
Применяемые на практике пути синтеза пиразоло[1,5-а]пиримидинов относительно немногочисленны. Как правило, они ограничиваются созданием нового кольца на основе уже имеющегося в молекуле гетероцикла, и поэтому их синтез бывает основан на взаимодействии α -аминопиразолов с β -дикарбонильными соединениями, что приводит к замещенным по обоим циклам пиразоло[1,5-а]пиримидинам [6, 7]. Амбидентность амидинового и гуанидинового фрагментов различных молекул, включая аминоказолы, в частности, аминоказолы, широко применяется в синтезе гетероциклических, в том числе и конденсированных, систем. Однако, нахождение аминоказолы в α -положении к гетероатому, приводит к появлению альтернативных направлений циклизации. Известно, что α -аминоказолы, способные вступать в реакции с β -дикарбонильными соединениями, как за счет амидинового фрагмента (путь **1**), так и с вовлечением енаминового участка молекулы (путь **2**), приводят к образованию либо пиримидинового, либо пиридинового колец, конденсированных с азоловым циклом [8, 9].



Другой путь синтеза состоит в замыкании азолового кольца на основе пиридинового. Примером такого синтеза является взаимодействие 2-гидразинопиридиноов с ортомуравьиным эфиром и некоторыми другими производными карбоновых кислот [10, 11].



Достаточно необычный метод получения производных этой системы из ацетилацетона и гидразида циануксусной кислоты, позволяет получить 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пириимидин с высоким выходом [9].

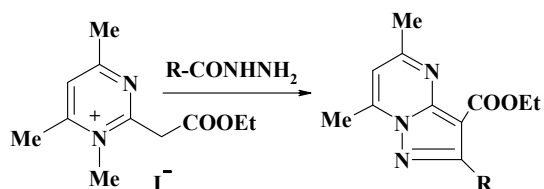


Актуальность синтеза пиразоло[1,5-а]пириимидинов обусловлена прежде всего их высокой биологической активностью. Так, соединения этой системы, содержащие в пиразольном кольце арилсульфонильный фрагмент, являются антагонистами 5-НТ₆ рецепторов, связанных с G белками (GPCR) [12-16]. Серотониновые 5-НТ₆ рецепторы играют важную роль при лечении заболеваний ЦНС, в частности, болезнью Альцгеймера и Гантингтона, шизофрении, других нейродегенеративных заболеваний, а также когнитивных расстройств и ожирения.

Эти рецепторы у млекопитающих находятся исключительно в центральной нервной системе, причем, главным образом, в участках головного мозга, ответственных за обучение и память. Данное направление поиска лекарств считается перспективным [17-19]. Еще одним свойством антагонистов 5-НТ₆Р является их способность подавлять ап-

петит, что может привести к созданию на их основе принципиально новых средств для снижения избыточного веса. Известно также, что они обладают способностью ингибировать ГАМК_A-рецепторы и пригодны для лечения и профилактики тревожности, эпилепсии и расстройств сна [20], а препарат “Залеплон” (Zaleplon), созданный на базе пиразоло[1,5-а]пиримидина, применяется в качестве седативного и снотворного средства [21]. Таким образом, перечисленные выше данные свидетельствует об актуальности работ по синтезу и исследованию закономерностей зависимости изменения биологических свойств от химического строения новых производных этой конденсированной системы.

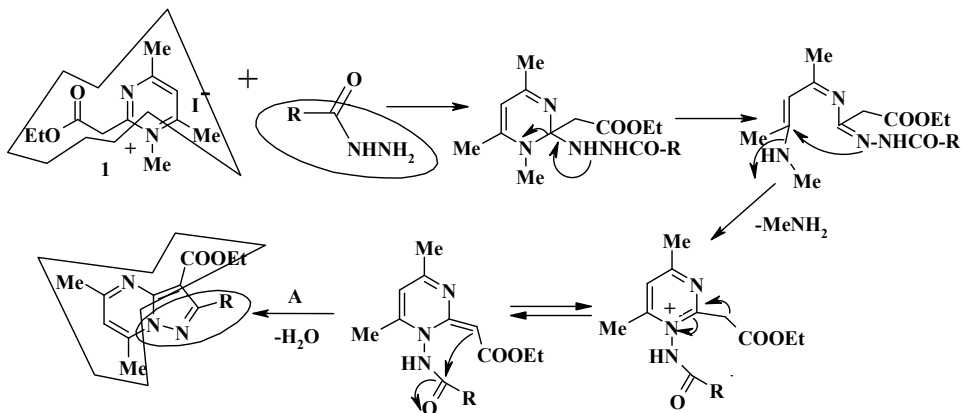
Отмеченные выше пути синтеза пиразоло[1,5-а]пиримидинов позволяют получать достаточно широкий, но тем не менее, ограниченный круг замещенных производных. Исходя из этого, разработка нетрадиционных путей получения новых производных пиразоло[1,5-а]пиримидина, содержащих трудно вводимые иными путями группы, является перспективным инструментом создания новых лекарственных препаратов. Последнее актуально в аспекте исследования перегруппировки пиримидиниевых солей (легко синтезируемых и поэтому достаточно доступных) в различные труднодоступные производные пиразоло[1,5-а]пиримидина. Еще одним плюсом данной рециклизации является наличие в молекуле продукта перегруппировки легко модифицируемой сложноэфирной группы.



2. Предыстория и суть превращения

Ранее, в процессе исследования рециклизаций производных пиримидина в реакциях с азотсодержащими нуклеофильными агентами, в нашей лаборатории было обнаружено необычное превращение иодида 1,4,6-триметилпиримидинил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (**1**), протекающее под действием гидразидов некоторых карбоновых кислот, которое не было описано в литературе [22-35]. Нами при этом были выделены производные пиразоло[1,5-а]пиримидина [36-39]. В недавних наших публикациях мы подтвердили общий характер подобной рециклизации для превращений соли пиримидиния под действием гидразидов карбоновых кислот [40-44]. Фактически, по своему характеру данная

перегруппировка может быть отнесена к типу тандемных реакций, на первом этапе которой происходит раскрытие пиримидинового кольца под действием нуклеофильного реагента, далее протекает рециклизация пиримидинового кольца, с образованием новой С-Н-связи и в тех же условиях реакции новая гетеро-циклизация, приводящая к замыканию второго - пиразольного цикла. На приведенной ниже схеме ломаной кривой отмечен фрагмент пиримидина, вошедший в конечный продукт рециклизации, а эллипсом – фрагмент гидрида.

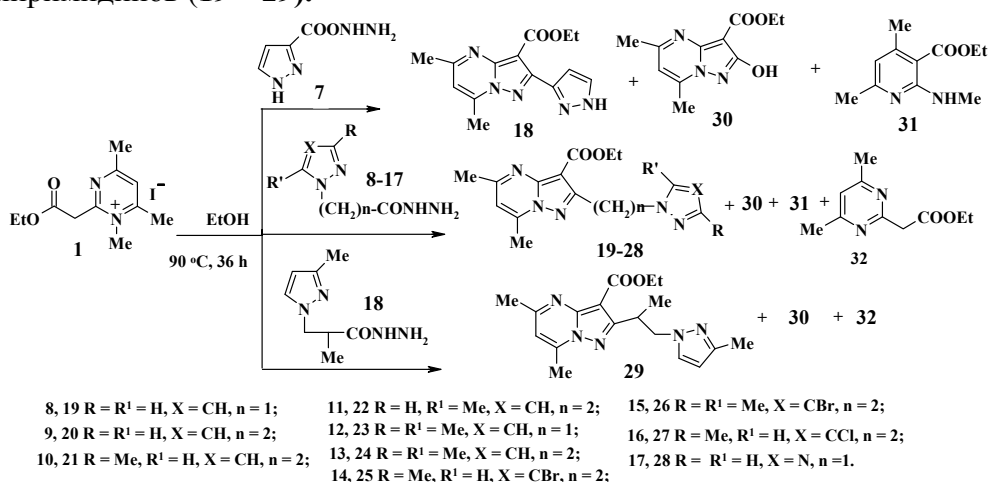


Реализация такого типа перегруппировки была доказана не только всеми доступными спектральными методами, но подтверждена также РСА. Отметим, что в предыдущих работах рециклизация была осуществлена под действием гидразидов алифатических, а также гетероароматических и гетарилалифатических кислот.

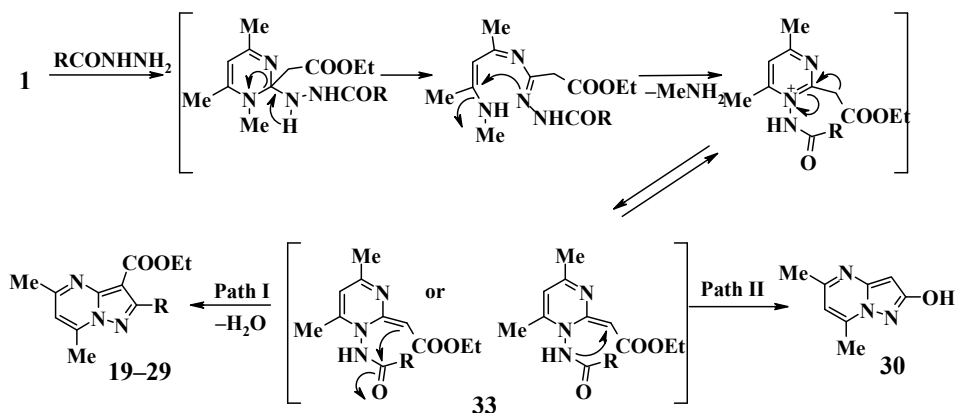
3. Синтез 2-азолилпиразоло[1,5-а]пиримидинов

В предлагаемом сообщении обобщены результаты исследований данной реакции под действием гидразидов азолилсодержащих карбоновых кислот, в частности, под действием гидразидов различных замещенных N-пиразолилуксусных, N-пиразолилпропионовых, N-1,2,4-три-азол-1-илуксусных и C-пиразолилкарбоновых кислот. Синтез гидразидов соответствующих азолилкарбоновых кислот осуществлен взаимодействием эфиров соответствующих кислот с водным раствором гидразина. Выбор азолил- и, прежде всего, пиразолилпроизводных был не случаен, т.к. среди активных 5-НТ₆Р лигандов велика доля арилсульфонилгетероциклических соединений, включающих производные пиразола [45]. Нагреванием в запаянной стеклянной ампуле полученных гидразидов азол-1-илзамещенных карбоновых кислот **7-18** с иодидом пиримидиния **1** (при соотношении реагентов 2 : 1), был синтезирован и выделен ряд азолилзамещенных пиразоло[1,5-а]-

пиримидинов (19 – 29).

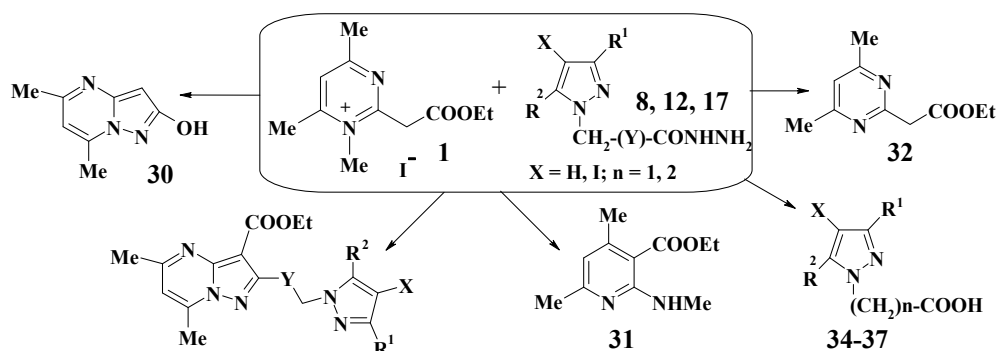


Отметим, что помимо пиразолопиримидинов **18-29** из реакционной смеси во всех опытах был выделен и другой продукт рециклизации – 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (**30**). В процессе трансформации, в отдельных случаях, в небольших количествах выделялись также продукт енаминовой перегруппировки исходной соли **1**– 4,6-диметил-2-метиламино-3-этоксикарбонилпиримидин (**31**) и продукт деметилирования той же соли **1**– этиловый эфир 4,6-диметилпиримидинил-2-уксусной кислоты (**32**), которые образуются в ходе и других нуклеофильных рециклизаций пиримидинов [46-50]. Превращения, приводящие к образованию производных пиразоло[1,5-а]пиримидина **18-29** и **30** могут быть объяснены получением промежуточного аддукта перегруппировки **33**. Последняя стадия его рециклизации, а именно, замыкание пятичленного кольца, может протекать соответственно в двух направлениях.

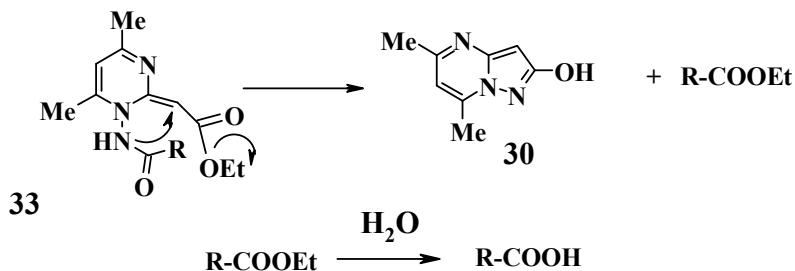


В реакциях иодида **1** с гидразидами (4-иодо-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой и (4-формил-3,5-диметилпиразол-1-ил)пропановой кислот соответствующие 2-пиразолилпроизводные 3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина были зафиксированы лишь хроматографически, однако, их не удалось выделить в чистом виде. В этих примерах основным продуктом рециклизации оказался 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**30**). Образование продуктов описываемой рециклизации подтверждено спектрами ЯМР (в случае соединения **27** также рентген-структурным анализом), а их чистота и индивидуальность доказаны на основании ТСХ и данных элементного анализа.

Впервые в случае подобных превращений в некоторых примерах нам удалось выделить также *N*-азолилкарбоновые кислоты **34-37**, соответствующие исходным гидразидам азолилукусусных кислот **8, 12, 17**, а также гидразиду 3,5-диметил-4-иодпиразол-1-илпропановой кислоты, с выходами, соответственно, 16, 22, 13 и 20%. Строение всех кислот подтверждено спектрально и встречным синтезом.



Образование таких кислот, по-видимому, является результатом элиминирования азолилалкильного фрагмента в ходе превращения по пути II и его взаимодействия с водой, выделяющейся при гетероциклизации, протекающей по пути I. Оно также косвенно подтверждает предлагаемую схему превращения.



Примечательно, что нам не удалось зафиксировать в продуктах перегруппировок самих этиловых эфиров тех же азолилкарбоновых кислот (что ожидалось исходя из схемы реакции образования пиазолопиримидина **30**). Структура молекулы соединения **27**, подтвержденная РСА, представлена на рис. 1, где отмечены два циклических фрагмента: пиазольное кольцо и бициклический пиазо-ло[1,5-а]пиримидин, имеющие плоскую конформацию. В трехмерной упаковке молекул в кристаллической решетке наблюдается неклассическая водородная связь C8-H8 \cdots O13 ($D-H=1.01(3)\text{\AA}$, $H\cdots A=2.46(3)\text{\AA}$, $D\cdots A=3.409(3)\text{\AA}$, $D-H-A=157(2)^\circ$). Эта водородная связь связывает молекулы соединения в бесконечную цепочку в направлении [1 0 0] (рис. 2).

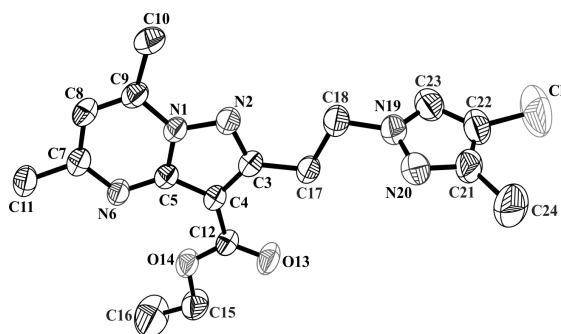


Рис. 1. Структура молекулы **27** с нашей нумерацией. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

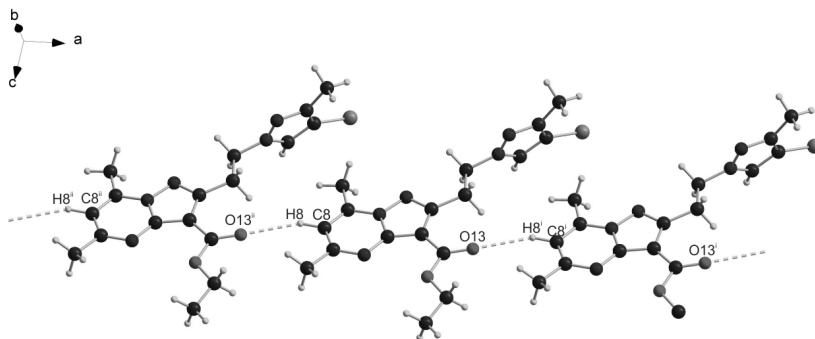


Рис. 2. Бесконечная цепь молекул вдоль [1 0 0].

4. Результаты биологических исследований

Проведены изучения антиоксидантной активности некоторых из синтезированных гидразидов азолилкарбоновых кислот и продуктов рециклизаций [51]. Показано, что практически все исследованные сое-

динения проявляют антиоксидантную активность. Первичный скрининг продемонстрировал перспективность их более глубокого исследования, поскольку во взятых концентрациях они проявили высокую или среднюю активность. Среди апробированных 11 образцов 9 проявили высокую и 2 – среднюю активность. Высокую антиоксидантную активность проявили гидразиды **7, 8, 10, 13, 14, 15, 17**, а также гидразид 4-иод-3,5-диметилпиразол-1-илпропановой кислоты. Средней активностью обладает гидразид 4-формил-3,5-диметилпиразол-1-илпропановой кислоты. Из двух изученных производных пиразолопиримидина соединение **25** проявило среднюю активность, тогда как соединение **26** – высокую. Важно, что все 11 препаратов по своей антиоксидантной активности значительно или существенно превосходили соответствующий контроль. Поскольку корректность самого метода не вызывает сомнений [52, 53], полученные результаты могут считаться хорошей основой для развития исследований в данном направлении.

Работа выполнена в рамках совместного Армяно-Российского гранта 13RF-087 Гос. комитета науки МОН РА и РФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danagulyan G. G., Sahakyan L.G., Katritzky A. R., Denisenko S. N.// *Heterocycles*, **2000**, 53, p. 419.
2. Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Pervova M.G., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N.// *Tetrahedron*, **2012**, 68, No. 27–28, p. 5445.
Małkosza M.//*Synthesis*, **2011**, No. 15, p. 2341.
4. Вербицкий Е.В., Чепракова Е.М., Первова М.Г., Данагулян Г.Г., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. // *Известия Российской АН (серия химическая)*, **2015**, No 3, с. 689-694.
Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N.// *Eur. J. Org. Chem*, **2012**, 33, p. 6612.
6. Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A.// *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2011**, 47, 321. [*Химия гетероцикл. соединений*, **2011**, 393]
7. Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Kirakosyan V.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2011**, 47, 386. [*Химия гетероцикл. соединений*, **2011**, 465.]
8. Dorn V. H., Zubek A. Pyrazolo[3,4-b]pyridine. // *Angew. Chem.*, **1967**, Bd. 79, N T-22, S. 981.
9. Ried W., Köcher E.-U.// *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, 647, S. 116.
10. Shirakawa K.// *Yakugaku Zasshi.*, **1958**, 78, 1395; *Chem. Abstr.* **1959**, 53, 8150e.
11. Allen C. F. H., Beilfiuss H. R., Burness D. M., Reynolds G. A., van Tinker J., Allan J. A. // *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 787.

12. Ivachtchenko A.V., Golovina E.S., Kadieva M.G., Koryakova A.G., Mitkin O.D., Tkachenko S.E., Kysil V.M., Okun I. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011, v. 46(4), p. 1189.
13. Ivachtchenko A.V., Golovina E.S., Kadieva M.G., Kysil V.M., Mitkin O.D., Tkachenko S.E., Okun I. // *Bioorg Med. Chem.* **2011**, v. 19(4), p. 1482.
14. Ivashchenko A.A., Ivashchenko A.V., Savchuk N.F. // *Int. Pat. Appl. WO 2009093208* (2009).
15. Ivashchenko A.A., Ivashchenko A.V., Savchuk N.F. // *Int. Pat. Appl. WO 2009093206* (2009).
16. Ivashchenko A.A., Ivashchenko A.V., Savchuk N.F. // *Int. Pat. Appl. WO 2009/093209* (07.30.2009).
17. Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. // *Drug Disc. Today.* **2006**, 11, 283.
18. Ge'rard C., Martres M.-P., Lefe'vre K., Miquel M.-C., Verge' D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. // *Brain Research*, **1997**, 746, 207.
19. Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. // *Neuropsychopharmacology*, **2004**, 29, 93.
20. Англада Л., Гульетта А., Паломер А. // *Европ. пат. EP 06118454.5* (2006); *Патент России 2458063* (2006).
21. *Pat. US 5 714 607* (American Суанамид; 3.2.1998; USA-prior. 1.12.1995)
22. Кеннер Г., Тодд А.- *Пиримидин и его производные.* /В сб. "Гетероциклические соединения" под ред. Р. Эльдерфильда, И. Л. // **6**, с. 195 – 267 (1961).
23. van der Plas H.C., *Ring Transformations of Heterocycles, Vol. 1, 2.* London, New-York, Acad. Press. (1973).
24. van der Plas H. C. // *Heterocycles*, **9**, N 1, p. 33 – 78 (1978).
25. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А. // сб. *Пятичленные ароматические гетероциклы*, Рига "Зинаите", с. 188, (1979).
26. Пожарский А.Ф. - *Теоретические основы химии гетероциклов.* / Москва. Изд. "Химия" (1985).
27. van der Plas H.C. // *Adv. Heterocycl. Chem.*, **74**, 1 (1999).
28. Алексеева Н.В., Яхонтов Л.Н. // *Успехи химии*, **59**, 888 (1990).
29. van der Plas H.C. // *Acc. Chem. Res.*, 462 (1978).
30. Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Успехи химии*, **53**, 1648 (1984).
31. van der Plas H.C. // *Adv. Heterocycl. Chem.*, **84**, 31 (2003).
32. Русинов В.Л., Чупахин О.Н. - *Нитроазины*, Сибирское отд. изд. "Наука" Новосибирск (1991).
33. Джоуль Дж., Миллс К. - *Химия гетероциклических соединений.* / Москва, изд. "Мир" (2004).
34. El Ashry E.S.H., El Kilany, Rashed N, Assafir H. // *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 75, p. 80 - 166.
35. Shaban M.A.E., Morgaan A.E.A. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1999**, 75, 234 - 283.

