ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

**ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ ԿԱՐԻՆԵ ՍԵՎԱԴԱՅԻ**

# ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲՈՒՏ-2-ԵՆԻԼ ԵՎ ԲՈՒՏ-2-ԻՆԻԼ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍՏԻՎԵՆՍԻ ՎԵՐԱԽՄԲԱՎՈՐՈՒՄԸ ԵՎ ՀԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ. 00. 03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

**Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր**

**ԵՐԵՎԱՆ – 2025**

---

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**БАРСЕГЯН КАРИНЕ СЕВАДАЕВНА**

# ПЕРЕГРУППИРОВКА СТИВЕНСА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННУЮ БУТ-2-ЕНИЛЬНУЮ И БУТ-2-ИНИЛЬНУЮ ГРУППЫ

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02. 00. 03 – "Органическая химия"

**ЕРЕВАН – 2025**

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

**Գիտական ղեկավար՝**
քիմ. գիտ. դոկտոր — Գյուլնազարյան Արա Խաժակի

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր — Ալեքսանդր Փայլակի Ենգոյան
քիմ. գիտ. թեկնածու — Աշոտ Լիպարիտի Գյուլբուդաղյան
**Առաջատար կազմակերպություն՝** Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2025 թ. սեպտեմբերի 19-ին ժամը 15:00-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2025 թ. օգոստոսի 19-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, քիմ. գիտ. դոկտոր — Ն. Գ. Հոբոսյան

---

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

**Научный руководитель:**
доктор хим. наук — Гюльназарян Ара Хажакович
**Официальные оппоненты:**
доктор хим. наук, профессор — Александр Пайлакович Енгоян
канд. хим. наук — Ашот Липаритович Гюльбудагян
**Ведущая организация:** Ереванский Государственный Университет

Защита диссертации состоится 19-го сентября 2025г. в 15:00 часов на заседании специализированного совета 010 по химии действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азтутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 19-го августа 2025 г.

Ученый секретарь специализированного совета, доктор хим. наук, доцент — Н. Г. Обосян

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Перегруппировки аммониевых солей, такие как 1,2- и 3,2-перегруппировки Стивенса, перегруппировка Соммле-Хаузера, являются важными реакциями органического синтеза, так как позволяют в мягких условиях трансформировать N-C связь в новую C-C связь, приводя к образованию азотсодержащих соединений различных классов. На основе последних получаются ценные органические соединения, имеющие большое практическое применение. Перегруппировка Стивенса также является отличным синтетическим методом для получения оптически активных соединений, а также широко применяется в реакциях сжатия, расширения и замещения кольца в циклических соединениях. В этом плане особое теоретическое и прикладное значение имеют исследования, проводимые в области синтеза функционально замещенных четвертичных аммониевых солей (ЧАС), а также изучения их свойств и химических превращений, в особенности перегруппировки Стивенса.

В настоящее время распространение инфекционных заболеваний является серьезной проблемой здравоохранения, в связи с чем весьма актуальна согласованная борьба с устойчивыми к противомикробным препаратам микроорганизмами.

Проведение молекулярного докинга с рецепторами различных заболеваний позволяет выявить направления поиска биологической активности ЧАС различного строения.

**Цель работы.** Целью диссертационной работы является синтез и изучение перегруппировки Стивенса аммониевых солей, содержащих наряду с замещенными бут-2-енильными и бут-2-инильными группами, различные мигрирующие и принимающие группы, а также исследование биологической активности синтезированных новых ненасыщенных соединений.

**Научная новизна.** Впервые синтезированы аминоаммониевые соли на основе *N*$^1$,*N*$^1$-диэтил-*N*$^4$,*N*$^4$-диметилбут-2-ин-1,4-диамина, *N*,*N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-амина, *N*,*N*-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-амина и *N*,*N*-диметил-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-амина. Показано, что в среде абсолютного эфира из двух аминогрупп кватернизации подвергается исключительно диметиламинная группа с образованием моноаммониевых солей.

Установлено, что аммониевые соли, сочетающие 4-диэтиламино-, морфолино-, пиперидинобут-2-инильную и аллильного типа группы, под действием гидроксида калия в среде абсолютного бензола подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих ненасыщенных диаминов.

Выявлено, что конечными продуктами перегруппировки Стивенса исследованных аммониевых солей, содержащих в качестве принимающей фенацильную и нафтацильную группы, являются производные фурана. При синтезе йодметилатов полученных производных фурана, кватернизации подвергаются только диэтиламинная, пиперидиновая и морфолиновая группы, что было подтверждено данными химических сдвигов протонов в ЯМР $^1$H спектрах синтезированных соединений.

Показана возможность получения новых алленовых алифатических и гетероциклических диаминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих 3,3-диметилбутан-2-онильную и 4-аминобут-2-инильную группы.