36. Danagulyan G.G., Tadevosyan D.A., Tamazyan R.A., Panosyan G.A. // *Chem.Heterocycl. Compd.***2006**, v. 42, p. 233.[Химия гетероцикл. соединений, **2006**, с. 262.]
37. Danagulyan G.G. – “Application of new nucleophilic rearrangements of pyrimidinium salts for synthesis of various classes of biologically active heterocycles” // *4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, Thessaloniki (Greece) August 26 - September 1, 2006, 2-PO23, P.340.*
38. Danagulyan G.G. // *5th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, June 17-21, 2007, Portoroz, Slovenia, OP026 (Farmaceutski vestnik, 2007, v.58, P. 80).*
39. Danagulyan G.G. // *5th European – Asian (Eurasian) Meeting on Heterocyclic Chemistry (ЕАМНС 5), Kuwait, March 1-6, 2008, p. 84.*
40. [40] Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Аттгарян О.С., Данагулян А.Г., Чупахин О.Н. // *Хим. ж. Армении, 2014, 67(1), 85.*
41. Danagulyan G.G., Tumanyan A.K., Attaryan H.S., Tamazyan R.A., Danagulyan A.G., Ayvazyan A.G. // *Chem. Heterocycl. Compd., 2015, 51(5), 483–490. [Химия гетероцикл. соединений 2015, 483.]*
42. Совместный Армяно-Российский грант. // Проект 13RF-087 Гос. комитета науки МОН РА и РФФИ (рук. Данагулян Г.Г., Чупахин О.Н.).
43. Danagulyan G., Tumanyan A. // *6th Russian-Korean Conference "Current Issues of Biologically Active Compound Chemistry and Biotechnology", Novosibirsk, July, 5-10, 2015, p. 162.*
44. Danagulyan G. // *2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry, Novosibirsk, July, 5-10, 2015, 70.*
45. Головина Е.С. - Новые антагонисты 5-НТ₆ рецепторов, содержащие арилсульфонильный фрагмент: взаимосвязь структура - биологическая активность. // *Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, Москва – 2012.*
46. Sagitullin R.S., Kost A.N., Danagulyan G.G. // *Tetrahedron Letters***1978**, N 43, 4135.
47. Danagulyan G.G., Saakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N. // *Chem. Heterocycl. Compd., 1999, v.35, N 11, 1572.*
48. Danagulyan G.G. // *Chem. Heterocycl. Compd., 2005, 41, 1205. [Химия гетероцикл. Соединений 2005, 1445.]*
49. Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Panosyan G.A. // *Chem. Heterocycl. Compd. 2001, 37, 323. [Химия гетероцикл. Соединений 2001, 351.]*
50. Danagulyan G.G., Panosyan G.A., Sahakyan L.G. // *Chem. Heterocycl. Compd. 2007, 43, 996. [Химия гетероцикл. Соединений 2007, 1175.]*
51. Арутюнян И.А. – «Синтез и антиоксидантная активность азотсодержащих гетероциклов и их производных». / *Дипломная работа, Российско-Армянский (Славянский) университет, Ереван, 2014.*
52. Уткина Н.К., Кулеш Н.И. // *Хим.-фарм. журнал, 2012, N 8, с. 23-26.*
53. Шендрик А.Н., Бураков Н.И., Каниболоцкий А.Л., Одарюк В.В., Каниболоцкая Л.В., Одарюк И.Д. // *Журн. орг. та фарм. химii, 2011, т. 9, вып. 4 (36), с. 61-64.*

СИНТЕЗЫ НОВЫХ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА БАЗЕ N,S,O-СОДЕРЖАЩИХ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И АЗИНОВ

А.П.Енгоян

Национальный аграрный университет Армении

E mail: ayengoyan@mail.ru

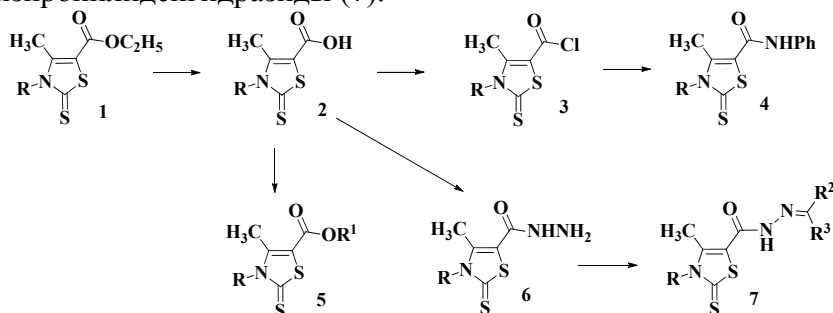
Обеспечение растущего населения планеты продуктами питания является одной из важнейших проблем современности. Благодаря своей экономической эффективности минеральные удобрения и химические средства защиты растений все еще остаются безальтернативными средствами для получения высоких и качественных урожаев продукции сельского хозяйства. К новым препаратам предъявляются очень жесткие экологические и природоохранные требования.

С другой стороны, необходимо постоянное пополнение арсенала используемых пестицидов, поэтому в настоящий период разработка новых средств защиты растений является одной из важнейших задач современной синтетической органической химии.

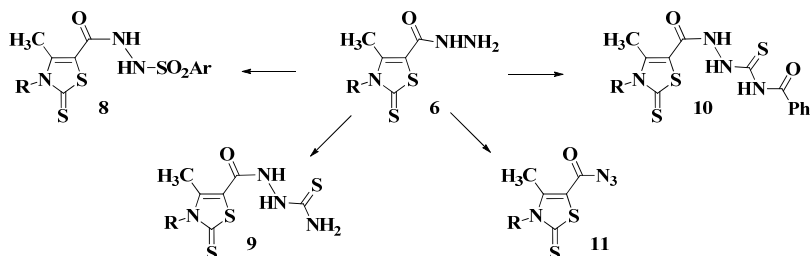
подавляющее большинство применяемых пестицидов и регуляторов роста растений синтезированы на базе N,S,O-содержащих пятичленных и шестичленных гетероциклов. Нами осуществлен целенаправленный поиск новых препаратов, обладающих гербицидными, фунгицидными и росторегулирующими свойствами, в рядах неконденсированных или конденсированных моно-, би- и трициклических систем, содержащих указанные гетероциклы.

Производные пятичленных гетероциклов

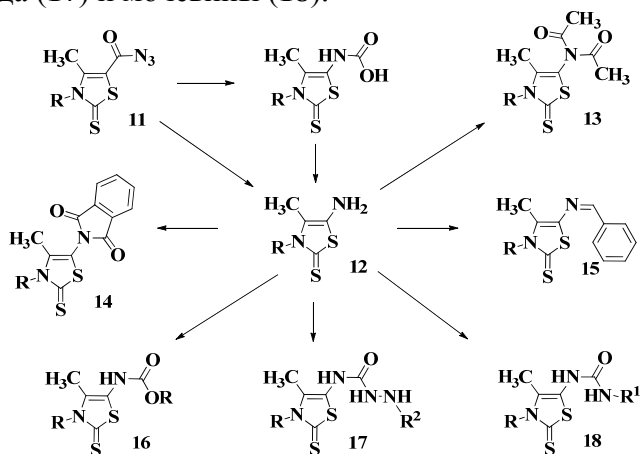
Основным исходным реагентом синтеза производных тиазола являлся этиловый эфир 3-алкил-4-метил-2-тиоксо-2,3-дигидро-тиазол-5-карбоновой кислоты (1), из которого получены соответствующие кислоты (2), их хлорангидриды (3), амиды (4), эфиры (5), гидразиды (6) и изпропилиденгидразиды (7).



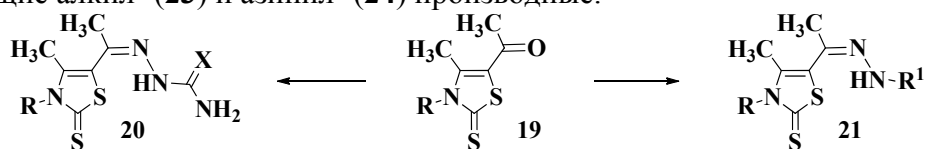
Дальнейшие преобразования осуществлены на основе гидразида (6) с выходом на соответствующие N'-фенилсульфонилгидразиды (8), тиосемикарбазиды (9), N-(N'-гидразинокарботиоил)-бензамиды (10) и азиды (11).

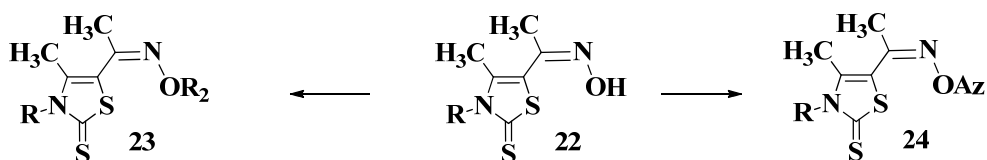


Азиды (11) легко превращаются в соответствующие 5-аминотиазолы (12), преобразованием которых синтезирован большой ряд новых производных: N,N-диацетил- (13), изоиндолил- (14), бензилиден- (15), эфиров карбаминовой кислоты (16), производных семикарбазида (17) и мочевины (18).

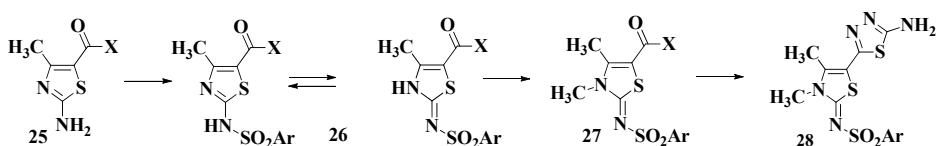


Для расширения ряда тиазолов синтезированы (2-тиоксо-2,3-дигидро-тиазол-5-ил)-этаноны (19), функционализацией которых получены соединения 20, гидразоны (21), оксимы (22) и его соответствующие алкил- (23) и азинил- (24) производные.

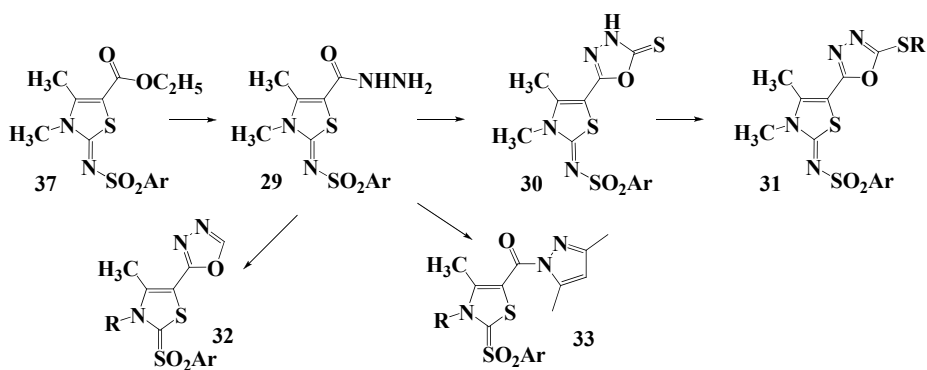




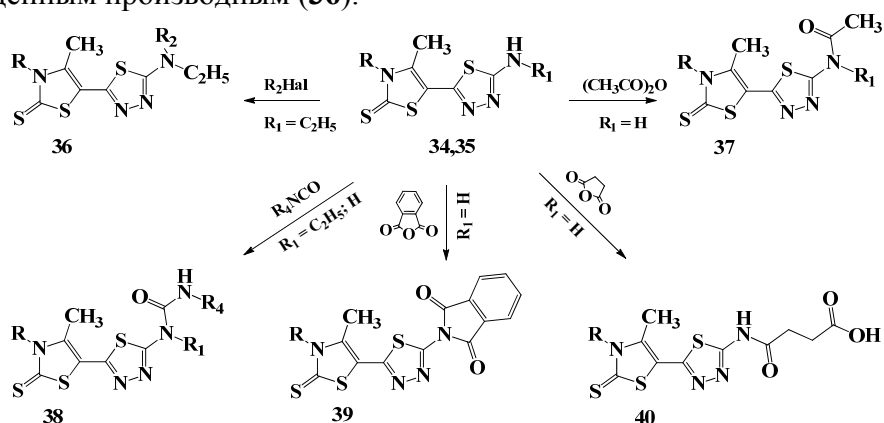
С целью выявления связи между строением и биологической активностью синтезируемых соединений получены 2-аминоаналоги (**25**) описанных выше исходных кислот и кетонов. На примере эфиров 2-арилсульфонилимино-тиазол-5-карбоновой кислоты (**26**) доказано, что алкилирование протекает по атому азота гетероцикла.



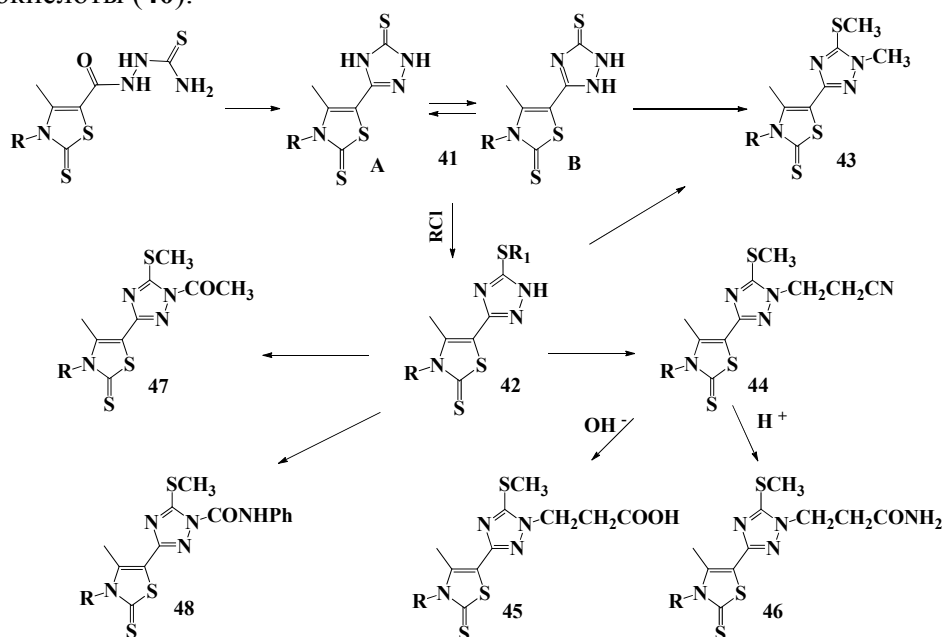
1,3,4-Тиадiazол, 1,3,4-оксадиазол и пиразол входят в состав многих химических средств защиты растений. В связи с этим большой практический интерес представлял синтез бигетероциклических систем с сочетанием в молекулах тиазольного кольца с одним из указанных гетероциклов. С этой целью гетероциклизацией 2-арилсульфонилимино-тиазол-5-карбоновых кислот (**27**, X=OH) синтезированы соответствующие 5-(тиазол-5-ил)-2-амино-1,3,4-тиадiazолы (**28**), из которых получены N-фенилмочевины, ацетамиды и их N-метильные производные. Гидразиды 2-арилсульфонилимино-4-метил-тиазол-5-карбоновых кислот (**29**) под действием сероуглерода и гидроксида калия циклизируются в 2-арилсульфонилимино-3,4-дигидро-5-(5-тиоксо-4,5-дигидро-[1,3,4]-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазолы **30**, из которых далее получены продукты алкилирования (**31**). Гетероциклизацией **29** синтезированы производные оксадиазолил-тиазола (**32**) и (пиразол-1-ил)-(тиазол-5-ил)метанона (**33**).



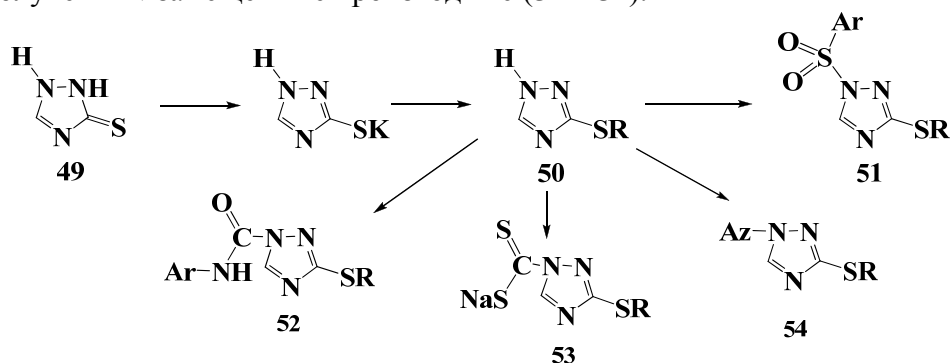
Взаимодействием гидразидов (6) с этилизотиоцианатом синтезированы тиосемикарбазиды, кислотным гидролизом которых получены 2-этиламино-5-(2-тиоксо-3-алкил-4-метил-3*H*-тиазол-5-ил)-1,3,4-тиадиазолы (34). При кипячении 3-алкил-4-метил-2-тиоксо-3*H*-тиазол-5-карбоновых кислот (2) с тиосемикарбазидом образуются соответствующие 2-аминопроизводные (35, R¹=H). Реакция 2-этиламино-производных 34 с алкилгалогенидами приводит к соответствующим N-алкилзамещенным производным (36).



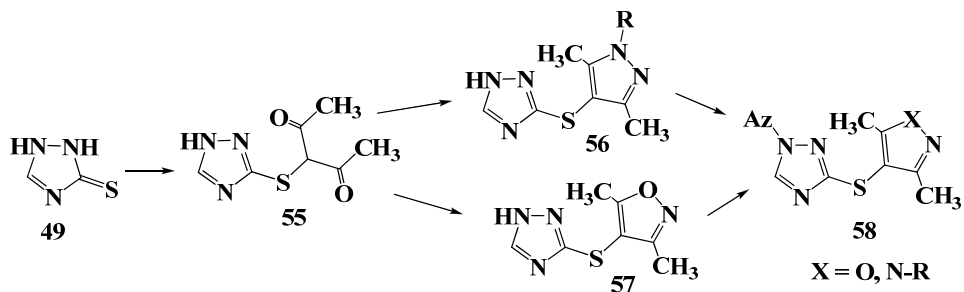
Взаимодействием 2-амино-производных (35) с уксусным ангидридом синтезированы соединения 37. Аминопроизводные (34,35) с арилизоцианатами образуют соответствующие арилмочевины (38), а с изобензофуран-1,3-дионом – соединение 39, а с дигидрофуран-2,5-дионом – амидокислоты (40).



При кипячении тиосемикарбазида с раствором едкого кали происходит циклизация с образованием триазольного цикла (41). По данным спектров ^1H и ^{13}C ЯМР алкилирование соединений 41 протекает по экзоциклическому атому серы (42,43). S-Производные (42) под действием акрилонитрила образуют продукты N-замещения (44). Щелочным и кислотным гидролизом последних получены соответствующие N-пропионовые кислоты (45) и их амиды (46). Взаимодействием соединений 42 с уксусным ангидридом и фенилизотиоцианатом синтезированы соответствующие ацетилпроизводные (47) и анилиды (48). Синтез производных 1,2,4-триазола осуществлялся на базе 1,2-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона (49). Под действием галогенпроизводных при 20°C в воде или кратковременном нагревании в ацетоне замещение протекает исключительно у атома серы (50), что доказано данными спектров ^1H и ^{13}C ЯМР. Дальнейшее замещение в триазольном цикле осуществляется по атому азота первого положения гетеро-цикла. Так, из соединения 50 получены N-замещенные производные (51 – 54).

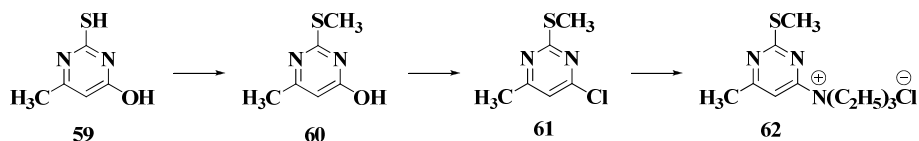


Алкилированием триазола 49 синтезирован 3-((1H-[1,2,4]-триазол-3-ил)тио)-пентан-2,4-дион (55), который с различными гидразидами или гидросиламином образует соответствующие пиразолилтиотриазолы (56) и изоксазолилтиотриазол (57). Дальнейшее введение азинильного заместителя (Az) также приводит к неконденсированным трициклическим системам (58).

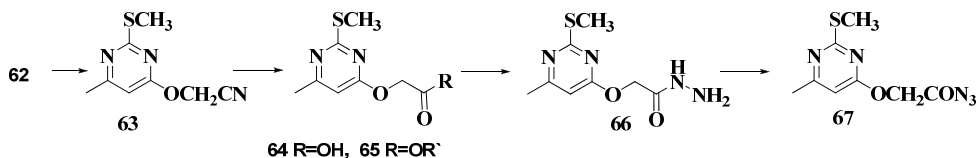


Производные азинов (пиримидина, 1,3,5-триазина и пиридазина).

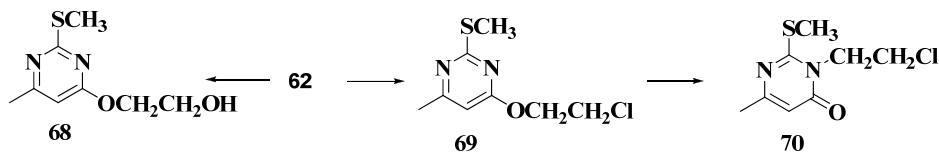
Производные 2-меркаптоурацила интересны в плане поиска новых пестицидов, так как содержат пиримидиновое кольцо. Алкилированием 2-меркаптоурацила (**59**) диметилсульфатом получен 2-метилтио-4-окси-6-метилпиримидин (**60**). Продукт хлорирования последнего (**61**) с триметиламином образует хлорид (2-метилтио-6-метилпиримидин-4-ил)триметиламмония (**62**).



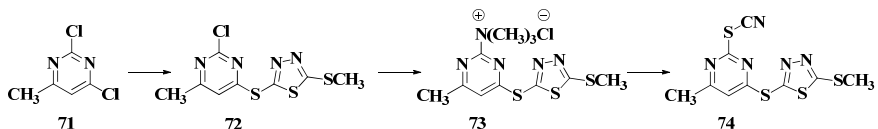
Осуществлена широкая функционализация полученной соли. С цианметилирующей смесью она образует цианметилоксипроизводное (**63**), которое переведено в соответствующие кислоту (**64**), эфир (**65**), гидразид (**66**) и азид (**67**).



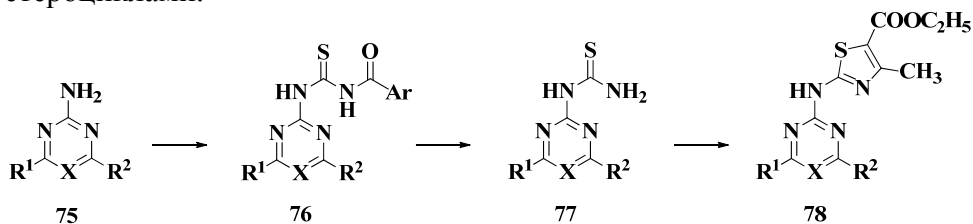
Реакцией той же соли (**62**) с этиленгликолем получено соединение **68**, а с этиленхлоргидрином - пиримидин (**69**), который подвергается перегруппировке с образованием 3-(2-хлорэтил)-6-метил-2-метилтио-3Н-пиримидин-4-она (**70**).



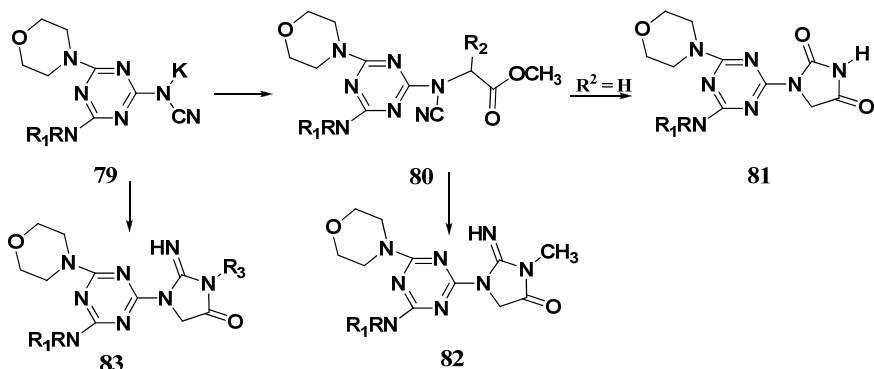
С целью синтеза многоядерных гетероциклических систем взаимодействием 2,4-дихлорпиримидина (**71**) с 5-(метилтио)-3Н-1,3,4-тиадиазол-2-тионом получены соединения (**72**). При этом по данным ^1H и ^{13}C ЯМР спектров замещение протекает по атому хлора четвертого положения пиримидина. Под действием триметиламина из **72** образуется четвертичная соль (**73**), которая легко реагирует с KSCN образуя роданпроизводное (**74**).



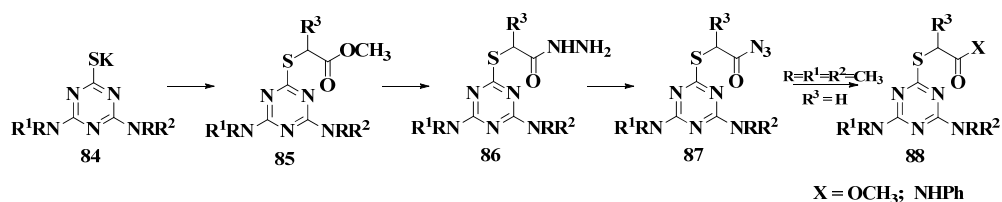
Реакцией 4,6-дизамещенных 2-аминоазинов (**75**) с бензоил-хлоридом и тиоцианатом аммония получены бензоилтиомочевины (**76**), дебензоилирование которых приводит к тиомочевинам (**77**). Их гетероциклизацией хлорацетоуксусным эфиром синтезированы соединения **78**, в которых азиновые кольца сочетаются с пятичленными гетероциклами.



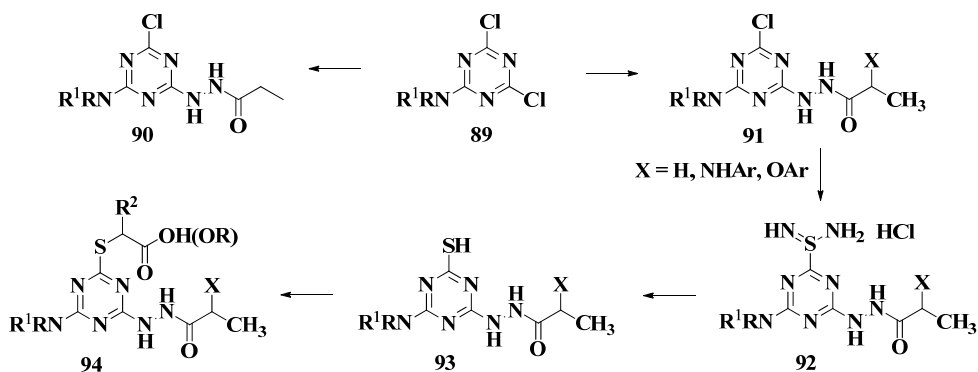
Взаимодействием калиевых солей цианамино-1,3,5-триазинов (**79**) с эфирами α -бромкарбоновых кислот синтезированы соединения **80**. При спиртово-щелочном гидролизе последних образуются продукты внутримолекулярной циклизации - **81**, а при аминолизе водным раствором метиламина - **82**. Исходные соли (**79**) реагируют с аниламидами α -хлоруксусной кислоты с образованием 2-имино-4-оксо-3-арилимидазолидинового цикла (**83**).



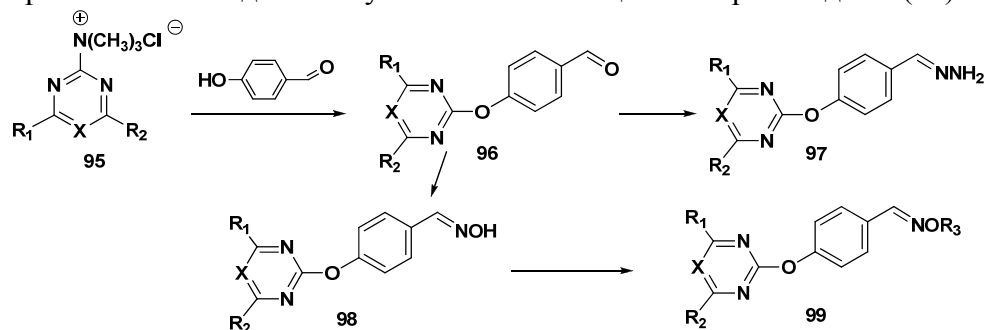
Взаимодействием меркапто-1,3,5-триазинов (**84**) с эфирами бромуксусной и α -бромпропионовой кислот получены эфиры соответствующих кислот (**85**), переведенные в гидразиды **86**. Установлено, что из последних только бис-диметиламинозамещенные производные с нитритом натрия в присутствии уксусной кислоты образуют азиды (**87**). Реакция азидов с метанолом и анилином протекает аномально с выделением эфиров и анилидов триазирилтиоалканкарбоновых кислот (**88**).



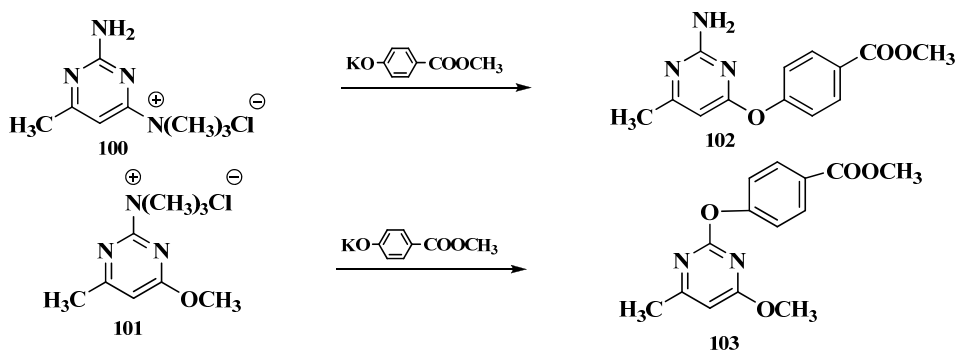
Взаимодействием дихлортриaziнов (89) с замещенными гидразидами синтезированы ацилгидразиды 90 и 91. Последние (91) реакцией с тиомочевинной переведены в тиоурониевые соли (92) и далее - меркаптопроизводные (93). Их взаимодействием с галогенкарбоновыми кислотами или их эфирами получены целевые ацилгидразиды (94).



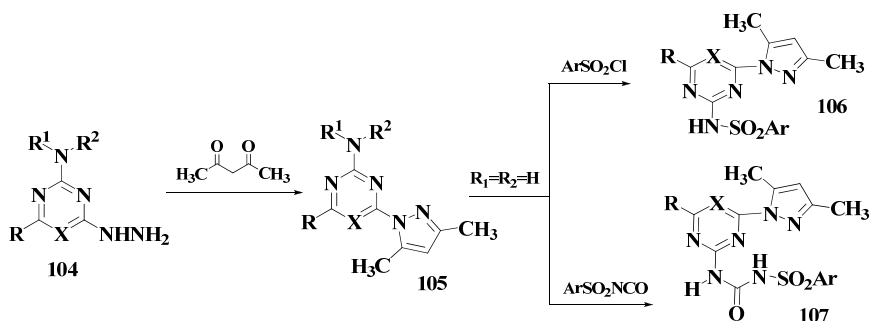
Хлориды 4,6-замещенных 2-триметил-1,3,5-триазинил (пиримидинил)аммония (95) взаимодействуют с 4-оксибензальдегидом с образованием азилоксибензальдегидов (96). Последние переведены в бензилиденгидразины (97) и азилоксибензальдоксими (98). Алкилированием последних получены алкилзамещенные производные (99).



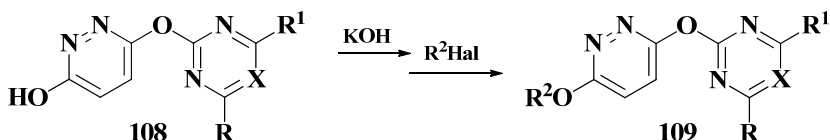
Изучено также взаимодействие хлоридов пиримидинил-триметиламмония (100,101) с алкиловыми эфирами 4-оксибензойной кислоты с образованием эфиров соответствующих пиримидинилоксибензойных кислот (102,103).



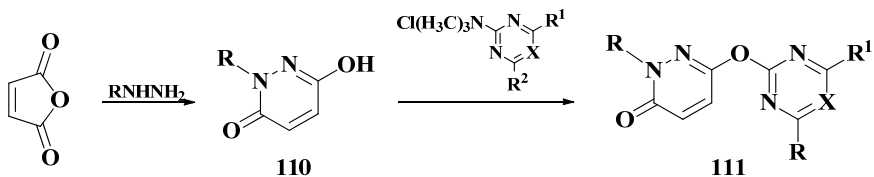
Реакцией 6-замещенных 2-алкил(диалкил)амино-4-гидразино-пиримидинов (**104**) с пентандионом-2,4 получают пиразолилпиримидины (**105**). Последние были переведены в арилсульфониламино-пиримидины (**106**) и арилсульфонилмочевины (**107**).



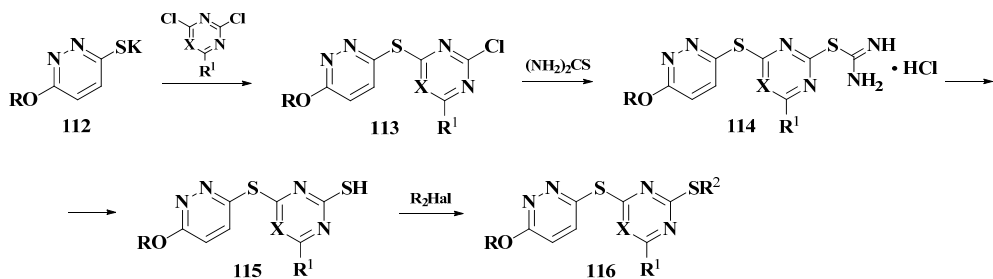
Незамещенный 3-оксипиридазон-6 в зависимости от условий алкилирования может образовывать как N-, так и O-производные. Нами было показано, что при взаимодействии калиевой соли соединения (**108**) с галогенидами в среде ДМФ образуются исключительно O-производные (**109**).



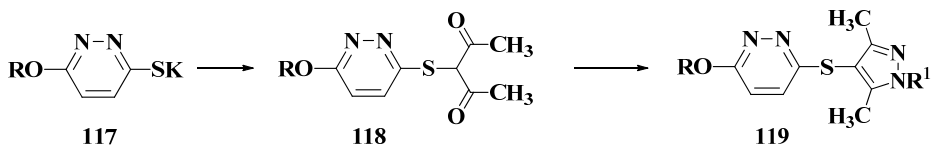
N-Замещенные производные (**111**) синтезированы реакцией N-замещенных оксипиридазонов (**110**) с хлоридами триметилазиниламмония.



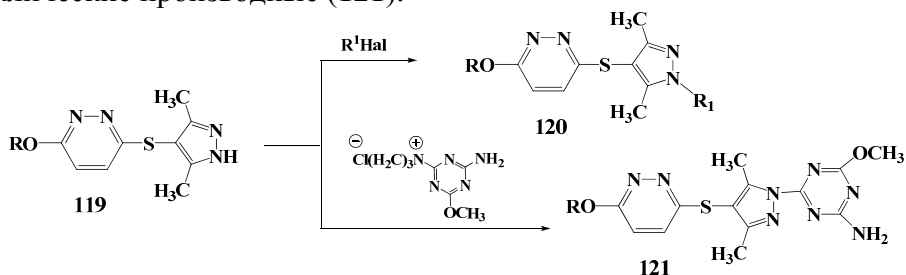
Соответствующие азинилтиопиридазины (**113**), полученные взаимодействием калиевых солей **112** с дихлоразинами, через соли тиурония (**114**) переведены в тиолы (**115**), из которых действием галогенидов синтезированы S-замещенные продукты (**116**).



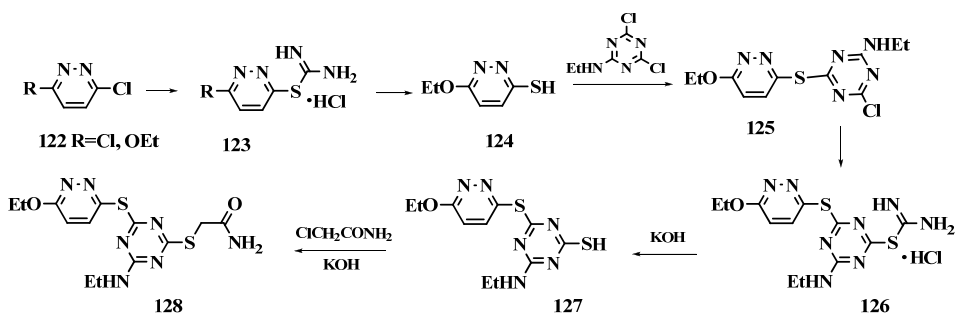
На основе калиевых солей алкокси(фенокси)тиопиридазинов (**117**) получены дионы (**118**), циклизованные до соответствующих пиразолилтиопиридазинов (**119**).



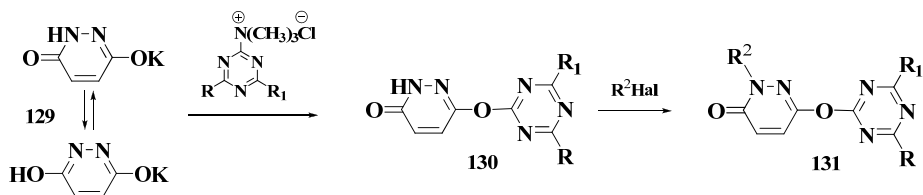
Алкилированием последних (**119**) алкил- и карбамоилметилгалогенидами получены N-замещенные производные (**120**), а реакцией с четвертичной аммониевой солью 1,3,5-триазина образуются трициклические производные (**121**).



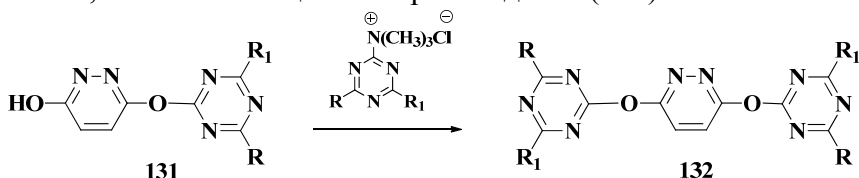
Из пиридазина (**122**, R=OEt) через тиурониевую соль (**123**) и тиол (**124**) получен S-замещенный триазино-пиридазин (**125**). Из последнего тем же путем (через **126** и **127**) синтезирован продукт алкилирования (**128**).



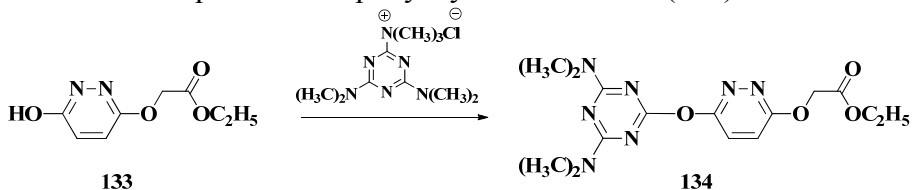
Осуществлено взаимодействие калиевой соли 6-гидрокси-2Н-пиридазин-3-она (**129**) с хлоридами 4,6-алкил(диалкил)амино-1,3,5-триазин-2-ил-триметиламмония, приводящее к образованию О-замещенных производных пиридазонов (**130**). Показано, что последние с алкил(арил)галогенидами образуют не О-, а N-замещенные продукты (**131**).



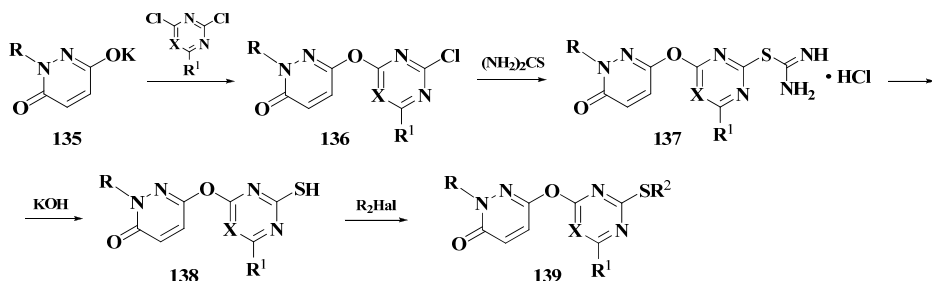
Реакцией последних (**131**, $\text{R}^2=\text{H}$) с теми же хлоридами синтезированы 3,6-бис-О-замещенные производные (**132**).



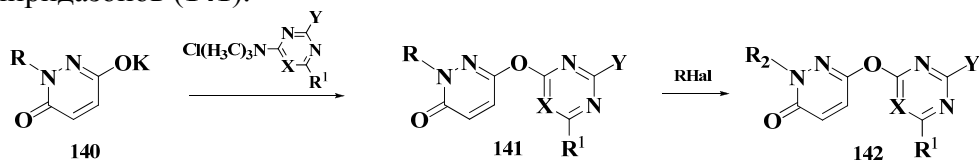
Взаимодействие этилового эфира (6-гидрокси-1,6-дигидропиридазин-3-илокси)уксусной кислоты (**133**) с четвертичной солью триамина также приводит к продукту О-замещения (**134**).



Реакцией калиевых солей N-замещенных 6-оксопиридазонов (**135**) с 4,6-дихлор-азинами синтезированы хлоразинилоксипиридазоны (**136**), которые через соли тиурония (**137**) и меркаптоазины (**138**) переведены в S-замещенные азинилоксипиридазоны (**139**).



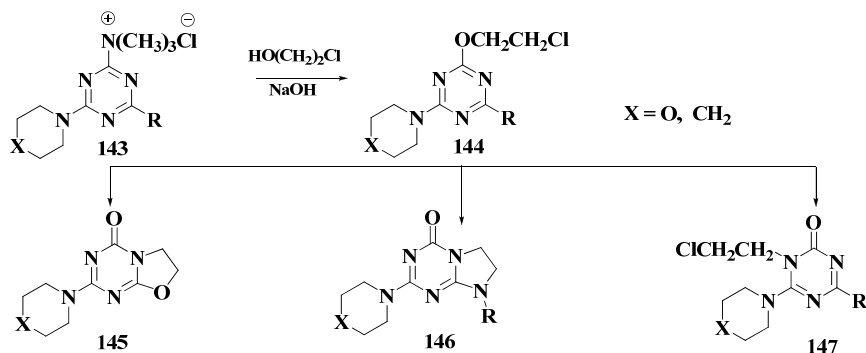
Реакцией калиевых солей N-замещенных оксипиридазонов (**140**) с хлоридами триметилазиниламмония получен большой ряд азинилпиридазонов (**141**).



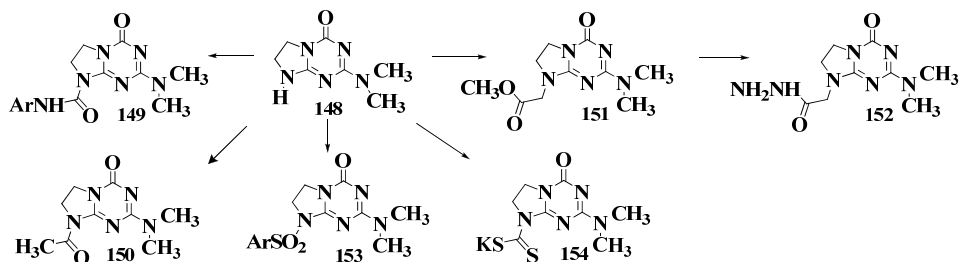
Осуществлена широкая функционализация указанных азинил-оксипиридазонов **141** (R=H). Показано, что в среде ДМФА в присутствии едкого кали при взаимодействии с галогенидами образуются соответствующие N-замещенные пиридазинилоксиазины (**142**).

Синтез конденсированных гетероциклических систем

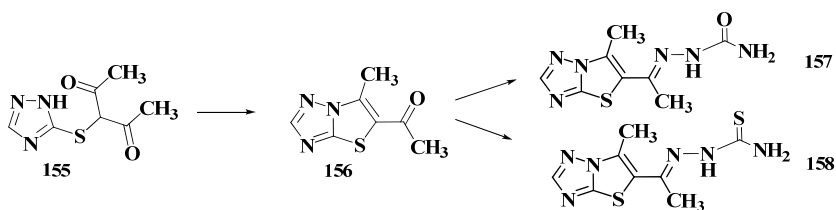
Интересные результаты были получены при термической перегруппировке 4-замещенных 2-(2-хлорэтокси)-6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазинов (**144**), полученных взаимодействием соответствующих четвертичных аммониевых солей 6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазинов (**143**) с 2-хлорэтанолом. Было установлено, что при непродолжительном нагревании соединений **144** при 115-120⁰С в инертной среде происходит их термолиз-перегруппировка, сопровождающаяся отщеплением метилхлорида или хлороводорода с образованием 6,7-дигидрооксазоло[3,2-а][1,3,5]триазин-4-она (**145**) или 7,8-дигидро-6H-



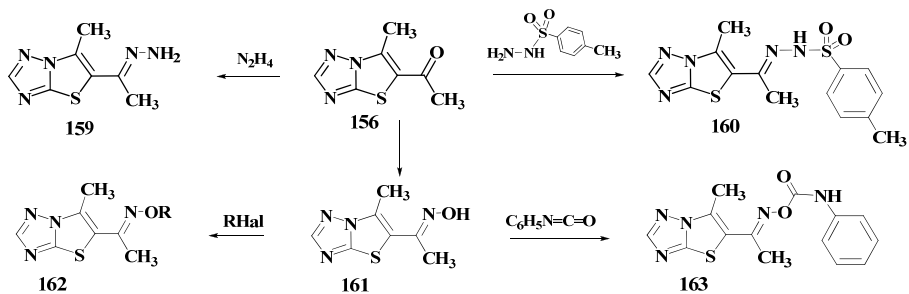
имидазо [1,2-а][1,3,5]триазин-4-она (**146**). Вместе с тем 4,6-бис-морфолил- и 4,6-бис-пиперидинилпроизводные **144**, в молекулах которых исключено элиминирование метилхлорида или хлороводорода, перегруппировываются в триазины (**147**). На базе полученного таким способом соединения (**148**) был синтезирован целый ряд имидазотриазинов **149-154**.



С целью синтеза производных тиазоло-триазолов на основе диона (**155**) синтезирован тиазоло-триазол (**156**), взаимодействием которого с семикарбазидом и тиосемикарбазидом получены гидразинкарбоксамид (**157**) и гидразинкарботиоамид (**158**).

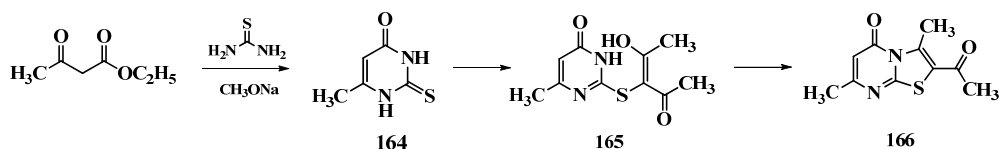


Из того же кетона (**156**) синтезированы соединения **159 - 161**. Оксим (**161**), переведен в O-замещенные производные (**162,163**).

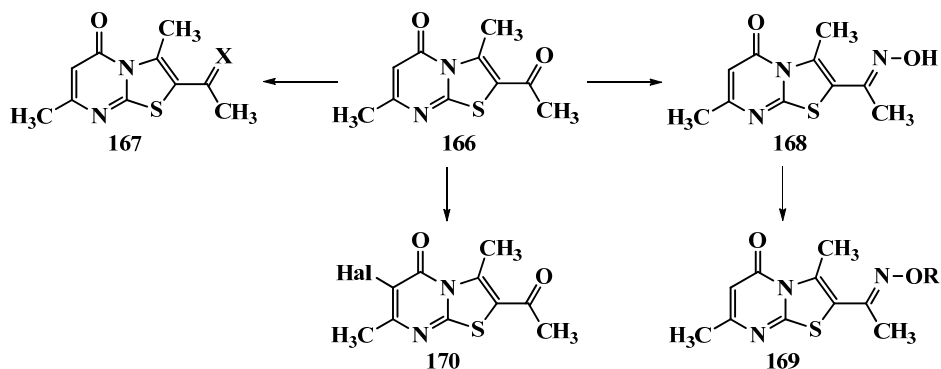


Для синтеза конденсированных тиазоло-пиримидинов сначала взаимодействием ацетоуксусного эфира с тиомочевинной был получен

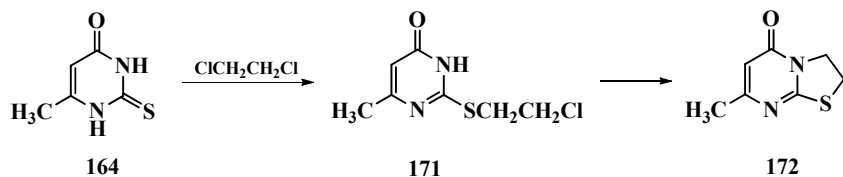
пиримидион (**164**), который через соответствующее алкилпроизводное (**165**) переведен в целевой продукт (**166**).