Изучена перегруппировка Стивенса аммониевых солей, содержащих наряду с 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильной и 4-(бензилокси)бут-2-енильной различные принимающие группы. Выявлено, что указанные соли подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием ненасыщенных аминов.

Исследована реакция бромирования полученных 1,4-диаминов, содержащих 2-бутиниленовую общую группу, и с хорошими выходами синтезированы соединения с 2,3-дибром-2-бутениленовой общей группой.

Изучена антимикробная активность полученных новых аммониевых соединений, и выявлена связь между структурой и биологической активностью исследуемых ЧАС.

Докинг исследованиями выявлены энергии связывания и константы диссоциации некоторых синтезированных соединений при взаимодействии с рецепторами RdRp, EGFR, MAPK14, MaoB. Установлено, что лиганды, показывающие сильные взаимодействия с изучаемыми биомишенями, могут проявлять прогнозируемую биологическую активность.

**Практическая ценность.** Перегруппировка Стивенса аммониевых солей, сочетающих группы аллильного и пропаргильного типа, позволяет с хорошими выходами синтезировать ненасыщенные диамины с алифатическими и гетероциклическими аминогруппами. Предложен способ получения непредельных диаминов алленового строения стивенсовской перегруппировкой аммониевых солей с 3,3-диметилбутан-2-онильной группой, а также удобный препаративный метод получения функционально замещенных производных фурана перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих наряду с фенацильной и нафтацильной группой, замещенную в 4-ом положении бут-2-инильную группу.

Показана возможность синтеза новых ненасыщенных аминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную и 4-(бензилокси)бут-2-енильную группы.

С использованием морфолина и пиперидина синтезированы гетероциклические 1,4-диамины, содержащие 2-бутиниленовую и 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу.

Установлено, что синтезированные новые ЧАС, содержащие группы аллильного и пропаргильного типа, обладают выраженной бактерицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вследствие чего представляют практический интерес и могут быть рекомендованы для использования в качестве антимикробных препаратов.

**Апробация работы и публикации.** Основные положения диссертации представлены на II международной конференции по органической химии “Advances in heterocyclic chemistry” (Тбилиси, 2011), III научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) “Успехи в области органической и фармацевтической химии”, (Ереван, 2012), II Всероссийской научной конференции с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования”, (Москва, 2012), международной конференции молодых ученых “Perspectives for development of molecular and cellular biology-III”, (Ереван, 2012), IV научной конференции Армянского химического общества с международным участием "Достижения и проблемы", (Ереван-Ванадзор, 2014), V научной конференции Армянского химического общества с международным участием “Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии” (Ереван, 2017).

По теме диссертации опубликованы 11 статей и 7 тезисов докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 124 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (165 наименований). Приведены 2 рисунка и 2 приложения.

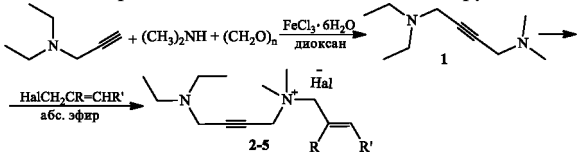
Часть работы выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Республики Армения (грант 11B-1d024).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ
## ПЕРЕГРУППИРОВКА СТИВЕНСА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННУЮ БУТ-2-ЕНИЛЬНУЮ И БУТ-2-ИНИЛЬНУЮ ГРУППЫ

### 1. Синтез ненасыщенных диаминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих 4-диэтиламинобут-2-инильную группу

Согласно литературным данным, аммониевые соли, сочетающие аллильного и пропаргильного типа группы, под действием осно′вных агентов, в основном подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих аминов, а перегруппировка часто сопровождается 1,4-расщеплением.

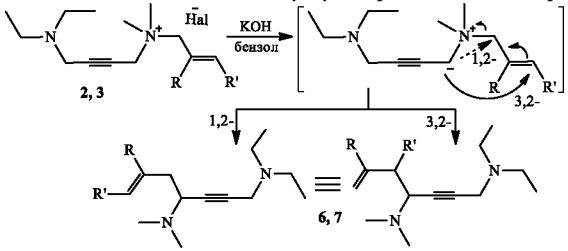
С целью получения непредельных смешанных диаминов, нами изучена перегруппировка Стивенса аммониевых солей, сочетающих 4-диэтиламинобутин-2-ильную и аллильного типа группы. Для этого по реакции Манниха был синтезирован исходный $N^1,N^1$-диэтил-$N^4,N^4$-диметилбут-2-ин-1,4-диамин (**1**), взаимодействием которого с алкен-2-илгалогенидами в абсолютном эфире при мольном соотношении диамин:галогенид 3:1 получены аммониевые соли **2-5**. Было показано, что в указанных условиях с хорошими выходами получаются чистые моноаммониевые соли, а кватернизации подвергается только диметиламинная группа.