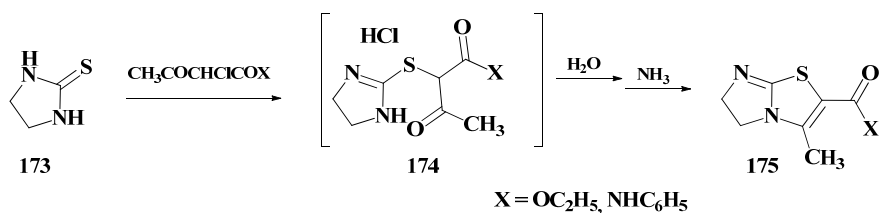
Взаимодействием последнего с семикарбазидом, тиосемикарбазидом и 4-толуолсульфонгидразидом были синтезированы соединения **167**. Тот же кетон с гидроклоридом гидросиламина приводит к образованию оксима (**168**), который с алкилгалогенидами образует O-замещенные продукты (**169**). Реакцией электрофильного замещения из **166** получены соответствующие галогенпроизводные (**170**).



Аналогичные системы с насыщенным тиазольным кольцом (**172**) были получены взаимодействием 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидин-4-она (**164**) с 1,2-дихлорэтаном с последующей циклизацией образующегося продукта (**171**).



С целью синтеза тиазолил-имдазолов осуществлено алкилирование имидазолидин-2-тиона (**173**) α -хлорацетоуксусным эфиром и анилидом. В результате выделены продукты внутримолекулярной циклизации – производные 3-метил-5,6-дигидро-имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбоновой кислоты (**175**).



Биологическая активность синтезированных соединений

В результате проведенных биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлено большое число веществ, обладающих ростостимулирующими, фунгицидными и гербицидными свойствами. Целый ряд препаратов по активности не только сравнимы с широко используемыми в сельском хозяйстве средствами химической защиты растений, но и в некоторых случаях превосходят их. Особенно интересны соединения с сочетанием фунгицидных и росторегулирующих свойств. Многие из полученных препаратов уже прошли или проходят более глубокие биологические исследования, а также испытания в полевых условиях.

Список опубликованных научных статей (2005-2014 гг.)

1. А.П.Енгоян, В.В.Довлатян, К.А.Элиазян, В.А.Пивазян, Э.А.Казарян, ХГС, 2005, №8, 1240-1243
2. В.В.Довлатян, К.А.Элиазян, В.А.Пивазян, А.П.Енгоян, ХГС, 2006, № 3, 430-437
3. Э.А.Казарян, Л.В.Шахбазян, К.А.Элиазян, А.П.Енгоян, Вестник РАУ, сер. физ.-мат. и ест. наук, 2009, №2, 120-125
4. К.А.Элиазян, А.М.Князян, В.А.Пивазян, А.П.Енгоян, Хим. ж. Армении, 2010, №4, 494-498
5. К.А.Элиазян, Р.С.Акопян, В.А.Пивазян, Э.А.Казарян, А.П.Енгоян, Хим. ж. Армении, 2013, 66, №1, 90-100
6. К.А.Элиазян, Р.С.Акопян, В.А.Пивазян, Э.А.Казарян, А.П.Енгоян, Хим. ж. Армении, 2013, 66, №3, 461-469
7. К.А. Eliazyan, А.М. Knyazyan, V.A. Pivazyan, E.A.Ghazaryan, S.V. Harutyunyan, A.P.Yengoyan, J.Heterocycl. Chem., 2013, 50, №5, 1083-1088
8. А.М.Князян, А.П.Енгоян, Хим. ж.Армении, 2012, №1, 94-104
9. А.Кnyazyan, К.Eliazyan, V.Pivazyan, E.Ghazaryan, S.Harutyunyan, A.Yengoyan, Heterocycl. Communications, 2012, 18, №2, 103-108

10. K.A. Eliazyan, R.S. Hakobyan, V.A. Pivazyan, E.A. Ghazaryan, S.V. Harutyunyan, A.P.Yengoyan, *Heterocycl. Communications*, 2013, 19, №4, 275-280
11. A.M. Knyazyan, K.A. Eliazyan, V.A. Pivazyan, E.A. Ghazaryan, S.V. Harutyunyan, A.P.Yengoyan, *J.Heterocyc. Chem.*, 2013, 50, №6, 1281-1289
12. K.A.Eliazyan, R.S.Hakobyan, V.A.Pivazyan, E.A.Ghazaryan, A.P.Yengoyan, *Heterocycl. Communications*, 2013, 19, №2, 121-124
13. K.A. Eliazyan, L.V. Shahbazyan, V.A. Pivazyan, E.A. Ghazaryan, A.P.Yengoyan, *Heteroatom Chem.*, 2009, №7, 405-410
14. K.A. Eliazyan, L.V. Shahbazyan, V.A. Pivazyan, A.P.Yengoyan, *J.Heterocyc. Chem.*, 2011, 48, №1, 188-191
15. В.В.Довлатян, Э.А.Элиазян, В.А.Пивазян, А.П.Енгоян, *Доклады НАН РА*, 2005, 105, №3, 272-276
16. А.П.Енгоян, С.С.Мамян, Т.А.Гомкцян, Э.Н.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, В.В.Довлатян, К.А.Элиазян, В.А.Пивазян, *ХГС*, 2005, № 8, 1236-1239
17. В.Довлатян, К.Элиазян, Э.Казарян, А.П.Енгоян, *ХГС*, 2006, № 3, 437-441
18. В.В.Довлатян, Э.А.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, Г.С.Амазаспян, А.П.Енгоян *Хим.ж.Армении* 2006, 59, №3, 144-150
19. В.В.Довлатян, Э.А.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, А.П.Енгоян, *Хим. ж. Армении*, 2008, 61, №3-4, 453-458
20. Э.А.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, А.П.Енгоян, *Хим.ж.Армении*, 2009, 62, №1-2, 176-182
21. Т.А.Гомкцян, А.В.Карапетян, Л.Г.Абраамян, А.П.Енгоян, *Хим. ж.Армении*, 2012, 65, №3, 342-354
22. В.В.Довлатян, Э.А.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, Г.С.Амазаспян, А.П.Енгоян, *Хим.ж.Армении*, 2007, 60, №1, 120-127
23. Э.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, А.П.Енгоян, *Хим.ж.Армении*, 2009, №3-4, 408-414
24. Э.Н.Амбарцумян, А.С.Ворсканян, А.П.Енгоян, *Хим. ж. Армении*, 2011, №4, 544-550
25. А.П.Енгоян, Т.А.Гомкцян, А.В.Карапетян, *Вестник РАУ, сер. физ-мат. и естеств. наук*, 2005, №1, 68-72
26. В.В.Довлатян, Т.А.Гомкцян А.В.Карапетян, А.П.Енгоян, *Хим. ж. Армении*, 2006, 59, №3, 95-104
27. А.В.Карапетян, Т.А.Гомкцян, А.П.Енгоян, *Вестник РАУ, сер. естеств. науки*, 2007, №1, 137-140
28. В.В.Довлатян, Т.А. Гомкцян, А.В. Карапетян, А.П. Енгоян, *Хим. ж. Армении*, 2008, 61, №2, 264-272

29. А.В.Карапетян, Т.А.Гомкцян, А.П.Енгоян, Хим.ж.Армении, 2008, 61, №3-4, 467-473
30. А.В. Карапетян, С.Г. Тирацуюн, А.А. Оганесян, Т.А. Гомкцян, А.П. Енгоян, Вестник РАУ, сер.физ-мат и ест.наук, 2012, №1, 84-91
31. А. В. Карапетян, Хим. ж Армении 2012, 65 № 2, 246-249
32. А.В. Карапетян, Л.В. Шахбазян, С.Г. Тирацуюн, А.А. Оганесян, А.П. Енгоян, Вестник РАУ, сер.физ-мат и ест.наук, 2009, №1, 75-80
33. В.Довлатян, К.Элиазян, В.Пивазян, А.П.Енгоян, ХГС, 2008, №8, 1230-1236
34. В.В.Довлатян, К.А.Элиазян, В.А.Пивазян, А.П.Енгоян, ХГС, 2010, №8, 1196-1201

Патенты

1. А.П.Енгоян, Т.А.Гомкцян, А.В.Карапетян, С.В.Арутюнян Патент РА, №2588 А, 2012
2. А.П.Енгоян, Т.А.Гомкцян, А.В.Карапетян, С.В.Арутюнян, Патент РА, № 2681 А, 2012
3. А.П.Енгоян, Т.А.Гомкцян, А.В.Карапетян, С.В.Арутюнян, Патент РА, № 2703 А, 2012
4. А.П.Енгоян, Ф.В.Аветисян, С.В.Арутюнян, М.В.Довлатян, Патент РА, № 2830 А, 2014

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ
НТЦ ОФХ НАН РА ЗА 2012-2015 ГГ.**

2012

1. Арутюнян Р.С., Довлатян А.К., Казарян П.А., Гаспарян Г.В., Гюлназарян А.Х., Саакян Т.А. / Синтез децилпиридиний пероксодисульфата как биологически активного вещества. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.49 , **2012.**
2. Аттарян О. С, А. А. Саакян, Р. А. Тамазян, А. Г. Айвазян, Г. В. Асратян / Синтез, структура и свойства пиразольных альдоксимов. ЖОХ, т. 82, вып. 10, с. 1716-1719, **2012.**
3. Аттарян О.С., Саакян А. А., Асратян Г. В. / Синтез 1-винил-3,5-диметил-4-гидроксиметил пиразола. ЖОХ, т. 82, вып. 9, с. 1578-1580, **2012.**
4. Аттарян О.С., Саакян А.А., Акопян А.Э., Саакян Л. А., Асратян Г.В. / Синтез и изучение процесса этерификации 3,5-диметил-1-фенил-4-уксусной кислоты. ЖОХ., т.82, вып.9, с.1575-1577, **2012.**
5. Аттарян О.С., Рстакян В.И., Айоцян С.С., Асратян Г.В. / Некаталитическое алкилирование анилина 1,3,5-триметил-4-гидроксиметил пиразолом. ЖОХ, т. 82, вып. 1, с. 164, **2012.**
6. Аттарян О.С., Рстакян В.И., Айоцян С.С., Асратян Г.В. / Некаталитическое алкилирование фенола и анилина 1-гидроксиметилпиразолами. ЖОХ, т. 82, вып. 7, с. 1222, **2012.**
7. Аттарян О.С., Рстакян В.И., Асратян А.Г. / Взаимодействие 3,5-диметил-1-фенил-пиразола с электрофильными реагентами. ЖОХ, т. 82, вып. 10, с. 1720–1723, **2012.**
8. Аттарян О.С., Бадалян К.С., Маркосян А.Дж., Асратян Г.В. / Функцио-налзамещенные пиразолы: синтез, свойства и структурные вопросы. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 79-86, **2012.**
9. Барсегян К.С., Манукян М.О., Бабаханян А.В., Гюлназарян А.Х./ Образование алленовых диаминов при стивенсовской перегруппировке аммониевых солей, содержащих 4-замещенную бутин-2-ильную и 2,2-диметилбутанон-2-ильную группу. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексобразования”, часть 1, “Органическая химия”, Москва, стр. 65, **2012.**

10. Бадалян К.С., Асратян А.Г., Аттарян О.С. / Водный гидролиз эфиров пиразол-1-ил уксусной кислоты. ЖОХ, т. 82, вып. 5, с. 946, **2012**.
11. Бадалян К.С., Акопян А.Э., Саакян Л.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В. / Окисление N-алкил-3(5)-метил-4-формилпиразолов в условиях межфазного катализа. Хим. ж. Армении, т. 65, № 3, с. 394-397, **2012**.
12. Бичахчян А.С., Мовсисян М.Л., Гаспарян Г.Ц., Овакимян М.Ж. / Реакции некоторых непредельных фосфониевых солей с гидроксиламином. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества "Успехи в области органической и фармацевтической химии", Ереван, стр.100, **2012**.
13. Григорян М.Р., Мовсисян М.Л., Гаспарян Г.Ц., Овакимян М.Ж. / Необычное восстановление по Кижнеру в фосфорильном соединении. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества "Успехи в области органической и фармацевтической химии", Ереван, стр. 103, **2012**.
14. Габриелян А.С. / Изучение поведения галогенидов диметилаллил(или металил) (4-гидрокси-2-бутинил)аммония в условиях водно-щелочного расщепления. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества "Успехи в области органической и фармацевтической химии", Ереван, стр.99, **2012**.
15. Григорян Дж.В., Саргсян Г.Т., Оганесян Н.Р./ Перегруппировка-расщепление потенциальных енаммониевых солей, содержащих группы аллильного типа под воздействием алкоголята натрия. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества "Успехи в области органической и фармацевтической химии", Ереван, стр. 70, **2012**.
16. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А, Манукян М.О./ Синтез, щелочное расщепление и антимикробная активность 1,4- бисаммониевых и аминоаммониевых солей, содержащих 2-бутиниленовую и 2,3-дибром-2-бутиниленовую общую группу. "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии", Сборник трудов,Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 111-119, **2012**.
17. Гарибян О. А., Макарян Г. М., Чобанян Ж. А. / Создание новых методов синтеза низкомолекулярных биорегуляторов. "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии", Сборник трудов,Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с.147-156, **2012**.
18. Данагулян Г.Г. / Химия гетероциклов в Армении. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научной конференции (с междуна-

- одным участием) “Успехи синтеза и комплексобразования”, часть 1, “Органическая химия”, Москва, стр. 24, **2012**.
19. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Бояхчян А.П., Данагулян А.Г. / Избирательный дейтерообмен протонов С-метильных групп пириимидина. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексобразования”, часть 1, “Органическая химия”, Москва, стр. 49, **2012**.
 20. Данагулян Г.Г., Киноян Ф.С. Бояхчян А.П., Туманян А.К., Данагулян А.Г. / Синтез и спектральное исследование продуктов конденсации 2-аминотиазола с β -дикарбонильными соединениями. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.86, **2012**.
 21. Данагулян Г.Г., Туманян А.К. Бояхчян А. П. / Основной дейтерообмен и перегруппировка Димрота гидроиодида 1,2-дигидро-2-имино-1,4,6-триметилпириимидина. Шестая годовичная научная конференция РАУ. Сборник научных статей. Изд. РАУ, Ереван, с.271-277, **2012**.
 22. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Данагулян А.Г. / Синтез 1-замещенных-5-аминопипразолов и их превращения в реакциях с β -дикарбонильными соединениями. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.85, **2012**.
 23. Данагулян Г.Г. / Рециклизация пириимидиниевых солей под действием реагентов, содержащих аминные группы. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 49-78, **2012**.
 24. Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян М.С./ Синтез многофункционально замещенных глутаримидов на основе взаимодействия этоксикарбонил-ацетамидов с альдегидами. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.31, **2012**.
 25. Киракосян В.Г. / Синтез и гетероциклизация (Е)-этил-3-(диэтоксифосфорилокси)бут-2-енолата. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.109, **2012**.
 26. Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э.,

- Саргсян М.С. / Взаимодействи гидроксилсодержащих иминов с электрофильными и нуклеофильными реагентами. Синтез карбо- и гетероциклических соединений, содержащих аминную или амидную группу. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 157-166 , **2012**.
27. Мовасисян М.Л., Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С./ Синтез и некоторые превращения 1,4-бисфосфониобута-1,3-диендигалогенидов. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексобразования, часть 1, “Органическая химия”, Москва, стр. 34, **2012**.
28. Манукян М. О., Бабаханян А. В., Барсегян К. С., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Гюльназарян А. Х. / Синтез и изучение антимикробной активности новых аммониевых солей, содержащих 4-пиперидино(морфолино)бути-2-ильную группу. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 35, **2012**.
29. Манукян М.О., Барсегян К.С., Бабаханян А.В., Шахатуни А.А., Гюльназарян А.Х. / Синтез ненасыщенных диаминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих 4-диэтиламинобути-2-ильную группу. ЖОХ, т.82, вып.11, с.1807-1809, **2012**.
30. Маркосян А. Дж., Багдасарян Г.А., Оганесян Г.П., Аттарян А.О., Асратян Г.В. / Алкилирование морфолина 1,2-дихлорэтаном в условиях межфазного катализа. ЖОХ. т. 82. вып. 2, с, 349-350, **2012**.
31. Надарян А.Г./ О возможности синтеза безэмульгаторных стабильных латексов на основе винилацетата. Химический журнал Армении, т; 65, № 2, с. 250-253, **2012**.
32. Оганесян А.А., Григорян Г.К. / Топологический механизм полимеризации в гетерогенной системе мономер-вода. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.30 , **2012**.
33. Обосян Н.Г., Балян К.В., Петросян А.Л., Чобанян Ж.А / Поведение некоторых замещенных пропаргиловых эфиров в реакциях с ОН-кислотами при электрофильном содействии ацетата ртути (II). Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.104 , **2012**.

34. Оганнисян М. Р., Макарян Г. М., Киноян Ф. С., Гарибян О. А. / Гидро-алюминирование-йодирование ацетиленовых γ -гликолей. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.77, **2012**.
35. Оганесян А.А., Григорян Г. К., Мурадян Г. М., Надарян А.Г., Григорян Н.Г./ Синтез поливинилацетатных латексов для иммунодиагностики. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 79, **2012**.
36. Оганесян А.А., Григорян Г.К., Мурадян Г.М., Надарян А.Г. / К механизму генерации дисперсных частиц в полимеризационной гетерогенной системе мономер-вода. Хим. ж. Армении, т; 65, № 2, с. 261-264, **2012**.
37. Оганесян Н.Р., Григорян Дж.В., Гюльназарян А.Х., Маркарян Н.О. / Получение производных 4-пентенала при помощи “перегруппировки-расщепления” аммониевых солей под действием метилата и фенолята натрия. Вестник Инженерной академии Армении, сб. Научн. статей, с. 76. **2012**.
38. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Мовсисян М.Л., Погосян А.С., Григорян М.Р., Бичахчян А.С., Инджикян М.Г. / Реакции моно- и бисчетвертичных фосфониевых солей с нуклеофильными реагентами. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 120-129, **2012**.
39. Саргсян М.С., Айцоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. / Взаимодействие арилиденацетилацетона со вторичными ариламидами ацетоуксусной кислоты. Синтез 3-ацетил-4-гидрокси-N,2-диарил-4-метил-6-оксокарбоксамидов. Хим. ж. Армении, т. 65, № 1, с.137-140, **2012**.
40. Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Маркарян Н.О., Манукян М.О., Барсегян К.С./ Синтез 1,4-бис-гетероциклических аминов с 2,3-дибромбут-2-ениленовой общей группой. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.80, **2012**.
41. Саакян Т.А., Маркарян Н.О., Гюльназарян А.Х., Манукян М.О. / Влияние природоалкильных групп у аммониевого азота на региохимию расщепления 1,4-бисаммониевых солей щелочного с 2,3-дибромбут-2-ениленовой общей группой. Успехи современного естествознания, № 2, с. 64-65, **2012**.

42. Хачикян Р. Дж., Симонян А. Г., Манукян Р. С., Инджикян М. Г. /Выявление особенностей взаимодействия производных пиридина, хинолина и родственных соединений с трифенилфосфином. ЖОХ, т.84, №10, с. 850-855, **2012**.
43. Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Товмасын Н.В., Давтян С.Л., Симонян А.Г., Инджикян М.Г. / Взаимодействие производных акриловой кислоты с С Р- и N-нуклеофилами и некоторые реакции иполученных продуктов. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов,Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 130-136, **2012**.
44. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г./Катализируемая основанием внутимолекуляная циклизация диалкил(3-фенилаллил)(3-фенилпропаргил) аммоний бромидов и водно-щелочное расщепление полученных продуктов. Тезисы докладов 2-й Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтенса и комплексобразования”, часть 1, “Органическая химия”, Москва, стр. 291, **2012**.
45. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. / Циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония под действием водной щелочи. Водно-щелочное расщепление продуктов циклизации бромидов N,N-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидро-бензо[f]-изоиндолина. ХГС, № 9, с. 1410-1417, **2012**.
46. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Айрапетян Л.В. / Каатализируемая основанием внутримолеклярная циклизация солей аммония, содержащих группы аллильного типа наряду с 3-алкенил или 3-фенил-2-пропенильным фрагментом. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов,Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 137-146 , **2012**.
47. Baghdasaryan G.A. / The behavior of 4-(2-chloroethyl) morpholine in the alcoholic solutions of alkalis. 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.50, **2012**.
48. Manukjan M.O., Barsegjan K.S., Nersesjan L.E., Paronikjan R.V. / Antimikrobal activity of ammonium salts, conteining phenacyl and propargyl groups. International young scientists conference "Respectives for development of molecular and cellular biology-3", Yerevan, 2012, PROCEEDING, p. 150-153, **2012**.
49. Kirakosyn V, Minasyan G., Hakopyan V., Injikyan M./ Phosphorilation of several CH-acids by dialkylphosphits in the presence of carbon tetrachloride and basers. 2-nd International Conference of

- Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.46-47, **2012.**
50. Sahakyan A.A., Buloyan S.O. / Obtaining and study of biological activities of chitosan layers with 1-vinylpyrazole-4-carboxylic acids. 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, p. 60-61, **2012.**
 51. Tumanyan A., Danagulyan Boyakhchyan A., Dnagulyan G./ Study of deuterium exchange of protons in azine systems. 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.14-16, **2012.**
 52. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С. / Синтез бисфосфониопроизводных шлюксима из ((2,3-бис(гидроксиамино)-бутан-1,4-диил)бис(трифенилфосфоний) дийодида под действием Cu(II) ионов. Хим.ж.Армении, т. 65, № 4, с. 574-577, 2012.
 53. Дж.В.Григорян, Н.Р.Оганесян, А.А.Черкезян, Г.Т.Саргсян, А.Х.Гюльназарян, Р.В.Пароникян, Г.М.Степанян / Антибактериальная активность аммониевых солей, содержащих 1-нафтилметильную группу. Ученые записки Арм. пед.университета им. Х.Абовяна, Естеств. науки, № 2(17), с. 22-27, **2012**
 54. Геворкян А.А., Аракелян А.С., Симонян А.П. / Селективный синтез N-замещенных производных 3-метилпиразола. Хим.ж. Армении, т. 65, № 4, с. 530-534, 2012.
 55. Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, Сборник трудов, НТЦ ОФХ НАН РА, гл. редактор В.Топузян, Ереван, 2012, 253 стр.
 56. Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Акопян Л.А., Паносян Г.А., Геворкян Г.А. / Синтез и некоторые превращения (2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламина. ЖОрХ, т. 48, вып. 1. с.94-98, **2012.**
 57. Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Акопян Л.А., Пароникян Р.В., Паносян Г.А., Геворкян Г.А. / Синтез и изучение антибактериальной активности (2-изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамидов. Химический журнал Армении, т.65, № 1, с. 105-110 **2012.**
 58. Арутюнян Н. С., Папоян О.А., Акопян Л. А., Шахатуни А.А., Геворкян Г.А./ Синтез и некоторые превращения 3-(4-изопропоксифенил)-3-(2-метоксифенил)пропиламина, Хим. ж. Армении, т.65, № 3, с. 374-380, **2012.**
 59. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Геворкян Г.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Малакян М.Г., Агджоян Р.Л., Баджинян С.А. Шахатуни А.А./ Синтез, антибактериальная и антиоксидантная ак-

тивность оксалатов [3-(4-хлорфенил)-3-(4-фторфенил)пропил]замещенных аминов. Хим. фарм. журнал, т. 46, №2, с. 27-31, **2012**.

60. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Назарян Р.Л., Геворкян Г. А / Синтез и некоторые превращения 3-(4-изопроп-оксифенил)-3-арил(алкил)пропиламинов и 3-(4-изопропоксифе-нил)-3-арил(алкил)пропионовых кислот. Материалы III-ой науч-ной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 48, **2012**.
61. Амирханян О.М., Мамиконян В.Х., Овакимян С.С., Карагезян К.Г, Гюльбудагян Г.А., Захарян А.Р. / Активные начала семян ви-нограда как регуляторы физиологических норм метаболизма липидов и процессов их свободнорадикального окисления. Ма-териалы III-ой научной конференции Армянского хими-ческого общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.51 , 2012
62. Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А. / Новые аминоксидные производные 1,4-бензодиоксана и изохро-мана. Материалы III-ой научной конференции Армянского хими-ческого общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.55 , **2012**.
63. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. / Синтез произ-водных пирано[4”,3”:4’,5’]тиено[3’,2’:5,6]пиридо[4,3-d][1,3]тиа-золо(тиазино)[3,2-а]пиримидинов. Материалы III-ой научной конфе-ренции Армянского химического общества “Успехи в области орга-нической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.47 , **2012**.
64. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Маркарян Э.А. / Исследования в области синтеза 1,2,4,6,7-замещенных тетрагидроизохинолинов. Материалы III-ой научной конференции Армянского хими-ческого общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ере-ван, стр.91 , **2012**.
65. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Маркарян Э.А. / Синтез новых ди-амидов на основе 4-(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.92, **2012**.
66. Арутюнян Г. Л., Арутюнян А. Д., Геворкян К. А., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. / Синтез и антибактериальная активность азаада-мантанов, содержащих 5-нитрофурильную группу. Материалы III-ой

научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.129 , **2012.**

67. Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Геворгян Г.А./ Синтез и некоторые превращения аминов замещенных тетрагидро-пира-нового ряда и их ароматических аналогов. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с.206-216, **2012.**
68. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасяе Н.С., Маркарян Э.А. / Синтез ряда N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-функционально замещенных диамидов янтарной и малениновой кислот. Химический журнал Армении, т. 65, № 2, с. 215-223 , **2012.**
69. Арутюнян А.С. / Синтез новых производных конденсированных пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов. Химический журнал Армении, т. 65, № 2, с. 224-229 , **2012.**
70. Агекян А.А., Норавян О.С., Ширинян Э.А.,ИМаркарян Э.А. / Синтез N-(1-фенилциклопентилметил)- и 4-(1-циклопентан-карбоксо)-замещенных диамидов п-аминобензойной кислоты. Химический журнал Армении, т. 65, № 2, с. 230-238, **2012.**
71. Арутюнян А.А. / Синтез производных новой гетероциклической системы 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидина. Химический журнал Армении, т.65, №2, с.257-260, **2012.**
72. Арутюнян А.А. / Природный антибиотик Спарсомицин и его синтетические аналоги. Хим.ж.Армении, т.65, №4, с.474-490, 2012.
73. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минаян Н.С., Маркарян Э.А. / Синтез ряда новых амидов на основе 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина. Химический журнал Армении, т. 65, № 3, с. 332-341 , **2012.**
74. Арутюнян А.А. / Синтез новых 2,4,5-и 2,4,6-замещенных пиримидинов.Химический журнал Армении, т.65, №3, с.317-325, **2012.**
75. Арутюнян А. С., Норавян А. С./ /Синтез новых производных конденсированных пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d] пиримидинов”. Химический журнал Армении, т. 65, №2, с. 224-229, **2012.**
76. Булоян С.А., Гаспарян Г.В., Топузьян В.О. / Влияние Na⁺-производных 6-(1-фенилциклопентил-1-карбамид) пенициллина (Фецилин), на репаративные процессы эпидермиса белых крыс, после термического ожога. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.56 , **2012.**

77. Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О. / Синтез диамидов на основе 1,4-бензодиоксан-2- и изохроман-1-карбоновых кислот. *ЖорХ*, т.48, вып.7, с.976-979, **2012**.
78. Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Шириян Э.А. / Синтез и биологические свойства 1,4-бензодиоксанил- и изохроманилалкилзамещенных диамидов янтарной кислоты. *Химический журнал Армении*, т.65, №1, с. 111-117, **2012**.
79. Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Оганесян В.Е., Мартиросян В.В., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Мартиросян А.О. / Синтез и биологические свойства новых производных 2-арилпирролидин-дикарбонитрилов и пирролидинкарбоксамидов. *Хим. фарм. журнал*, т. 46, № 2, с. 9-11, **2012**.
80. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г. / Синтез новых 2-скльфанил- и 2-аминозамещенных пирими-динов. *ЖОрХ*, т. 48, вып. 6, с. 832-837, **2012**.
81. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К. / Синтез и вич-1 ревертазо ингибирующая активность аналогов 2-арил- и 2-пиримидинилпролинов. *Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”*, Ереван, стр. 10, **2012**.
82. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Оганесян В. Е., Мартиросян В. В., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Мартиросян А. О. / Синтез и биологические свойства новых производных 2-арилпирролидинкарбонитрилов и пирролидин карбоксамидов. *Хим. фарм.ж.*, т. 46, № 6, с. 9-11, **2012**.
83. Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Агабабян А.Г., Гаспарян Н.К., Папоян О.А., Авакян А.П., Марданян С.С., Малакян М.Г., Степанян Г. М., Тумаджян А. Е., Пароникян Р.Г., Татевосян А. А., Вардеванян Л.А / О концепции связи “Химическая структура – биологическая активность (SAR)” в ряду третичных аминопропа-нолов. *Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”*, Ереван, стр.97, **2012**.
84. Григорян С.Г., Балекаев А.Г., Ткаченко Л.Э., Балаян Г.Г./ Сорбционные свойства композиционных сорбентов на основе силикагелей, модифицированных порфири- и металлопорфиринсодержащими полимерами. *Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”*, Ереван, стр.74, **2012**.
85. Григорян Н.П. / Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафта-лин]-3'-

- карбоновой кислоты. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.72 , **2012.**
86. Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Гаспарян, Папоян О.А., Авакян А.П., Агабабян А.Г., Марданян С.С., Малакян М.Г./ Н.К. Некоторые данные фармакологических свойствах третичных аминопропанолов арилалкилатического ряда. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов,Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 87-99 , **2012.**
87. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г. / Синтез и противоопухлевая активность 2N-,3-S-замещенных 5-[2-(4-бензил-оксифенил)-1,2,4-триазолов и ацилгидразидов. Хим. фарм. журнал, т. 46, № 9, с. 11-14 , **2012.**
88. Григорян Л.А., Калдрикиян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Гарибян Д.В., Нерсисян Л.Э., Агаронян А.С. / Синтез гидразонов замещенных пиримидиларилцикло-гексилтиосемикарбазидов и изучение их влияния на уровень метилирования ДНК, Хим. фарм. журн., т. 46, № 7, с. 15-18 , **2012.**
89. Джагацпаян И.А., Норавян А.С., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г., Дабаева В.В., Багдасарян М.Р./ Применение дифференцированного и интегрированного подходов в экспериментальной оценке нейротропной активности новых производных пиранофуropyридино- и пиридопиримидино- производных. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.98 , **2012.**
90. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г., Норавян А. С./ Синтез новых производных конденсированных тиено[3,2-d]пиримидино- производных. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 13, **2012.**
91. Дабаева В. В., Багдасарян М. Р., Норавян А. С., Джагацпаян И. А., Назарян И. Н., Акопян А.Г. / Синтез и нейротропная активность новых конденсированных производных пиридо- [3',2':4,5]тиено- [3,2-d]пиримидина. Хим. фарм. ж., т.46, №5, с. 11-13, **2012.**
92. Ирадян М.А, Ароян Р.А., Ирадян Н.С./ Изыскание новых противоопухлевых препаратов на базе производных 4-аллил-5-(4-фенил-имидазол-1-илметил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиолов. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.14 , **2012.**

93. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Тамазян Р.А., Буниатян Ж.М., Айвазян А.Г., Григорян Р.Т., Паносян Г.А. / Об аномальном поведении 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида в реакциях с замещенными 1,2,4-триазол-3-тиолами. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 105, **2012**.
94. Ирадян М.А., Ароян Р.А., Ирадян Н.С./ Поиск новых противоопухлевых препаратов на базе пятичленных гетероциклов. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с.195-205, **2012**.
95. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. / Об аномальном поведении 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида в реакциях с 4-замещенными 1,2,4-триазол-3-тиолами. Химический журнал Армении, т. 65, № 1, с. 83-93, **2012**.
96. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. / 3,6-Диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тридазины. Хим. ж. Армении, т. 65, № 4, с. 511-518, 2012.
97. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Сафарян М.Д., Амирханян О.М., Овакимян Сур.С., Мамиконян В.Х., Гюльбудагян Г.А. / Коррекция нарушений метаболизма фосфолипидов при остром туберкулезе легких в клинике и эксперименте. Тезисы докладов VII Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации и V Всемирного форума по астме и респираторной аллергии, Нью-Йорк, апрель 2012 г., Аллергология и иммунология, т. 13, № 1, с. 37, **2012**.
98. Карагезян К.Г., Бурлакова Е.Б., Овакимян С.С., Амирханян О.М., Мамиконян В.Х., Сафарян М.Д., Овакимян Сур.С., Арутюнян Д.А., Гюльбудагян Г.А., Захарян А.Р. /Эффективность корректирующего действия вновь синтезированного соединения антиоксидантного действия при нарушении липидного метаболизма при остром туберкулезном воспалении легких в эксперименте. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 17, **2012**.
99. Карапетян И.Р., Татевосян А.А., Топузьян В.О. / Синтез и холинолитические свойства 2-(диалкиламио)алкиловых тиоэфиров и амидов N-замещенных α -аминокислот. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.101, **2012**.
100. Карапетян И.Р./Синтез тиохолиновых эфиров N-замещенных аминокислот с помощью 1-(о-нитрофенилсульфонилокси) бензотриазола. Химический журнал Армении, т.65, №3, с.363-368, **2012**.

101. Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Экмеджян Э.А., Григорян К.П., Тадевосян А.А. /Новые противосудорожные средства в ряду Шифф-аминокислот и их Zn(II) хелатов. «Кровь», №1(13), с.43-45, **2012.**
102. Мнацакян В.А., Ерибемян М.И., Ананикян В.В. / Синтез некоторых новых эфиров псевдотропина и лупинина. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.16, **2012.**
103. Маркосян А. И., Торширзад Н. А. Габриелян М., С., Шахатуни Р. К., Авакимян Дж. А. / Синтез и некоторые свойства 1-амино-3,3-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.34, **2012.**
104. Манвелян А.Р., Топузьян В.О. / Исследование реакции ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с 2-(аминометил)пиприридином. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.78, **2012.**
105. Мнацакян В.А., Ерибемян М.И., Ананикян В.В./ Изучение ¹H-ЯМР-спектров растительных жирных масел с целью их возможного использования для теста подлинности. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.107, **2012.**
106. Мнацакян В.А., Ерибемян М.И., Ананикян В.В./ Изучение антиоксидантной и антирадикальной активности некоторых алкалоидов, аминоксоединений и полифенолов. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с. 30-37, 2012
107. Маркосян А. И. / Синтез бензо[h]хиназолинов, спиро конденсированных с карбоциклами в положении 5, на базе 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканонов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с.38-48-216, **2012.**
108. Нерсисян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Худавердян Н.В., Геворгян Г.А./ Дигидрохлорид 2,5-бис-{{бис-(2-хлорэтил)амино}-метил}-1,6-бис-(4-пропоксифенил) гексан-1,6-диона, как потенциальное противоопухолевое средство. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.52, **2012.**
109. Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Акопян Ш.Ф. / Синтез и превращения конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено- [3,2-d]пиримидинов. Хим.ж.Армении, т. 65, № 4, с. 447-473, 2012.

110. Наазарян Р.Л. / Синтез и некоторые превращения 2-(4-изопропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина. Хим. ж. Армении, т. 65, №4, с. 535-541, 2012.
111. Нерсисян Л.Э., Даниелян И.С., Агаронян А.С., Степанян Г.М., Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджян Р.Г. / Синтез и исследование взаимодействия новых 3,4,5-замещенных 1,2,4-триазолов на уровень метилирования опухолевой ДНК. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.54, 2012.
112. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Акопян Ш. Ф., Овакимян А. А, Арутюнян А. С., Дашян Ш.Ш. / Синтез и превращения конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с.11-19, 2012.
113. Овакимян А.А./ Синтез новых аминопроизводных и гетероциклических систем на основе конденсированного фууро-[3,2-d]-пиримидина. Химический журнал Армении, т.65, №1, с.69-76, 2012.
114. Овакимян С.С., Карагезян К.Г., Сафарян М.Д., Амирханян О.М., Овакимян Сур.С., Мамиконян В.Х., Гюльбудагян Г.А. / Лизофосфатидилхолины как иммунитет-стимулирующие факторы при лекарственно устойчивой туберкулезе. Тезисы докладов VII Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации и V Всемирного форума по астме и респираторной аллергии, Нью-Йорк, апрель 2012 г., Аллергология и иммунология, т. 13, № 1, с. 38, 2012.
115. Оганесян Г.Б., Оганесян К.Б. /Флавоныды *TEUCRIUM ORIENTALE*. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.76, 2012.
116. Овакимян А. А., Норавян А. С. / Синтез новых аминопроизводных и гетероциклических систем на основе конденсированного фууро[3,2-d]пиримидина. Хим. ж. Армении, т. 65, №1, с. 69-76, 2012.
117. Погосян С.А. / Синтез новых N-бензилиндолил-3-сукцинимидов. Химический журнал Армении, т. 65, № 1, с. 77-82, 2012.
118. Погосян С.А., Маркосян А.И., Овакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Синтез новых N-пропил(бутил)индолил-3-сукцинимидов. Химический журнал Армении, т. 65, № 3, с. 355-362, 2012.
119. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Дашян Ш.Ш., Минасян Н.С. / Синтез конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]тиено [3,2-

- d]пиримидинов. Химический журнал Армении, т. 65, № 3, с. 326-331, **2012**.
120. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Акопян Ш. Ф./ Синтез пирано (тиопирано) пиридотиенопиримидинов и пириимидотиеноизо-хинолинов, аннелированных по пириимидиновому циклу триазола и тетразола. ХГС, № 9, с. 1491-1498, **2012**.
121. Сагиян А.С., Акопян Е.И., Геолчянян А.В., Дадамян С.А., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Паносян Г.А. / Энантио-селективный синтез новых замещенных 5,5-диметил-4,7-дигидрототиенопираносодержащих аналогов (S)- α -аланина. Химический журнал Армении, т. 65, № 1, с. 60-68, **2012**.
122. Сиракянян С.Н., Овакимян А.А., Норавян А.С., Паносян Г.А., Мерлани М.И. / Новые гетероциклические системы на основе конденсированного фуоро[3,2-d]пиримидина. Химический журнал Грузии, № 4, с. 395-398, **2012**.
123. Сиракянян С.Н., Аветисян Н.Г., Норавян А.С. / Новые гетероциклические системы на основе 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридина:7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло-[5,1-a] [2,7]нафтиридины. ХГС, № 3, с.500-505, **2012**.
124. Сиракянян С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. / Синтез 8-меркаптопроизводных конденсированных фуоро[3,2-d]пиримидинов. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.75, **2012**.
125. Тосунян С.Р., Топузьян В.О./ Новый способ синтеза ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.87, **2012**.
126. Топузьян В.О., Манвелян А.Р., Тосунян С.Р., Карапетян И.Р., Киракосян Н.А./Синтетические возможности ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов в деле создания физиологически активных соединений. “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Сборник трудов, Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, с.20-29, **2012**.
127. Топузьян В.О., Тосунян С.Р. / Синтез 5(4Н)-оксазолинов, катализируемый оксидом цинка. Химический журнал Армении, т. 65, № 3, с. 369-373, **2012**.
128. Ширинян Э.А., Вартамян Р.С. / Влияние оригинальной разработки ИТОХ – Фенапридина и других наркотических анальгетиков на выносливость организма к физической нагрузке.

- Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр. 53, **2012**.
129. Шахатуни Р. К. / Синтез производных 3-тиоиндола. Материалы III-ой научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, Ереван, стр.59 , **2012**.
130. Dashyan Sh., Paqronikyan E., Noravyan A / Synthesis of condensed amino derivatives of tieno[3,2-d]pyrimidines. 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.41, **2012**.
131. Gasparyan H.V., Arakelova E.R., Ghazaryan S.H. / Morphohistological Changes in Liver, Spleen and Thymus Under Action of Cu(II) Chelate of Ethyl Ether Salicylidene DL-β-Phenyl-α-alanine and Its Composition with ZnO in Presence of Subutaneous Tumor GUIDE, v.1, p.1-8, **2012**.
132. Ghazaryan S.H. / Zn(II) for Human Organizm.GUIDE,v.1,p.9-24, **2012**.
133. Jarogniew J. Luszczki, Mateusz Kominek, Magdalena Florek-Luszczki, Dariusz A. Tchaytchian, Sergey L. Kocharov, Dorota Zolkowska. / Influence of N-hydroxymethyl-p-isopropoxyphenylsuccinimide on the anticonvulsant action of different classical anti-epileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure. *Epilepsy Research*, v. 100, issues 1-2, p. 27-36, **2012**.
134. Hovakimyan A., Sirakanyan S., Noravjan A./ Synthesis of new amino heterocyclic systems on the basis of condensed furo[3,2-d]pyrimidines. 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.12-13, **2012**.
135. Harutynyan G., Alexanyan M., Gasparyan S./ Reduction of nitrile group in pyrrolidinecarbonitriles. 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.17-18, **2012**.
136. Hovakimyan S.S., Karageuzyan K.G., Safaryan M.D., Amirkhanyan H.M., Hovakimyan Sur.S., Mamikonyan V.Kh., Gyulbudaghyan G.A./ Lisophosphatidylcholins as immune system stimulating factors at drug resistant tuberculosis. / *International J. on immunorehabilitation*, New-York, v. 14, №, p. 85, **2012**.
137. Hovsepyan T.R., Grboyan I.V., Arsenyan F.G., Melik-Ohanjanyan R.G./ Synthesis and antitumor activity of new furyl-2-substituted 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles, *Pharm. Chem. J.*, v. 45 , № 2, p. 705-708, **2012**.

138. Karageuzyan K.G., Hovakimyan S.S., Safaryan M.D., Amirkhanyan H.M., Hovakimyan Sur.S., Mamikonyan V.Kh., Gyulbudaghyan G.A. / Correction of phospholipids metabolism disorders at acute tuberculosis of lungs in clinic and experiments. *International J. on immunorehabilitation*, New-York, v. 14, №1, p. 85-86, **2012**.
139. Mamikonyan V.Kh., Karageuzyan K.G., Hovakimyan S.S., Amirkhanyan H.M., Hovakimyan K.C., Seferyan T.E., Gyulbudaghyan G.A. / Therapeutic effectiveness of grape seedsm compounds with antioxidant activity. *Microbial Lipids. Diversity in Structure and Formation*. Bern, Switzerland, Book of Abstracts, p. 67, **2012**.
141. Nazaryan N.S., Ghazaryan S.H., Movsesyan N.O., Alchudzhyan N.Kh., Movsesyan O.A., Airapetyan R.L., Barsegyan K.A., Gevorkyan G.A. / The effects of the Lithium Salt of GABA on the Subcellular Metabolic Profile of L-Arginine in the Prefrontal Cortex and Striatum of Rats during Chronic Stress. ISSN No1819-7124, *Neurochemical Journal*, v.6, N4, p.299-306, 2012.
142. Sahakyan A., Buloyan S. / Obtaining and study of biological activities of chitosan layers with 1-vinylpyrrol-4-carboxylic acids. . 2-nd International Conference of Young Chemists <Chemistry today>, Tbilisi, Georgia, Book of abstracts, p.61-62, **2012**.
143. Абагян Г.В., Петросян С.И., Куртикян Т.С., Исследование пленок полифенилендиамина, полученных методом вакуумного напыления, *Изв. НАН Армении, Физика*, 47, с. 447-454, **2012**.
144. Куртикян Т.С. Микропористые слои металлопорфиринов в решении фундаментальных и прикладных задач, Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, Сборник трудов, Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, с. 167-182, **2012**.
145. Kurtikyan T. S., Eksuzyan Sh. R., Hayrapetyan V. A., Martirosyan G. G., Hovhannisyanyan G. S., Goodwin J. A. / Nitric oxide dioxygenation reaction by oxy-coboglobin models. *In-situ* low-temperature FTIR characterization of coordinated peroxyxynitrite. *J. Am. Chem. Soc.*, 134, p. 13861-13870, **2012**.
146. Kurtikyan T. S., Hayrapetyan V. A., Martirosyan G. G., Ghazaryan R. K., Iretskii A. V., Zhao H., Pierloot K., Ford P. C. Nitrosyl isomerism in amorphous Mn(TPP)(NO) solid. *Chem. Commun.*, 48(99), p. 12088-12090, **2012**.
147. Tamazyan R., Ayvazyan A., Ghazaryan R. and Sander van Smaalen, Synthesis, crystal structures and radiation-induced recrystallization of the cationic silver-porphyrins TBut4PyPAg and TOEt4PyPAg, Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, Сборник трудов,

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, с. 183-194, **2012**.

148. Shahkhatuni A.A., Sahakyan A.B., Shahkhatuni A.G., Panosyan H.A., Mamyan S.S., Correlation of ^1JCH Spin-Spin Coupling Constants and Their Solvent Sensitivities, *Chemical Physics Letters*, 542, p.56-61, **2012**.
149. Дангян В.Т., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Оганесян Н.А., Оганесян А.М., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагян А.С. / Синтез N-формильных ди- и трипептидов с использованием гетероциклически замещенных небельковых ами-нокислот и изучение их влияния на активность сериновых протеаз. *Хим.ж.Армении*, т. 65, № 4, с. 491-499, **2012**.