R=R'=H, Hal=Br (**2**); R=$CH_3$, R'=H, Hal=Cl (**3**);
R=H, R'=$CH_3$, Hal=Br (**4**); R=H, R'=$C_6H_5$, Hal=Br (**5**)

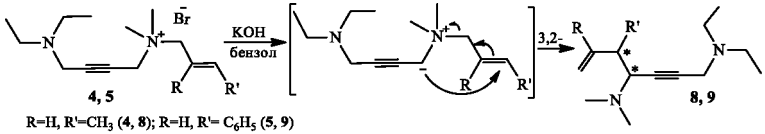
Для перегруппировки полученных солей **2-5** в качестве основного агента был использован порошкообразный гидроксид калия, а в качестве растворителей - бензол и абсолютный диэтиловый эфир. Показано, что выходы полученных диаминов в случае проведения реакции в абсолютном бензоле выше, чем в случае диэтилового эфира, так как повышение температуры способствует протеканию реакции перегруппировки Стивенса. На первой стадии реакции, происходит образование илида за счет атома водорода $CH_2$ группы принимающей 4-диэтиламинобут-2-инильная группы. Далее происходит атака карбаниона на частично положительные центры мигрирующей алкен-2-ильной группы, либо по первому (1,2-перегруппировка), либо по третьему атому углерода (3,2-перегруппировка).

В случае солей **2** и **3,** независимо от направления реакции (1,2- или 3,2-перегруппировка Стивенса), получаются одни и те же продукты реакции - диамины **6** и **7**, поэтому трудно сказать, именно по какому пути протекает данная реакция.




R=R'=H, Hal=Br (2); R=$CH_3$, R'=H, Hal=Cl (3); R=R'=H (6); R=$CH_3$, R'=H (7)

Установлено, что в указанных условиях соли **4** и **5** подвергаются исключительно 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих диаминов **8** и **9**, которые согласно данным спектров ЯМР $^1$H, из-за наличия в молекуле двух асимметрических центров, существуют в виде двух диастереоизомеров в процентном соотношении 25:75 для соединения **8** и 10:90 для соединения **9**.




R=H, R'=$CH_3$ (4, 8); R=H, R'= $C_6H_5$ (5, 9)

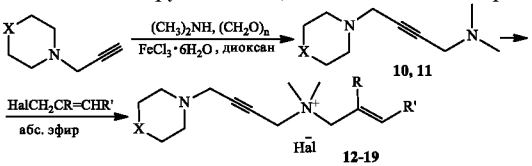
Согласно проведенным ГЖХ исследованиям полученной реакционной смеси продуктов перегруппировки солей **2-5** с добавлением известных образцов соответствующих диметилалкен-2-иламинов, продукты 1,4-расщепления не были обнаружены, что, по нашему мнению, связано с электронными и стерическими затруднениями, создаваемые диэтиламино группой в 4-ом положении бут-2-инильного радикала.

Следует отметить, что чистота всех полученных соединений проверена методом ГЖХ и ТСХ. Строение полученных диаминов подтверждено данными ИК, ЯМР $^1$H и $^{13}$C спектров.

### 2. Перегруппировка Стивенса ненасыщенных аммониевых солей, содержащих 4-пиперидино(морфолино)бут-2-инильную группу

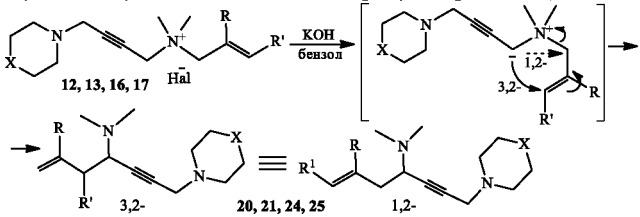
Для выявления электронных и пространственных факторов на ход образования аммониевых солей, перегруппировки Стивенса и гофмановского расщепления, было интересно заменить алифатическую аминогруппу на пиперидиновую или морфолиновую группы. С этой целью по реакции Манниха были синтезированы *N,N*-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-амин (**10**) и *N,N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-амин (**11**), взаимодействием которых с алкен-2-илгалогенидами в среде абсолютного диэтилового эфира синтезированы аммониевые соли **12-19**. Последние получаются в мольном соотношении диамин:галогенид / 3:1 для солей **12-15**, и 5:1 для солей **16-19**. В данном случае кватернизации подвергается диметиламиногруппа. Если в случае солей **12-15** этого следовало ожидать исходя из более слабых основных свойств морфолиновой группы по сравнению с диметиламинной группой, то в случае солей **16-19** с 4-пиперидинобут-2-инильной группой, где основные свойства

пиперидиновой и диметиламинной группы практически равны, это можно объяснить только пространственными затруднениями, вызываемыми пиперидиновой группой.