150. **2013**

151. Айрапетян Л. В. / Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих 3-фенильную группу, наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной группой. *Вестник Сибирской гос. геодезической академии*, г. Новосибирск, вып. 1(21), с. 66-72, **2013**.
152. Аттарян О.С., Рстамян В.И., Айоцян С.С., Асратян Г.В. / Нека-талитическое алкилирование бензиламина 1,3,5-триметил-4-гидрооксиметилпиразолом. *ЖОХ*, т. 83, вып. 6, с. 1217-1218, **2013**.
153. Аттарян О.С., Саакян С.С., Асратян Г.В. / Необычное поведение 1-(2-хлорэтил)-4-гидрооксиметилпиразола при термообработке. *ЖОХ*, т.83, вып.8.с.1399-1401, **2013**.
154. Аттарян О.С., Саакян А.А., Асратян Г.В. / Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функционально замещенных пиразолов. Эффекты метильных заместителей пиразольного кольца при радикальной полимеризации. *Химический журнал Армении*, т.66, № 1, с. 126-131, **2013**.
155. Григорян Дж.В., Саргсян Г.Т., Гюльназарян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. / Синтез и антибактериальные свойства некоторых непредельных четвертичных аммониевых солей. *Хим. фарм. журанал*, т. 47, 9, стр. 75-79, **2013**.
156. Гюльназарян А.Х. Саргсян Г.Т. Григорян Дж.В. Степанян Г.М. Пароникян Р.В. Манукян М.О. / Антибактериальные свойства некоторых аммониевых солей, содержащих п-хлорфенилкарбо-

- нилметильную группу. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований., № 10, с.123-125, **2013**.
157. Григорян Т.А., Туманян А.К., Данагулян Г.Г./ Синтез потенциально биоактивных N-замещенных производных пирозоло[3,4-b]пиридина. III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация–потенциал будущего», Санкт-Петербург, с.13-14, **2013**.
158. Габриелян А.С./ Получение диметил(4-аллил- или металлил-2,5-дигидрофуран-2-ил)аминов водно-щелочным расщеплением галогенидов диметил(или металлил)(4-гидроксипутин-2-ил)аминов. Химический журнал Армении, т.66, № 4, с.674-679, **2013**.
159. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Киноян Ф.С., Григорян Т.А. / Синтез некоторых [1,3]триазоло[3,2a]пиримидинов на основе 2-аминотиазола и их спектральное исследование. Химический журнал Армении, т.66, № 1, с. 76-83, **2013**.
160. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Туманян А.К., Данагулян А.Г./ Реакция 1-изопропил(пиримидин-2-ил)замещенных 5-аминопирозолов с β -дизэлектрофильными реагентами. Химический журнал Армении, т.66, № 1, с. 101-108, **2013**.
161. Данагулян Г.Г.; Туманян А.К. / Новые примеры енаминовой перегруппировки солей пиримидиния под действием производных гидразина. Хим. журнал Армении, т.66, № 2, с. 287-292, **2013**.
162. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Айрапетян К.К./ Синтез замещенных бис-пиримидинилдиаминов./ Вестник РАУ (физико-математические и естественные науки), № 1, с. 49-56, **2013**.
163. Данагулян Г. Г., Туманян А. К., Бояхчян А. П./ Избирательный дейтерообмен протонов C-метильных групп в азиновых (моно- и бициклических пиримидиновых) системах.. Доклады НАН Армении, т. 113, № 2, с. 167-173, **2013**.
164. Данагулян Г.Г. / Перегруппировки пиримидинов с включением фрагмента в гетероцикл. Материалы Третьей международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”, Пятигорск, Россия, с. 36, **2013**.
165. Обосян Н.Г., Овакимян С.А., Бабахаян А.В. / О некоторых реакциях с участием пропаргиловых эфиров. Сборник статей по материалам VIII международной научно-практической конференции <Научная дискуссия: вопросы математики, физики, химии, биологии>. Москва, №8(8), с.62-67, **2013**.
166. Обосян Н.Г., Балян К.В., Чобанян Ж.А. / Некоторые закономерности протекания реакций с участием ртути содержащих интермедиатов с терминальной ацетиленовой связью. Ученые

- записки армянского государственного педагогического университета им Абовяна, №17, с.123-129, **2013**.
167. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. / Одностадийный путь синтеза трифенил[2-(2-бензилиденгидразинил)пропил]фосфоний бромида, обладающего высокой бактерицидной активностью. Химический жур-нал Армении, т. 66, № 3, с. 516-520, **2013**.
168. Оганесян А.А., Хаддаж М., Грицкова И.А., Губин С.П., Григорян Г.К., Мурадян Г.М., Надарян А.Г. / Полимеризация в гетерогенной статической системе стирол-вода в присутствии метанола. Теоретические основы химической технологии, т. 47, № 5, с. 1-4, **2013**.
169. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян, Айвазян А.Г. / Некоторые особенности реагирования гидроки-сламино-производных бисфосфониевых солей. Химический журнал Армении, т.66, № 1, с. 63-75, **2013**.
170. Саакян Т.А., Гюльназярян А.Х., Манукян М.О. / Синтез гетероциклических 1,4-диамино-2,3-дибром-2-бутенов. ЖОХ, т.83, вып 10, с.1746-1748, **2013**.
171. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. / Получение β -ароилвинил- α -производных трифенилфосфина и пиридина на основе β -ароилакриловых кислот. ЖОХ, т.83, вып 10, с.1766-1770, **2013**.
172. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. / Внутримолекулярная региоселективность в синтезе карбо- и гетероциклических соединений, содержащих аминную, амидную или имидную группу на основе иминов и β -дикарбонильных соединений. Материалы Третьей междунар-одной конференции "Новые направления в химии гетеро-циклических соединений", Пятигорск, Россия, с. 264, **2013**.
173. Саргсян М.С., Айоцян С.С., А.Г. Асратян, Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г., Асратян А.Г. / Синтез замещенных 2-пиридонов на основе ариламидов ацето-уксусной кислоты. Хим. ж. Армении, т.66, № 4, с. 605-610, **2013**.
174. Саргсян М.С. Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. / Синтез функционально замещенных глутаримидов. ЖОХ, т. 83, вып. 7, с. 1217-1218, **2013**.
175. Саакян Т.А., Гюльназярян А.Х., Манукян М.О. / Синтез гетероциклических 1,4-ди-амино-2,3-дибром-2-бутенов. ЖОХ, т.83, вып 10, с.1746-1748, **2013**.

176. Туманян А.К., Бадалян Л.С., Данагулян Г.Г. / Синтез бис-пиримидиниламино-алканов с целью изучения связи строение-биоактивность III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, с. 32, **2013**.
177. Чухаджян Э. О., Шахатуни К. Г., Чухаджян Эл. О., Айрапетян Л. В., Хачатрян А. А. / Синтез изоиндолиниевых солей и их конденсированных аналогов на основе гомогенного основного катализа. VI Международная конференция «Современные проблемы физической химии», Донецк, с. 79-80, **2013**.
178. Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. / Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация типа диенового синтеза бромидов диалкил(3-фенил-пропен-2-ил)(3-фенил-или-3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)аммония в водном растворе. ХГС, № 9, с. 1367-1371, **2013**.
179. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О. / Синтез полядерных изоиндолиниевых солей и трансформация производных гидроксиметил-изоиндолина . Химия в интересах устойчивого развития, № 21, с. 247-258, **2013**.
180. Hovhannisyan M.R., Makaryan G.M., Kinoyan F.S., Gharibyan H.A. / Hydroaluminatation-bromination of acetylenic γ -glycols. International Conferanse of Young Scientists <Chemistry Today>, Tbilisi, Georgia, Abstarcts, p. 26, **2013**.
181. Անանիկյան Հ.Ս., Հովհաննիսյան Գ.Պ., Մնացականյան Վ.Հ. / Անթառամ կարմրավունը որպես ֆլամինի հնարավոր հումք: Հայաստանի Պետական Ճարտարագիտական Համալսարանի «Լրաբեր» գիտական հոդվածների ժողովածու, մաս II, էջ 663-669, **2013**.
182. Амирханян О.М., Овакимян С.С., Гюльбудагян Г.А.,К.Г. Карагезян / Действие водного экстракта семян тыквы на процесс липидной перекисидации в гомогенатах мозга и печени белых крыс в опытах in vitro. Доклады НАН РА, 2013, т. 113, № 1, с. 65-68
183. Арутюнян А.А., Мамян С.С., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. / Синтез, противоопухлевые и антибактериальные свойства новых N-алкилированных пиримидинов. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 6, с.19-21, **2013**.
184. Агабабян А.Г., Геворкян Г.А.,Авакян А.П., Тумаджян А.Е., Пароникян Р.Г., Паносян Г.А. / Синтез и биологическая активность N-[3-(замещенных фенил)-3-гидроксипропил]валин-ов, триптофанов и 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенных фенил)- пропил]амино}-3-

- фенилпропановых кислот. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 7, с.22-25,**2013**.
185. Арутюнян Н.С.,Акопян Л.А.,Назарян Р.Л., Геворгян Г.А.,Степанян Г.М., Пароникян Р.В.,Паносян Г.А. / Синтез, антибактериальная активность оксалатов и ацетамидов {2-[2-изопропилтетрагидропиран-4-ил-4-(фторфенил)]этил}ариламинов. Хим.-фарм. Журнал, 2013, т. 47, № 9, с.83-86
186. Арутюнян Н.С., Акопян Н.З., Акопян Л.А., Геворгян Г.А., Паносян Г.А. / Ацилирование аминов и пиразола хлор-ангидридом [2-изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты., ХГС, 2013, № 2, с. 273-276
187. Арутюнян О.А.,Папоян, Акопян Л.А., Геворгян Г.А.,Паносян Г.А. / Синтез и некоторые реакции [4-(2-циклобензил)-6,6-диметилтетрагидропропан-4-ил]этиламина.ЖОХ, т. 83, вып 10, с.1751,**2013**.
188. Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Гаспарян Г.В., Фармазян З.М., Хачатрян А.М., Григорян С.Г. / Противоопухолевая активность цинко-ксидных композиций доксорбуцина. Кровь, № 1(1)5), с. 90-94,**2013**.
189. Амирханян О.М., Овакимян С.С., Гюльбудагян Г.А., К.Г. Карагезян / Действие водного экстракта семян тыквы на процесс липидной перекисидации в гомогенатах мозга и печени белых крыс в опытах *in vitro*. Доклады НАН РА, т. 113, № 1, с. 65-68,**2013**.
190. Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Цатинян А.С. / Синтез и изучение антиаритмических и адреноблокирующих свойств N-(1,4-бензодиоксанилалкил)- и изохроманилметиламидов 2-N'-замещенных аминопропионовых кислот. Химический журнал Армении, т.66, №3, с. 479-486, **2013**.
191. Агекян А.А., Паносян Г.А., Маркарян Э.А.. / Синтез N-(1-фенилциклопентилметил)- N'-замещенных диамидов щавелевой кислоты.ЖОрХ, т.49, вып.7, с.1097-1100, **2013**.
192. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Маркарян Э.А.. / Синтез 2-замещенных 6,7-диметокси-1-(метилкарбамоил)-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолино.ЖОрХ, т.49, вып. 11, с.1651-1655, **2013**.
193. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Минасян Н.С. / Синтез ряда новых N-(2,3-дигидробензо[*b*]диоксин-6-ил)замещенных карбоксамидов. Химический журнал Армении, т.66, № 4, с.618-627,**2013**.
194. А.А.Агекян, Э.А.Маркарян. / Исследования в области синтеза N-3,4-диметоксифенилциклопентилметил-N'-замещенных диа-

- мидов щавелевой кислоты. Хим. журнал Армении, 2013, т.66, № 4, с. 628-635
195. Акопян А.Э./ Щелочной гидролиз сложных эфиров 1-(2'-аминоэтил)пиразолов. Химический журнал Армении, т.66, №3, с. 512-515, **2013**.
196. Акопян Н. З., Папоян О. А., Геворгян Г. А., Паносян Г. А. / Синтез 1-(4-бутоксифенил)-1-цикло., гексил-3-[4-(замещенных фенил)пиперазин-1-ил]-2-фенилпропан-1-олов и их дигидрохлоридов, ЖОХ, т.83, вып 11, с.1873 – 1877, **2013**.
197. Баласанян М.Г., Читчян А.А., Гаспарян Г.В. / Влияние β-глицерритиновой кислоты на морфологические сдвиги в пульпе зубов на модели экспериментальной гиперестезии дентина. Мед.наука Армении, т. 53, № 2, с. 45-53, **2013**.
198. Гаспарян С.П. / Синтез новых производных 2-гетерилпирролидинкарбонитрилов. Химический журнал Армении, т. 66, № 3, с. 449-454, **2013**.
199. Гаспарян С. П./ Синтез 2-арил-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрилов и реакция их селективного восстановления. Химический журнал Армении, т. 66, № 4, с. 655-660, **2013**.
200. Геворгян Г. А., Авакян А. П., Агабабян А.Г., Акопян Н.З., Маркарян Т.А., Паносян Г.А. /Синтез производных пиридо[2,3-d]пиримидинов взаимодействием замещенных моно- и бис-3-аминопропанонов с 6-амино-1,3-диметилурацилом. Химический журнал Армении, т. 66, № 4, с.597-603, **2013**.
201. Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С. / Синтез S- и N-замещенных производных пиримидофуоро[2,3-b]хинолинов. Химический журнал Армении, т.66, № 2, с. 321-327, **2013**.
202. Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Назарян И.М., Акопян А.Г., Тадевоян А.А. / Синтез и нейротропная активность новых конденсированных производных пиридо- [3',2':4,5]фуоро- [3,2-d]пиримидина. Хим.-фарм.Журнал, т. 47, № 3, с.12-14, **2013**.
203. Дашян Ш.Ш., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. / Синтез производных пиримидо[5',4' :2,3]тиено[2,3-с]изохинолинов и циклопента [4:5']пиримидо [3',2':4,5]тиено[3,2-d] пиримидинов. Материалы III международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”, Пятигорск, Россия, с. 175, **2013**.
204. Дашян Ш. Ш. / Синтез новых производных тиено[3,2-d]пиримидинов конденсированных с тетрагидропирановым или циклогексановым циклом, Химический журнал Армении, т. 66, №3, с. 470-478, **2013**.

205. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян Г.А., Григорян Р.Т. / Синтез, рентгенструктурное и масс-спектрометрическое исследования 5-алкил-, 5-[2-(4)-алкоксифенил]-3-[4-гидрокси(4-метокси)-3-нитробензил]тио1Н-[1,2,4]-триазолов. Химический журнал Армении, т.66, №2, с. 293-302, **2013**.
206. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т., Паносян Г.А. / Метилловые эфиры и 5-(4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)-фуран-2-карбоновые кислоты. Синтез и масс-спектрометрическое исследование. Химический журнал Армении т.66, № 4, с. 636-647, **2013**.
207. Исаханян А.У., Геворгян Г.А., Арутюнян Н.С., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В., Тадевосян А.А., Шахатуни А.А. / Синтез и некоторые биологические свойства йодметилатов аминокислотных эфиров замещенных уксусных и пропионовых кислот. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 9, с.79-82, **2013**.
208. Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г. / Синтез и противоопухолевая активность 5-метилбензофуранзамещенных 1,2,4-триазолов и триазолинтиолов-5. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 4, с.13-16, **2013**.
209. Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Минасян Н.С. / Алкилирование и аминотетилирование новых 4,5-замещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов, ЖОрХ, т. 49, вып. 10, с. 1571-1574, **2013**.
210. Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А. / Синтез и превращения 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафтил-2-этилкарбоксилата. Химический журнал Армении, т.66, № 1, с. 110-116, **2013**.
211. 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(1Н)-она. Химический журнал Армении, т.66, № 2, с. 303-309, **2013**.
212. Манвелян А.Р. / Синтез 2-арил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолонов, катализируемый солями кобальта. Химический журнал Армении, т.66, № 2, с. 310-315, **2013**.
213. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Кааракханын Г.С. / Химия и биология 5-деазафлавинов. Фарма, № 6, с. 70-76, **2013**.
214. Мнацаканын В.А. / Растительные глюкозиды гидроксизамещенных 2-фенилэтанолов. Фарма, № 6, с. 28-29, **2013**.
215. Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Мамян С.С., Пароникян Р.Г., Джагацпанын И.А. / Синтез и противосудорожная активность конденсированных тиено[1,2-а]пиридин-8,12-дионов. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 2, с. 24-27, **2013**.

216. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С., Минасян Н.С./ Перегруппировка Димрота в синтезе конденсированных триазолопиримидинов. Химический журнал Армении, т.66, № 4, с. 611-617, **2013**.
217. Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Гайош Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. / Синтез и антибак-териальная активность N-аминопроизводных конденсированных пиридинов. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 5, с.26-28, **2013**.
218. Погосян С.А./ Синтез новых замещенных индолил-3-сукцинимидов. Химический журнал Армении, т.66, № 1, с.118-125, **2013**.
219. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Дашян Ш.Ш., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. / Синтез конденсированных 3-цианопиридин-2(1H)-онов, основанный на перегруппировке Смайла-са. ХГС, № 8, с.1237-1243, **2013**.
220. Сиракян С. Н. /Синтез новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов: [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- и [1,2,4]-триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридины, Химический журнал Армении, т. 66, №3, с. 440-448, **2013**.
221. Сиракян С.Н., Овакимян А.А., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Шахатуни А.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. / Синтез и противосудорожная активность 7-аминозамещенных циклопента[4',5']пиридазо[3',2':4,5]фуоро[3,2-*d*]пиримидинов. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 3, с.8-11, **2013**.
222. Сиракян С.Н. / Новая перегруппировка в ходе синтеза фуоро[2,3-*b*]пирано[4,3-*d*]пиридинов. Химический журнал Армении, т.66, № 2, с. 262-274, **2013**.
223. Топузьян В.О., Манвелян А.Р., Григорян В.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. / Производные α,β дегидроаминокислот. VI. Исследование реакции 4-арилден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она с пиперидин-2-илметанами. ЖОрХ, т.49, вып. 6, с.901-903, **2013**.
224. Топузьян В.О., Манвелян А.Р. / Синтез (Z)-4-арилденгексагидро-1H-пиридо-[1,2-*a*]пирозин-3(2H)-онов в условиях микроволнового облучения. Химический журнал Армении, т.66, № 3, с. 455-460, **2013**.
225. Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Карапетян И.Р., Амирбекян К.Ю., Маркарян Ш.А. / Синтез и антихолинэстеразные свойства (Z)-диметиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот и их йодметилатов. Химический журнал Армении, т.66, № 3, с. 487-494, **2013**.
226. Топузьян В.О., Манвелян А.Р., Киракосян Н.А. / Конструирование гетероциклических систем на основе производных α,β -

- дегидроаминокислот. Материалы Третьей международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”, Пятигорск, Россия, с. 288, **2013**.
227. Тосунян С.Р. / Синтез 4-арилден-2-арил-1-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-5(4H)-онов. Химический журнал Армении, т.66, № 2, с. 316-320, **2013**.
228. Хачатрян Т.С., Топузян В.О. /Роль холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-о-изопропил- α,β -дегидротриозина в изменении концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тирео-тропных гормонов в крови двенадцимесечных крыс при экспериментальном гипотиреозе. Докл. НАН РА, т.113, № 1, с. 69-73, **2013**.
229. Хачатрян Т.С., Топузян В.О. / Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреотропных гормонов в крови двенадцимесечных крыс при гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-О-изопропил- α,β -дегидротриозина. Докл. НАН РА, т. 113, № 3, с. 290-294, **2013**.
230. Ширинян Э.А., Топузян В.О., Цатинян А.С., Ширинян М.Э., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г. / Состояние и инновационные перспективы препарата “Ганглерон”. Эффективная защита от боли, спазма и неврозов. Фарма, № 6, с. 6-10, **2013**.
231. E. Arakelova , S.Grigoryan, Z.Farmazyan, A. Khachatryan , K.Avjyan, F. Arsenyan, R.Muradyan / New drug delivery system for cancer therapy. International Conference on Nanomaterials Science and Engineering, Venice, Italy, p.387, **2013**.
232. Gabrielian A., Bocharova T. N. Smirnova E. A., Volodin A. A., Harutjunyan A., Gevorkyan K., Harutjunyan G. Some derivatives of 1,3-diazaadamantane strongly stimulate strand exchange reaction between short oligonucleotides. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 31, Issue 6, S1. 82,128, **2013**.
233. Dashyan Sh.Sh., Paronicyan E.G., Noaravyan A.S. / Shintesis of condensed pyridothienopyrimidines with a fused triazole ring at the pirimidine ring. International Conferanse of Young Scientists <Chemistry Today>, Tbilisi, Georgia, Abstarcts, p. 63-64, **2013**.
234. Hovakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Noravyan A./ New hetrocyclic systems bazed on condensed furo[2,3-b]pyridines. International Conferanse of Young Scientists <Chemistry Today>, Tbilisi, Georgia, Abstarcts, p. 22-23, **2013**.
235. Tonoayanc N.A., Sirakanyan S.N., Noravyan A./ Synthesis 6-amino derivatives of new hetrocyclic system: 10-benzyl-7-cyano-3,4,8,9,10,11-hexahydro-2H-pyrimido[2,1-a] [2,7]naphthridines. International

- Conferanse of Young Scientists <Chemistry Today>, Tbilisi, Georgia, Abstarcts, p. 62, **2013**.
236. Harutunyan A.S., Paronicyan E.G., Noaravyan A.S. / Synthesis of derivatives of new heterocyclic system - pyrano[4',3':4,]thieno[2,3-b]pyrido[4,3-d]pyrimidines. International Conferanse of Young Scientists <Chemistry Today>, Tbilisi, Georgia, Abstarcts, p. 65, 2013.
237. Hovakimyan K.O., Mamikonyan V. Kh., Seferyan T.Ye./ Grape seed extract as effective remedy at hepatotoxic action of carbon tetrachloride., XV International scientific-technological conference "High technologies in production and economy", St.Petersburg, Russia, v. 2, p. 256-258, **2013**.
238. 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 Journal of Natural sciences NAS of RA, 1(20), p. 17-21, **2013**.
239. Oganesyanyan G.B. / Flavonoids from *Teucrium orientale*. Chemistry of Natural Compounds. [Springer Link], 2013, v. 49, № 1, p. 106-107
240. Torshirzad N. M. / Synthesis and conversions of 3-ethyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydro benz[h]quinoxalin-4(1h)-one. Electronic Journal of Natural sciences NAS of RA, 1(20), p. 22-25, **2013**.
241. Tosunyan S.R., Manvelyan A.R., Topuzyan V.O./ Synthesis of 5(4H)-oxazolones catalized with cobalt and zinc acetates. International Conferanse of Young Scientists <Chemistry Today>, Tbilisi, Georgia, Abstarcts, p.106-107, **2013**
242. Ширинян М.Э. / Чувствительность барорефлекса как объект взаимодействия оригинальных вегетотропных препаратов и как параметр математической модели регуляции равновесия в системе артериального барорефлекса. Сб. статей 5-ой межд. Научно-практ. конф. "Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине", Санкт-Петербург, т. 2, с. 267-268, **2013**.
243. Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г. / Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещенных 5,5-диметилбензо[h]хинозолин-4(3H)-онов. Хим.-фарм. журнал, т. 47, № 12, с.29-32, **2013**.
244. Сиракян С.Н., Овакимян А.А., Норабян А.С., Минасян Н.М., И Джагацпанян И.А., Назарян Н.М., Акопян А.Г. / Синтез и нейротропная активность 8-аминопроизводных конденсированных тиено[3,2-d]- и фууро[3,2-d]-пиримидинов. Хим.-фарм. Журнал, т. 47, № 12, с.33-37, **2013**.

245. Arakelova Emma R., Grigoryan Stepan G., Khachatryan Ashot M., Avjyan Karapet E., Savchenko Lilia M., Arsenyan Flora G. / New Drug Delivery System for Cancer Therapy. International Journal of Medical Science and Engineering, vol.7, №12, p.1075-1080, **2013**.
246. Babayan N., Apresyan L., Harutyunyan T., Grigoryan S., Arakelova E. / New doxorubicin nanosize composites anticancer activity in vitro and in vivo. Biolog. Journal of Armenia, Supplement1 (65), p.45-46, **2013**.
247. Овакимян С.С., Амирханян О.М., Карагезян К.Г., Чухаджян Э.О. / Влияние вновь синтезированных соединений на неко-тррые параметры системы свертывания крови. ДАН НАН РА, т. 113, № 4 , с. 386-390, **2013**.
248. Ширинян М.Э. / Влияние функциональных параметров механизма барорефлекса на характеристики математической модели регуляции равновесия в системе артериальной барорецепции. ДАН НАН РА, т. № 4 , с. 396-403, 113, **2013**.
249. Оганесян А. А., Меграбян М. М., Куртикян Т.С. Взаимодействие двуокиси азота с нитрокомплексом тетрафенилпорфирината железа, содержащим транс-метилимидазольный лиганд. Изв. Академии наук, Сер. Хим. т.7, с.1630-1636, **2013**.
250. Azizyan A. S., Kurtikyan T. S., Martirosyan G. G., Ford P. C. Tracking reactive intermediates by FTIR monitoring of reactions in low-temperature sublimed solids: Nitric oxide disproportionation mediated by Ruthenium(II) carbonyl porphyrin Ru(TPP)(CO). Inorg. Chem., v.52, p.5201-5205, **2013**.
251. Kurtikyan T. S., Eksuzyan S. R., Goodwin J. A., Hovhannisyan G. S. Nitric Oxide Interaction with Oxy-coboglobin Models Containing trans Pyridine Ligand: Two Reaction pathways., Inorg. Chem. v.52, p.12046-12056, **2013**.
252. Martirosyan G. G., Kurtikyan T. S., Azizyan A. S., Iretskii A. V., Ford P. C. Weak coordination of neutral S- and O-donor proximal ligand to a ferrous porphyrin nitrosyl. Characterization of 6-coordi-nate complexes at low T. J. Inorg. Biochem. v.121, p.129-133, **2013**.
253. Куртикян Т. С., Эксузян Ш. Р. Диоксигенация монооксида азота (NO) моделями активного центра окси-глобинов., Химический журнал Армении, т.66, №3, с.391-406, **2013**.
254. Оганесян А. А., Меграбян М. М., Куртикян Т.С. Взаимодействие двуокиси азота с нитрокомплексом тетрафенилпорфирината железа, содержащим транс-метилимидазольный лиг-анд. Изв. Академии наук, Сер. Хим. т.7, с.1630-1636, **2013**.
255. Эксузян Ш. Р. Особенности ИК спектров 6-координационных оксикомплексов Со-порфиринов с *транс*-пиридиновым лиган-дом в

области полосы валентного колебания кислорода. Химический журнал Армении, т.66, №2, с.182-192, **2013**.

256. Azizyan A. S., Kurtikyan T. S., Martirosyan G. G., Ford P. C. Tracking reactive intermediates by FTIR monitoring of reactions in low-temperature sublimed solids: Nitric oxide disproportionation mediated by Ruthenium(II) carbonyl porphyrin Ru(TPP)(CO). Inorg. Chem., v.52, p.5201-5205, **2013**.
257. Kurtikyan T. S., Eksuzyan S. R., Goodwin J. A., Hovhannisyan G. S. Nitric Oxide Interaction with Oxy-coboglobin Models Containing trans Pyridine Ligand: Two Reaction pathways., Inorg. Chem. v.52, p.12046-12056, **2013**.
258. Martirosyan G. G., Kurtikyan T. S., Azizyan A. S., Iretskii A. V., Ford P. C. Weak coordination of neutral S- and O-donor proximal ligand to a ferrous porphyrin nitrosyl. Characterization of 6-coordinate complexes at low T. J. Inorg. Biochem. v.121, p.129-133, **2013**.

259. 2014

260. Асратян А.Г., Айоцян С.С., Саргсян М.С./ Функционально замещенные этоксиэтилены в синтез производных 2-пиридонов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.158, **2014**.
261. Айоцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С. / Синтез замещенных 2-пиридонов на основе ариламидов малоновой кислоты. ХГС, № 8, с. 1221-1227, 2014.
262. Балян К.В., Генджоян Л.М., Акопян В.В., Обосян Н.Г., Чобанян Ж.А. Реакции меркурирования-демеркурирования 2-проп-2-инилоксиметилтетрагидрофурана ЖОХ, т. 84, вып.11, с.1800-1804, **2014**.
263. Бадалян К.С., Акопян А.Э., Агтарян О.С., Асратян Г.В. / Формилирование 1Н-пиразолов по Вильс- мейеру–Хааку, ЖОХ, т. 84, вып. 4, с. 679-682, **2014**.
264. Барсегян К.С., Манукян М.О., Бабаханян А.В., Гюльназарян А.Х., Степанян Г.М., Пароникян Р.В./ Синтез и антимикробная активность аммониевых солей, содержащих наряду с алкокси-карбонилметильной 4-пропаргилоксибутен-2-ильную группу. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.149, **2014**.
265. Балян К.В., Акопян В.В., Генджоян Л.М., Обосян Н.Г. / Об особенностях взаимодействия тетрагидрофурурилового эфира с нуклеофилами в присутствии ацетатартути (II). Материалы IV

- научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.147, **2014**.
266. Гарибян О.А., Макарян Г.М., Оганисян М.Р., Киноян Ф.С., Чобанян Ж.А./Некоторые особенности гидроалюминирования-йодирования алкин-1,4-диола. ЖОХ, т.84, вып.3, с.399-406, **2014**.
267. Багдасарян Г. А, Оганесян Л. С., Агтарян О.С./ Исследование кинетики реакции Хлорекса с метиламином, Вестник Государственного инженерного Университета Армении. Серия Химические и прикладные технологии. Выпуск 16, №2, с.33, **2014**.
268. Григорян М.Р. / Синтез 2-(алкилсульфанил) пропилтрифенилфосфонийбромидов и их щелочной гидролиз трет-бутилатом калия. ЖОХ, т. 84, вып. 3, с. 443-446, **2014**.
269. Григорян Н. Г. / Топология безэмульгаторной полимеризации в статической гетерогенной системе винилацетат-вода/ Химический журнал Армении, т.67, №4, с 491-495, **2014**.
270. Гарибян О.А., Макарян Г.М., Оганисян М.Р., Киноян Ф.С., Мкртчян Д.А., Чобанян Ж.А. / Некоторые особенности гидроалюминирования-бромирования алкин-1,4-диолов. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3. с. 252-261, **2014**.
271. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саакян А.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.В., Григорян Г.М., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. / 1,4-бисаммониевые соли, содержащие бутиниленовую и 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу, обладающие анти-бактериальной активностью. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.160, **2014**.
272. Григорян Г. К. / О новых возможностях синтеза монодисперсных латексов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.127, **2014**.
273. Гарибян О. А., Оганисян М. Р., Макарян Г. М., Чобанян Ж.А./ Гидроалюминирование-галогенирование терминальных вторичных гомопропаргиловых спиртов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.148, **2014**.
274. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.в., Маркарян Н.О., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. / Анти-бактериальная активность 1,4-бисаммониевых солей, содержащих наряду с гетероциклической аммониевой группой 2-бутиниленовую и 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу. Ученые записки Арм.пед.университета им. Х.Абовяна Естеств. науки № 1(20), с. 21-31, **2014**.

275. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.В., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А./ Синтез, рентгеноструктурный анализ и перегруппировка Стивенса бромида 1,1-ди(проп-2-ин-1-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ия. ЖОХ, т.84, вып.10, с.1660-1663, **2014**.
276. Григорян Н. Г./Топология безэмульгаторной полимеризации в статической гетеро-генной системе винилацетат- вода/ Химический журнал Армении, т. 67, № 4, с 491-495, **2014**.
277. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Агтарян О.С., Данагулян А.Г., Чупахин О.Н. / Перегруппировка солей пиримидиния под действием гидразидов пиразолосодержащих карбоновых кис-лот. Химический журнал Армении, т. 67, № 1, с. 85-91, **2014**.
278. Данагулян Г.Г.,Туманян А.К.,Киноян Ф.С.,Бояхчян А.П., Данагулян А.Г. / Синтез и комплексобразующие свойства конденсированных пиримидиниевых систем с узловым атомом азота. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”,Ереван, стр.47-50, **2014**.
279. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Киноян Ф.С., Дарбинян Г.Г., Данагулян А.Г., Овсепян А.М./ Синтез и спектральное изучение металлокомплексов на основе бис-гетероарильных пиримидинсодержащих лигандов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”,Ереван, стр.159, **2014**.
280. Манукян М.О., Барсегян К.С., Шахатуни А.А., Бабаханян А.В., Гюльназарян А.Х./ Перегруппировка Стивенса диметилаллиламмониевых солей, содержащих 4- пиперидино(морфолино) бут-2-инильную группу. Химический журнал Армении, т.69, №1, с.103-110, **2014**.
281. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р., Бичахчян А.С. / Особенности взаимодействия 4-бромбут-2-енилфосфониевых солей с монозамещенными гидразин-ами. ЖОХ, т. 84, вып. 3, с. 438-442, **2014**.
282. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р. / К синтезу 2-О- и N-функционально замещенных пропилдифенилфосфиноксид-ов. Химический журнал Армении, т. 67, № 1, с. 59-66, **2014**.
283. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С., Погосян А.С., Киноян Ф.С., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г./Одностадийный синтез [4-(алкилсульфанил)бута-1,3-диен-1-ил]три-фенилфосфоний-йодидов из бута-1,3-диен-1,4-диилбис(трифенилфосфоний) иодида. ЖОХ, т. 84, вып. 6, с. 944-947, **2014**.
284. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Григорян М.Р. / Гетероциклизация аддуктов трифенилпроп-1-енилфосфонийбромида с

- СН-кислотами под действием бинуклеофилов. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3, с. 224-232, **2014**.
285. Оганесян А. А., Григорян Г. К., Григорян Н. Г., Надарян А.Г. / К механизму образования латексных частиц при безэмульгаторной полимеризации винилацетата в статической гетерогенной системе мономер-вода. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.78, **2014**.
286. Оганесян А. А., Григорян Н. Г., Надарян А.Г./ Синтез спирт-содержащих безэмульгаторных латексов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.128, **2014**.
287. Обосян Н.Г., Генджоян Л.М., Нерсисян Р.С., Акопян В.В., Баян К.В., Чобанян Ж.А./ Синтез диалкинилпроизводных ртути и непредельных замещенных дикетонов на основе пропаргильных соединений Ученые записки Арм.пед. университета им. Х. Абовяна Естеств. науки № 1(20), с. 14-20, **2014**.
288. Рстамян В.И., Акопян А.Э., Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. / Алкилирование пиразолов этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в условиях межфазного катализа и гидролиз полученных эфиров. ЖОХ, т. 84, вып. 8, с. 1937-1939, **2014**.
289. Рстамян В.И., Акопян А.Э., Саакян А.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В. / 1-Винил-3- и 1-винил-5-пиразолкарбоновые кислоты. Синтез и противоожоговая активность их солей с хитозаном. ЖОХ, т. 84, вып. 10, с. 1667-1672, **2014**.
290. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. / Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты с этил-2-(этоксиметил)-3-оксобутаном. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3, с. 262-269, **2014**.
291. Саргсян М.С., Асратян А.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г./ Синтез замещенных глутаримидов на основе ариламидоэфиров малоновой кислоты. Химический журнал Армении, т.67, № 4, с. 431-440, **2014**.
292. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Киноян Ф.С., Инджикян М.Г. / Выявление особенностей реагирования гидразонов р-хлор(бром)бензоилметилтрифенилфосфоний бромидов со щелочью и алкилирование полученных О-фосфобетаинов. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3, с. 285-292, **2014**.
293. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. / Получение β-ароилвинилпроизводных трифенилфосфина и пириди-

- нана основе β -ароилакриловых кислот. ЖОХ, т. 84, вып. 3, с. 453-456, **2014**.
294. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Геворкян Г.А. / Особенности реагирования гидразонов и оксимов моно- и бис-ароилметилтрифенилфосфониевых солей при попытке гетероциклизации. Химический журнал Армении, т.67, № 4, с.456-463. **2014**.
295. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл. О., А. Р. Геворкян / Катализируемая основанием [4+2] циклоприсоединение непредельных аммониевых солей и рециклизация производных 4-гидроксibuтинизоиנדолина. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.35-37, **2014**.
296. Danagulyan G.G. / Pyrimidines-based synthesis of dis-heteroaryl systems for producing selective chemosensors of metal cations. 3-rd International Conference on organic chemistry, Tbillisi, Abstract book, p.60-63, **2014**.
297. Hayotsyan S.S., Hakobyan R.M., Hovhannisyan A.A., Melikyan G.S. / Synthesis of some cyclisubstituted thophene containing ethylamines, alcohols and biheterocycles. 3-rd International Conference on organic chemistry, Tbillisi, 2014, Abstract book, p 212-213.
298. Hovhannisyan M.R. / Synthesis of 4-oxo-2(E)-decenal. Pheromon component and allomon of some true bugs of *HEMITERRA*. Proceeding of Yerevan State Unuversity, Chemistry and Biology, №2, p. 58-60, **2014**.
299. Chukhajyan E.O., Ayrapetyan L.V., Chukhajyan El. O. / Baze catalized intramolecular cyclization of 2,2-dialkyl(4-hydroxybutyn-2-yl)(3-p-tolylpropyn-2-yl)ammonium chlorides and recyclization of forming products. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.142, **2014**.
300. Манукян М.О., Петросян А.М., Барсегян К.С., Гюльназарян А.Х., Бабаханян А.В., Степанян Г.М., Пароникян Р.В./ Синтез и антибактериальная активность 1,4-аминоаммониевых солей с общей 2,3-дибром-2-бутениленовой общей группой. Успехи современного естествознания, № 12 (часть 4), с. 389-392, **2014**.
301. Հովհաննիսյան Ս.Ռ., Գասպարյան Հ.Վ., Անդրիասյան Լ.Հ. / Հարգազարթային պերիոդոնտի ձևաբանական փոփոխությունների դինամիկան ատամների կակաղանազրկումից հետո փարձարարական պայմաններում: Բանբեր ստոմատոլոգիայի և դիմաձնոտային վիրաբուժության, հ. 11, № 3-4, էջ 4-6, **2014**.

302. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Ширинян Э.А., Норавян О.С. / Синтез и изучение биологических свойств ряда новых амидов и диамидов 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновых кислот. Химический журнал Армении, т. 67, № 1, с. 92-102, **2014**.
303. Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А. / Синтез новых бигетероциклов, содержащих ядро 1,4-бензодиоксана. ЖОрХ, т. 50, вып. 3, с. 445-449, **2014**.
304. Алебян З.Г./ Синтез (Z)-N-((1-арилиден)-5-оксо-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-2-винил)бензамидов. Химический журнал Армении, т. 67, №4. с.418-424, **2014**.
305. Амирханян О.М., Казарян С.А., Овакимян С.С., Григорян К.П. / Влияние литиевых солей производного лизина и глутаминовой кислоты на перекисное окисление липидов в гомогенатах головного мозга и печени в опытах *in vitro* Медицинская наука Армении, т. 54, № 4, с. 7 52-57, **2014**.
306. Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Акопян Р.А., Геворгян Г.А., Паносян Г.А. /Синтез и некоторые превращения 2-[2-изопропил-4-(3-метилбутил)тетрагидропиран-4-ил]этиламина. ЖОХ, т. 84, вып. 6, с. 973-978, **2014**.
307. Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. / Синтезы производного новой гетероциклической системы нафто[1'',2'':4,5]имидазо [2',1':6,1]пиридо2,3-d]пиримидиан и замещенных пиримидинил-5-алканкарбоновых кислот. Химический ж. Армении, т. 67, №2-3. с. 214-223, **2014**.
308. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Папоян О.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Паносян Г.А., Геворгян Г.А./Синтез 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламинов и изучение антибак-териальной активности их оксалатов. Химический ж. Армении, т.67, №2-3, с.305-314, **2014**
309. Арутюнян А. С., Пароникян Е. Г., Норавян А. С./ Альтернативные превращения в процессе циклизации замещенных тиофен-2-иламино-3-бутен-2-онов в производные тиено[2,3-b]пиридинов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр. 136, **2014**.
310. Айрапетян К.К./ Синтез и некоторые превращения 1-амино-3,3-диметил-3,4-ди-гидронафталин-2-карбонитрила. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.145, **2014**.
311. Агемян А.А., Мкрян Г.Г. / Исследования по синтезу N-замещенных производных 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизо-хинолина и их антиаритмическая активность. Материалы IV научной

- конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.146, **2014**.
312. Алебян З.Г., Топузян В.О./ Синтез и свойства диметиламиноалкиламинов N-бензоил- α,β -днгидрофенилаланин-DL-вал-и-нов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.151, **2014**.
313. Ананикян Г. С., Саргсян С.А., Мнацакян В.А. / “Силимарин” расторопши из Арцаха. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.155, **2014**.
314. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А. / Синтез и биологические свойства новых диамидов янтарной и малеиновой кислот на основе 3,4-диметоксифенилциклоалкан-(тетрагидропиран) замещенных метиламинов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.161, **2014**.
315. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Малакян М.Г. / Синтез и антиоксидантная активность замещенных 2(3,4)-(3-оксо-3-фенилпропиламино)бензойных и [4-(3-оксо-3-фенилпропиламино)бензоиламино]уксусных кислот. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.166, **2014**.
316. Арутюнян А.А. / Синтез бисарилметильных пиримидинов и хинолинов. производных ЖОрХ, т. 50, вып. 1, 2014, с. 66-68.
317. Арутюнян А.А. / Синтез тетра- и пентаазагетероциклических систем и производных бензимидазо[1,2-с]хиназолина. ЖОрХ, т. 50, вып. 1, с. 100-105, **2014**.
318. Арутюнян А.А. / Синтез новых пента- и гексациклических поли-азотистых конденсированных гетероциклических систем из 2-(цианметил)бензимидазола. ЖОрХ, т. 50, вып. 1, с. 152-153, **2014**.
319. Арутюнян К.Л., Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Паносян Г.А. / Синтез и превращения полиэдрических соединений. Синтез хинолин-2-ил-1,3-диазаадамантинов. ЖОрХ, т. 50, вып. 10, с. 1494-1497, **2014**
320. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. Синтез новых производных трициклических тиено[2,3-*b*]пиридинов по реакции Торпа-Циглера. X International scientific and practical conference «Modern european science». Sheffield, UK, p. 81-82, **2014**.
321. Арутюнян А.А. / Синтез замещенных 5-[2-(4-металлил-5-сульфанил-, 5-[2-(4-фенил-5-(R)-сульфанил-1,2,4-триазол-3-ил- и 2-

- (1,3,4-оксадиазол-2-ил)]проп-илпиримидинов. Химический журнал Армении, т. 67, № 4, с. 411-417, **2014**.
322. Арутюнян Г. Л., Геворкян К. А., Арутюнян А. Д., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Паносян Г. А. / Синтез и антибактериальная активность 2-хинолил-1,3-диазаадамантанов, содержащих метоксигруппу в различных положениях хинолинового ядра. Химический журнал Армении, т. 67, № 4, с. 449-455, **2014**.
323. Арутюнян Г. Л., Геворкян К.А., Арутюнян А. Д., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Паносян Г. А./ Синтез и превращения полиэдрических соединений. Синтез 2-хинолилпроизводных 1,3-диазаадамантана. ЖОрХ, т.50, №10, с.1494–1497, **2014**.
324. Арутюнян Н.С., Папоян О.А., Акопян Л.А., Пароникян Р.В., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. Синтез амидов 3-(4-изопропоксифенил)-3-(2-метоксифен-ил)пропионовой кислоты, ЖОХ, т. 84, вып.11, с.1790-1794, **2014**.
325. Бадалян Р.С., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Бутиатян Ж.М., Минасян Н.С. / Синтез аминокамидов, диамидов и диаминов на основе 3-(5-замещенных -2-гидроксифенил)-3-фенилпропионо-вых кислот. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3, с. 276-284, **2014**.
326. Варганян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. / Синтез новых сульфанил-амидных производных 1,4-бензодиоксана. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3. с. 270-275, **2014**.
327. Варганян С. О., Авакян А. С., Саргсян А.Б./ Синтез новых сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана, обладающих избирательной антибактериальной активностью. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.152, **2014**.
328. Гаспарян С.П. / Синтез новых аналогов 2-арил-2-азетан-карбонитрилов. Химический журнал Армении, т. 67, № 1, с.11-18, **2014**.
329. Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартиросян А.О., Паносян Г.А. / Металлокомплексное восстановление нитрильной группы в замещенных пиррол-идинкарбонитрилах. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3. с. 239-246, **2014**.
330. Галстян Л.Х., Аветисян К.С., Арутюнян В.С., Алебян З.Г., Топузян В.О. / Синтез ряда четвертичных аммониевых солей функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5Н)фуран-2-онов и их антихолинэстеразная активность. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3. с. 247-251, **2014**.

331. Гаспарян С.П., Мартиросян А.О., Паносян Г.А./Синтез 2-фенилпирролидинов и конденсированных на их основе гетероциклов. Химический журнал Армении, т.67, №2-3. 2014, с.315-320.
332. Габриелян С. А., Маркосян А. И., Сукасян Р. С./ Синтез и антимоноксидазные свойства 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-спиро[бенз[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-она. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.144, **2014**.
333. Григорян Н.П. / Синтез и биологическая активность производных 2-меркапто-7,10-диметил-3Н-спиро[бензо[h] хиназол-ин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-она. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.157, **2014**.
334. Геворгян Г.А., Гаспарян Н.К., Папоян О.А., Паносян Г.А. / Синтез и разделение диастероизомерных форм 1-арил-3-амино-2-фенил- (галогенфенил)пропан-1-олов и их гидрохлоридов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.164, **2014**.
335. Григорян С.Г., Ткаченко Л.Э., Автандилян С.С., Балекаев А.Г. / Модификация керамических монолитов полиэфируретанами и поли(бис-аллилуретанами). Химический журнал Армении, т. 67, №4, с. 473-486, **2014**.
336. Геворгян Г. А., Акопян Н. З., Папоян О. А., Степанян Г. М., Пароникян Р. В., Паносян Г. А. / Синтез и изучение биологической активности N-ароил-β-арил-β-аланинов, Химический журнал Армении, т. 67, № 4, с.442-448, **2014**.
337. Дашян Ш.Ш., Пароникян Е.Г, Норавян А.С. /Синтез новых конденсированных гетероциклов - пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-d]-9,11-оксазинов и пиридо[4',3':4,5] тиено[3,2-d]пиримидинов. X International scientific and practical conference «Modern european science». Sheffield, UK, p. 83-84, **2014**.
338. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Тамазян Р.А.6 Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. / Синтез и антибактериальная активность производных 5-тиометилфуран-2-карбоновой кислоты. Хим.фарм. журнал, т.48, № 3, с.13-18, **2014**.
339. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М./ 3,6-Дизамещенные 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]-тиадиазины. Синтез, масс-спектрометрическое исследование и биологическая активность. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.150, **2014**.

340. Исаханян А.У., Геворкян Г.А., Аракелян А.Г., Сафарян А.С., Паносян Г.А. / Синтез и исследование антибактериальной активности гидроксидов 3-(4-бутоксифенил) и 3-(4-(метилбутокси)фенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олов. ЖОрХ, т. 50, вып. 8, с. 1220-1222, **2014**.
341. Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г. / Синтез новых 2-сульфанилзамещенных 4-амино-5-алкоксифенилпиримидинов. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3. с. 321-324, **2014**.
342. Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М., Синтез, превращения и антибактериальная активность производных 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она. Химический журнал Армении, т. 67, №2-3. с. 293-304, **2014**.
343. Маркосян А.И., Габриелян С.А., Арсенян Ф.Г., Сукаян Р.С. / Синтез, антимоноксидазные и противоопухолевые свойства новых производных 3*H*-спирпо[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-цикло-гексан]-4-(6*H*)-она. Хим.фарм. журнал, т. 48, № 6, с. 14-18, **2014**.
344. Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. / Синтез, превращения и антибактериальные свойства 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо-[*h*]хи-назолин-4(3*H*)-она. Химический журнал Армении, т. 67, № 1, с. 124-134, **2014**.
345. Мнацаканян А.П., Гаспарян Г.В., Баласанян М.Г. / Исследование противовоспалительной активности эфирного масла листьев чабера садового. "Физиология, медицина, исследования, высокие технологии, стартапы", сборник статей шестой между-народной научно-практической конференции "Высокие техно-логии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине", Санкт-Петербург, с. 72-76, **2014**.
346. Манджикян А.П., Гаспарян Г.В., Баласанян М.Г. / Исследование противовоспалительной активности эфирного масла листьев чабера садового. "Физиология, медицина, исследования, высокие технологии, стартапы. Сб. Статьей, Санкт- Петербург, стр.- 72-76, **2014**.
347. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Акопян М.Р., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. / Синтез и рентгенструктурный анализ некоторых пиридо[2,3-*d*]пиримидинов. ЖОрХ, т. 50, вып. 6, с. 930-932, **2014**.
348. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. / Синтез, молекулярная и кристаллическая структура новых 9,10-замещенных 5-дезафлавинов. ЖОрХ, т. 50, вып. 8, с. 1178-1180, **2014**.

349. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г. / Синтез и превращения новых 4-метоксибензил- и 3-хлор-4-метоксибензилзамещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиа-золов. *ЖОрХ*, т. 50, вып. 5, с. 746-751, **2014**.
350. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Мелик-Оганджян Р.Г. / Исследование химических превращений 3-замещенных 1,2,4-триазол-5- и 1,3,4-тиадиазол-5-тиолов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.165, **2014**.
351. Овакимян С.С., Амирханян О.М., Овакимян Сур.С., Сафарян М.Д./ Действие кальциевого преципитата двуспиральной РНК на липидный метаболизм и перекисное окисление при генитальном туберкулезе. *ДАН РА*, т. 115, №4, с.358-364, **2014**.
352. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. / Синтез и нейротропная активность производных пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-ов. В кн. “Современные аспекты химии гетероциклов”. / под ред. Карцев В.Г. М., Иридиум Пресс, т.1, с. 365-368, **2014**.
353. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норавян А.С. / 4-Амино-1,6,6-триметил-2-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2*H*пирано[4',3':4,5]тиено-[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил В кн. “Современные аспекты химии гетероциклов”. / под ред. Карцев В.Г. М., Иридиум Пресс, т. 2, с. 382-383, **2014**.
354. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норавян А.С. / Этиловый эфир 4-амино-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6-пирано[4',3':4,5]тиено- [2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты. В кн. “Современные аспекты химии гетероциклов”. / под ред. Карцев В.Г. М., Иридиум Пресс, т. 2, с. 384-385, **2014**.
355. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Казарян С. Г., Норавян А.С., Пароникян Р.Г., Шахатуни А. А. / Синтез и противосудорожная активность производных новой гетероциклической системы – пирано[4'',3'':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидина. *Химический журнал Армении*, т. 67, №4, с. 425-430, **2014**.
356. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С. / Синтез и перегруппировка конденсированных тиено[3,2-*e*][1,2,4] триазоло[4,3-*c*]пиримидинов и тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов. В кн. “Современные аспекты химии гетеро-циклов”. / под ред. Карцев В.Г. М., Иридиум Пресс, т.1, с. 369-372, **2014**.
357. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С. / 8,8-диметил-3-метилсульфанил-1*H*-1-тетрагидро-1*H*-1-пирролил-7,10-дигидро-пир-ано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло-[3,4-*c*]пиримидин. В кн. “Современные аспекты химии гетеро-циклов”. /

- под ред. Карцев В.Г. М., Иридиум Пресс, т. 2, с. 386-387, **2014**.
358. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Норавян А.С. / 2,2-диметил-5-тетрагидро-1*H*-1-пирролил-1,4,8,9-тетрагидро-2*H*-пирано-[4",3":4',5'] пиридо[3',2':4,5]тиено [3,2-*d*]пиримидин-8-он. В кн. "Современные аспекты химии гетероциклов". / под ред. Карцев В.Г. М., Иридиум Пресс, т. 2, с. 388-389, **2014**.
359. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Минасян Н. С./ Синтез производных циклопента[4',5'] пиридо[3',2':4,5]тиено- [3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-*c*]изохино-линов. ХГС, № 8, с. 1286-129, **2014**.
360. Сиракян С.Н. / Синтез новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов: [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- и [1,2,4] триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридины". В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, том 1, с. 399–405, **2014**.
361. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С./ Непредвиденная перегруппировка во время получения фуоро[2,3-*b*]пирано[4,3-*d*]пиридинов. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, том 1, с.406–411, **2014**.
362. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. / Этиловый эфир 1-амино-5-(2-фурил)-8,8-диметил-8,9-дигидро-6*H*-фуоро[2,3-*b*]пирано[4,3-*d*]пиридин-2-карбоновой кислоты". В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, том 2, с. 435–436, **2014**.
363. Сиракян С.Н., Тоноянц Н.А., Норавян А.С./ 9-Изопропил-5-[(2-метоксиэтил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*a*]-[2,7]нафтиридин-6-карбонитрил. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, том 2, с. 437, **2014**.
364. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. / 3,3,5-Триметил-3,6,8,9-тетрагидропирано[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-амин. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, том 3, с. 183–184, **2014**.
365. Сиракян С.Н., Норавян А.С., Овакимян А.А. / 7,9-Диметил-4-метилсульфанилпиридо-[3',2':4,5]фуоро[3,2-*d*]пиримидин. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, том 3, с. 277–280, **2014**.
366. Сиракян С.Н., Тоноянц Н.А., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г., Минасян Н.С. / Синтез и нейротропная активность тиразоло[3,4-*a*]- триазоло- [5,1-*a*][2,7]нафтиридинов. Хим.фарм. журнал, т. 48, № 4, с. 10-13, **2014**.

367. Топузьян В.О., Карапетян И.Р., Алебян Г.П. / Синтез и антихолинэстеразные свойства холиновых эфиров α -аминокислот. Хим. фарм. журнал, т. 48, № 3, с. 23-25, **2014**.
368. Тосунян С.Р., Топузьян В.О. / Синтез и свойства 1-диалкиламиноалкил-2-фенил-4-арилиден-5-имидазолонов. Материалы IV научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы”, Ереван, стр.143, **2014**.
369. Хачатрян Т.С., Топузьян В.О., Геворкян Г.А. / Терапия хинолиновыми эфирами N-замещенных α - и β -дегидроаминокислот субклинического гипотироза у крыс. Медицинская наука Армении, т. 44, № 3, с. 60-64, **2014**.
370. Хачатрян Т.С., Топузьян В.О., Геворкян Г.А. / Роль сверхмалых доз холинового эфира N-(2-метоксибензоил)-O-изопропил α,β -дегидроатриозина при субклинического гипотироза у крыс разных возрастных групп.. Медицинская наука Армении, т.54, № 3, с. 65-69, **2014**.
371. Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Гукасян Т.Г. / Применение биофлавоноидов в современной медицине: олигомерные проантоциан-идины., Фарма, № 8. с. 78-82, **2014**.
372. Arakelova E. R., Grigoryan S. G., Arsenyan F.G., Babayan N.S., Grigoryan R.M., Sarkisyan N.K. / In vitro and in vivo anticancer activity of nanosize zinc oxide composites of doxorubicin. International Journal of Medical, Pharmaceutical Science and Engineering, vol.8, №1, p.38-43, **2014**.
373. Arakelova E.R., Grigoryan S.G., Farmazyan Z.M., Khachatryan A.M., Arsenyan F.G.. / New anticancer drug delivery system. 5-th International Congress Nanotechnology, Biology and Medicine Austria, Congress Documentation, Poster Presentation P7. **2014**.
374. Afshin Zarhi, Iman Sabakhi, Vigen Topuzyan, Zahra Hajimahid, Bahram Daraie / Design, syntthesis and diological evalution of 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Iranian Jornal of Pharmacevtical Research, v. 13, p. 61-69, **2014**.
375. Luszczki J. J., Marzeda E., Kondrat-Wrobel M. W., Wrobel J., Kocharov S. L, Florek-Luszczki M./ Effect of N-(p-ethoxycarbonylphenylmethyl) p-isopropoxyphenylsuccinimide on the anticonvulsant action of four classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, ,v 8, № 1, pp. 34-37, **2014**.
376. Markosyan A. I., Torshirzad N. M., Gabrielyan S. H., Mkrtychyan 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(11H)-one. *Electronic Journal of Natural sciences NAS of RA*. 1(22), p. 26-32, **2014**.
377. Mamaeva O.K., Gabrielian A.G., Harutjunyan G.L., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Shchyolkina A.K., Kaluzhny D.N. Promoting DNA Molecules Association by Amphiphilic Derivatives of 1,3-Diazaadamantanes Containing Hydrophobic Side Chains. *Molecular Biology*, Vol. 48, №5, p. 850-858, **2014**.
378. Sirakanyan N.S., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S., Kazaryan S.G. / New heterocyclic systems containing thiazolo[3,2-a]pyrimidine and pyrimido[2,1-d]thiazine moiety. 3-rd International Conference on organic chemistry, Tbillisi, Abstract book, p.157-158, **2014**.
379. Sirakanyan N.S., Hovakimyan A.A., Geronikaki A., Noravyan A.S., Kazaryan S.G. / A new rearrangement during the preparation of condensed furo[2,3-b]pyridines. 8-th Eurassian meeting on heterocyclic chemistry. Tbillisi, Abstract book, p.86-88, **2014**.
380. Sirakanyan S. N., Kartsev V.G., Spinelli D., Geronikaki A., Noravyan A. S., Hovakimyan A.A., Panosyan H. A., Ayvazyan A. G., Tamazyan R. A. "On the reactivity of 4-cyano-1,3-dichloro-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine with several amines in different experimental conditions: monosubstitution, disubstitution, and a new unexpected rearrangement". *Tetrahedron*, v. 70, № 33, p. 4891–4902, **2014**.
381. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Hovakimyan A. A., Noravyan A. S. "New heterocyclic systems derived from pyridine: new substrates for the investigation of the azide/tetrazole equilibrium". *Tetrahedron*, v. 70, № 45, p. 8648–8656, **2014**.
382. Khachatryan T.S., Topuzyan V.O. / The effects of combined action of choline esters N-substituted- α,β -dehydroamino acids under subclinical hypothyroidism on rats. *NAS RA Elect. J. Nat/ Science*, 2(23) p.17-19, **2014**.
383. Buloyan S., Mamikonyan V., Hakobyan H., Harutynyan H., Gasparyan H. / Grape Seed Extract in Prevention and Treatment of Liver Toxic Cirrhosis in rats. *International Science Index*, v. 12, № 12, p. 1181-1185, **2014**.
384. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Арсенян Ф. Г., Сукасян Р. С. / Синтез и биологическая активность новых производных 3-этил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-она. *Хим.фарм.журнал*, № 12, с.15-18, **2014**.
385. Дангян В.Т., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М, Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Дангян Ю.М., Сагиян А.С./ Синтез пептидов,

- содержащих β -гетероциклически замещенные производные (S)-аланина, Хим. Ж. Армении, т.67, № 1, с.75-84, **2014**.
386. Куртикян Т.С., Реакция диоксигенации монооксида азота кислородными комплексами металлопорфиринов, IV научная конференция Армянского химического общества. Материалы конференции, с. 75-77, **2014**.
387. Минасян Н.С., Шахатуни А.А., Шахатуни А.Г., Паносян Г.А., Полярность растворителя как независимый фактор, контролирующий изменения констант спин-спиновых взаимодействий растворенных молекул, IV научная конференция Армянского химического общества. Материалы конференции, с.208, **2014**.
388. Chichoyan N., Shekoian V., Mamyian S., Galstyan H., The research of chemical structure and antimicrobial activity of Armenian apricot gums (gummi armeniacaе), II international scientific conference "Pharmaceutical science in XXI century", Tbilisi, p.74-77, **2014**.
389. Eksuzyan Sh.R., Kurtikyan T.S., Peculiarities of nitrate binding in six-coordinate nitrate complexes of Co porphyrins with trans N-donor ligands, IV Scientific Conference of Armenian Chemical Association, Proceedings of papers, p. 113-114, **2014**.
390. Hayrapetyan V.A., Reaction of nitrogen dioxide with manganese tetraphenyl-porphyrinate nitrito complex containing the trans-1-methylimidazole ligand, IV Scientific Conference of Armenian Chemical Association, Proceedings of papers, p.122, **2014**.
391. Hovhannisyian A.A., Kurtikyan T.S., Low-temperature spectral study of NO reaction with six-coordinate nitrate complexes of heme-modeling iron-porphyrins (Fe(Por)(NO₃)(DMS)), IV Scientific Conference of Armenian Chemical Association, Proceedings of papers, p.120-121, **2014**.
392. Khachikian R.D., Ovakimyan Z.G., Panosyan G.A., Indzikyan M.G., Synthesis of beta-aroilvinyl derivatives of triphenylphosphine and pyridine based on beta-aroilacrylic acids, Rus. J. of Gen. Chem., v.84, № 3, p.511-514, **2014**.
393. Kurtikyan T.S., Gabrielyan N.A., Kazaryan R.K., Koifman O.I., Interaction of dioxygen with nitrosyl complexes of meso-mono-4(3)-pyridyl-triphenylporphyrinato cobalt in sublimed layers, Macroheterocycles, 7, DOI: 10.6060/mhc140923k. , **2014**.
394. Kurtikyan T.S., Hayrapetyan V.A., Mehrabyan M.M., Ford P.C., 6-coordinate nitrito and nitrate complexes of Manganese porphyrin, Inorg. Chem., v.53, p.11948-11959, **2014**.
395. Markosyan L.S., Oganesyian R.S., Melkumyan I.E., Mamyian S.S., Structural Peculiarities of Exopolysaccharides of Phototrophic Bacteria

- Rhodobacter sphaeroides, Bioengineering and Bioscience, v.2, № 1, p.6-10, **2014**.
396. Martirosyan G.G., Hayrapetyan V.A., Kurtikyan T.S., Transition from five- to six-coordinate state in (Nitrosyl)Manganese(II) Porphyrinates: Effects of the sixth ligand, IV Scientific Conference of Armenian Chemical Association, Proceedings of papers, p.79.**2014**.
397. Tovmasyan A., Babayan N., Poghosyan D., Margaryan K., Harutyunyan B., Sarkisyan N., Spasojevic I., Mamyas S., Sahakyan L., Aroutiounian R., Ghazaryan R., Gasparyan G., Novel amphi-philic cationic porphyrin and its Ag(II) complex as potential anticancer agents, Journal of Inorganic Biochemistry, v.140, p.94-103, **2014**.
398. Матнисян А.А., Хачатрян Т.Т., Ахназарян Т.Л., Минасян Г. Г. / Синтез композитов полианилина с двуокисью свинца. Композиты и наноструктуры, т. 6, № 4, с. 230-237, 2014.
399. Խաչիկյան Ռայա, Հովակիմյան Ջարուհի, Միքաելյան Անի, Պարոնիկյան Ռիմա, Ստեփանյան Հրաչյա, Մուրադյան Ռաֆաել / հակամանրէային ակտիվություն ունեցող բետա-(n-բրոմբենզոիլ)ալֆա-(N-իմիդազոլիլ)պրոպիոնաթթվի մեթիլ էսթեր: ՀՀ Արտոնագիր № 2893, **2014** .
400. Saghyan A.S., Petrosyan S.Gh., Geolchanyan A.V., Mkrtchyan A.F., Simonyan H.M., Paronikyan E.G., Langer P. “Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched (R)-cysteine derivatives”, Chem. J. Arm., 67, p.397-404, **2014**.
401. Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Noravyan A.S., Minasyan N.S. “Synthesis of (Piperidin-1-yl)trihydropyrano(cyclopenta)- [4',5']-pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c(1,5-)]pyrimidines”. Russian J.Org.Chem., 50, p.1829-1834, **2014**.

2015

402. Арутюнян Н. С., Акопян Л. А., Папоян О. А., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Паносян Г. А., Геворгян Г.А. / Синтез и антибактериальная активность оксалатов 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиранил]ариламинов. Хим. фарм. ж., т 49, № 3, с. 28-31, **2015**.
403. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Норавян О.С., Асатрян Т.О., Мурадян Р.Е., Паносян Г.А. / Синтез 2-пропанольных производных N-метил-

- 6',7'-диметокси-2',3'дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-карбоксамид. ЖОрХ, т.51, вып.2, с.232-236, 2015.
404. Ширниян Э.А., Арутюнян С.А. / Месидин - новый блокатор периферических α_2 -адренорецепторов, обладающих антигипоксическими свойствами. Медицина, наука и образование, № 18, с. 27-31. 2015.
405. Хачатрян Т.С.; Топузьян В.О., Геворкян Г.А. / эффекты галармина и эфиров холина в изменении концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов в крови при гемисекции спинного мозга и разрушении супрахиазматического ядра гипоталамуса у крыс. Медицинская наука Армении, т. 55, № 1, с.25-35, **2015**.
406. Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Чшмаритян С.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. / Одностадийный синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов, амидов и бензоксазолитилп-иримидина конденсацией замещенных 2-фенилпиримидин-5-пропановых кислот с ароматическими аминами в полифосфорной кислоте. ЖОрХ, т. 51, вып. 3, с. 373-376, **2015**.
407. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Гукасян М.С., Караханян Г.С., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. / Исследование реакции 6-хлор-пипимидин-2,4(1Н,3Н)-диона с 2-(хлорметокси)этилбензоатом. Синтез новых ациклических нуклеозидов. ЖОрХ, т. 51, вып. 3, с. 377-383, **2015**.
408. Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Noravyan A.S., Tamazyan R.A., Auvazyan A.G., Panosyan H.A./ A novel and efficient synthesis of diamino derivatives of pyrano[3,4-c]pyridines. Tetrahedron, v. 71, № 18, p. 2686-2691, **2015**.
409. Овсепян Т. Р., Арсенян Ф. Г., Нерсисян Л. Э., Агаронян А. С., Даниелян И. С., Пароникян Р. В., Мелик-Оганджян Р. Г. / Синтез, превращения и изучение некоторых биологических свойств новых 3,4,5-замещенных 1,2,4-триазолов. Хим.фарм. журнал, т 49, № 4, с. 23-27, **2015**.
410. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Маркарян Т.А., Пароникян Р.В., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. Синтез производных 3-(4-фтор-фенил)-3-(фуран-2-ил)пропановой кислоты и 5-[2-(4-фторфен-ил)-2-(фуран-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-тиола, ЖОХ, т. 85, вып. 5, с. 755-759, **2015**.
411. Агемян А.А., Мкрян Г.Г. / Синтез диамидов п-аминобензойной кислоты на основе 4-(4-метоксифенил)- тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты и [4-(4-метокси-фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метиламина ЖОХ, т. 85, вып. 5, 2015 с. 760-764.
412. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Паносян Г.А., Геворгян Г.А./ Синтез амидов 3-(4-изопропокси-

- фенил)-4-метилпентановой кислоты, ЖОХ, т. 85, вып. 5, с. 865-968, **2015.**
413. Арутюнян А.А. / Синтез новых 2,4,5,6-тетразамещенных пиридинов. Хим.журнал Армении, т. 68, № 1, с. 81-88, **2015.**
414. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Минасян Н.С. / Синтез и изучение антиаритмической активности ряда новых амидов на основе 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламидов. Хим.журнал Армении, т. 68, № 1, с. 99-107, **2015.**
415. Топузьян В.О., Алебян З.Г. / Синтез и антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидровалил- α,β -дегидрофенилаланинов. Хим.журнал Армении, т. 68, № 1, с. 122-128, **2015.**
416. Топузьян В.О., Алебян З.Г. / Синтез и антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидропептидов. Хим.журнал Армении, т. 68, № 1, 2015, с. 129-136.
417. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Паносян Г.А. / Нитрование 2-(4-алкоксифенил)-имидазо[1,2-а]пиридинов. Хим.журнал Армении, т. 68, № 1, с. 148-152, **2015.**
418. Ананикян Г.С., Мнацакян В.А., Паносян Г.А., Саргиян С.А. / Флаволиганды Расторопши Арцаха. Хим.журнал Армении, т. 68, № 1, с. 51-56, **2015.**
419. Топузьян В. О., Алебян З. Г., Пароникян Р. В. / Синтез, антихолинэстеразная и антибактериальная активность диалкиламиноалкиламидов N-ароил- α -аминоакриловой кислоты. Хим. фарм. журнал, т 49, № 5, с. 17-22, **2015.**
420. Гаспарян Н. К, Мардарян., С. С., Вермишян И. Г., Антонян А. А., Пароникян Р. В., Паносян Г. А., Геворгян Г. А./ Синтез и биологическая активность гидрохлоридов 1-(4-замещенных фен-ил)-1-алкил(арил)-2-фенил-3-аминопропан-1-олов. Хим. фарм. журнал, т 49, № 5, с. 27-32, **2015.**
421. Акопян К.А., Погосян Ю.М., Гаспарян Г.В., Булоян С.А. / Исследование эффективности применения мази комбинированного действия “Юбивакс” при лечении ожогов на модели экспериментальной ожоговой раны у крыс. Вопросы теоретической и клинической медицины , т. 18, № 1,(97), с. 56-59, **2015.**
422. Манукян З.О., Арутюнян Л.А., Мусаелян М.В., Мкрян Г.Г., Тавадян Л.А. / Антирадикальная способность селенофена, тиофена и их аминокарбонилнитрилпроизводных. Хим.журнал Армении, т. 68, № 2, с. 183-195, **2015.**

423. Вартамян С.О., Барсегян А.Б., Авакян А.С., Агемян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. / Синтез и изучение антибактериальных свойств новых дизамещенных производных тиомочевины. Хим. журнал Армении, т. 68, № 2, с. 251-258, **2015**.
424. Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Арутюнян Г.Л., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Паносян Г.А., Гаспарян С.П. / Синтез и изучение антибактериальной активности 2-хинолин-1,3-диазаадамантанов, содержащих пиперидиновую или морфолин-овую группу во втором положении хинолинового ядра. Хим. журнал Армении, т. 68, № 2, с. 259-265, **2015**.
425. Манукян М.О. Синтез алленовых диаминов стивенсовской перегруппировкой аммониевых солей, ЖОХ, т. 85, вып. 3, с. 508-510, **2015**.
426. Айоцян С.С., Хачатрян А.Н., Балтаян А.О., Аттарян О.С., Асратян Г.В. Присоединение азолов к метилвинилкетону по азореакции Михаэля ЖОХ, т. 85, вып. 4, с. 692-694, **2015**.
427. Хачатрян А.Н., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. Термическое присоединение пиразолов к бут-3-еннитрилу, ЖОХ, т. 85, вып. 4, с. 695-696, **2015**.
428. Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Бичахчян А.С. Некоторые особенности щелочного гидролиза 4-замещенных бута-1,3-диенилтрифенилфосфониевых солей ЖОХ, т.85, вып. 5, с.791-795, **2015**.
429. Рстамян В.И., Акопян А.Э., Балтаян О.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В. Формилирование 2-(1Н-пиразол-1-ил)этанола и его метилпроизводных по Вильсмайеру- Хааку, ЖОХ, т. 85, вып. 5, с. 862-864, **2015**.
430. Акопян А.Э., Маргакрян А.А., Аттарян О.С., Асратян Г.В., Базукян И.Л., Паносян О.А., Трчунян А.А. / Антимикробная активность хитозановых пленок, модифицированных пиразол карбоновыми кислотами. Биолог. Журнал Армении, т. 67, № 1, с.45-49, **2015**.
431. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г./ Взаимодействие бромидов транс-1-(β-ароилвинил)-пиридиния с гидрохлоридом гидроксилamina, ЖОХ, т. 85, вып. 5, с.781-784, **2015**.
432. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Данагулян А.Г., Аттарян О.С. / Рециклизация солей пиридиния в реакциях с гидразидами N-замещенных пиразолилкарбоновых кислот. Хим. журнал Армении, т. 68, № 2, с. 233-243, **2015**.
433. Асратян А.Г. / Реакции салицилальдиминов с амидоэфирами маленовой кислоты. Хим. журнал Армении, т. 68, № 2, с. 244-250, **2015**.

434. Айоцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян М.С. / О хемоселективности внутри-молекулярной циклизации при взаимодействии аральдиминов и ариламинов ацетоуксусной кислоты. Хим.журнал Армении, т. 68, № 2, с. 266-274, **2015**.
435. Данагулян Г.Г., Туманян А.К., Киноян Ф.С., Данагулян А.Г. / Синтез бис-гетероарильных систем пиримидина и пиразола, а также комплексов меди (II) на их основе. Хим.журнал Армении, т. 68, № 2, с. 275-284, **2015**.
436. Փրիգորյան Ս., Գյուլնազարյան Ա. / Էլեկտրահաղորդիչ ցնդմաններ: Գիտությունների ամսագիր, № 2, , էջ 44-48, **2015**.
437. Хачатрян А.Н., Айоцян С.С., Бадалян К.С., Агтарян О.С., Асратян Г.В. Присоединение пиразолов к малеиновой кислоте по аза-реакции Михаэля / ЖОХ, т. 85, вып. 8, с. 1395-1396, **2015**.

Составил д.х.н. А.Х. Гюльназарян