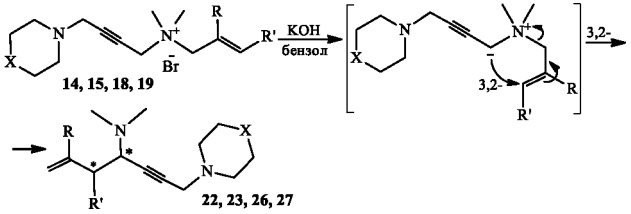

X=O (**10**), $CH_2$ (**11**)
X=O, R=R'=H, Hal=Br (**12**); X=O, R=$CH_3$, R'=H, Hal=Cl (**13**); X=O, R=H, R'=$CH_3$, Hal=Br (**14**);
X=O, R=H, R'=$C_6H_5$, Hal=Br (**15**); X=$CH_2$, R=R'=H, Hal=Br (**16**); X=$CH_2$, R=$CH_3$, R'=H, Hal=Cl (**17**);
X=$CH_2$, R=H, R'=$CH_3$, Hal=Br (**18**); X=$CH_2$, R=H, R'=$C_6H_5$, Hal=Br (**19**)

В случае перегруппировки аммониевых солей **12-19** под воздействием порошкообразного гидроксида калия в среде абсолютного бензола в качестве принимающей выступает 4-пиперидино(морфолино)бут-2-инильная группа, а в качестве мигрирующей - алкен-2-ильная группа. Следует отметить, что в случае перегруппировки солей **12**, **13**, **16** и **17** с аллильной и металлильной группой невозможно однозначно указать направление реакции (1,2- или 3,2-перегруппировка), так как в обоих случаях получаются одни и те же продукты реакции (**20**, **21**, **24**, **25**).




X=O, R=R'=H, Hal=Br (**12**); X=O, R=$CH_3$, R'=H, Hal=Cl (**13**); X=$CH_2$, R=R'=H, Hal=Br (**16**);
X=$CH_2$, R=$CH_3$, R'=H, Hal=Cl (**17**); X=O, R=R'=H (**20**); X=O, R=$CH_3$, R'=H (**21**);
X=$CH_2$, R=R'=H (**24**); X=$CH_2$, R=$CH_3$, R'=H (**25**)

Исходя из данных ИК и ЯМР $^1$H спектров установлено, что в указанных условиях соли **14**, **15**, **18** и **19** подвергаются исключительно 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих диаминов **22**, **23**, **26** и **27**. Согласно данным спектров ЯМР $^1$H, соединения **22, 23, 26, 27** из-за наличия в молекуле двух асимметричных центров, существуют в виде двух диастереоизомеров. Процентное соотношение изомеров соединений **22** и **26** с метильной группой у асимметричного атома углерода составляет 25:75, как и в случае соединения **8**, а для соединений **23** и **27** с фенильной группой - 10:90, аналогично соединению **9**.




X=O, R=H, R'=$CH_3$ (**14, 22**); X=O, R=H, R'=$C_6H_5$ (**15, 23**); X=$CH_2$, R=H, R'=$CH_3$ (**18, 26**);
X=$CH_2$, R=H, R'=$C_6H_5$ (**19, 27**)

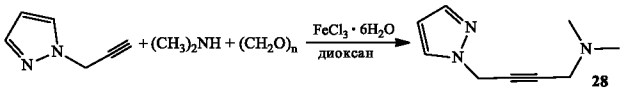
Сравнивая результаты перегруппировки Стивенса аммониевых солей **2-5**, и **12-19,** можно прийти к заключению, что замена диэтиламинной группы на гетероциклическую аминную группу не оказывает особого влияния на ход перегруппировки Стивенса и возможность протекания реакции гофмановского расщепления. Выходы полученных продуктов примерно одинаковые и при проведении ГЖХ исследований продуктов перегруппировки солей **12-19**, показано, что как и в случае солей **2-5**, в реакционной смеси продукты расщепления не были обнаружены.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР $^1$H спектров, а индивидуальность проверена методом ГЖХ и ТСХ.

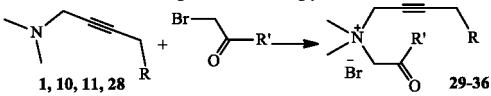
### 3. Синтез замещенных фуранов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержащих в качестве мигрирующей замещенную бут-2-инильную группу

В продолжение исследований и с целью получения новых производных фурана была изучена перегруппировка Стивенса аммониевых солей, содержащих в качестве мигрирующей 4-диэтиламино-, пиперидино-, морфолино- и пиразолобут-2-инильную группу, а в качестве принимающей фенацильную или нафтацильную группу.

Для синтеза соединений с пиразольным кольцом сперва был синтезирован *N,N*-диметил-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-амин (**28**) по реакции Манниха на основе пропаргилпиразола.



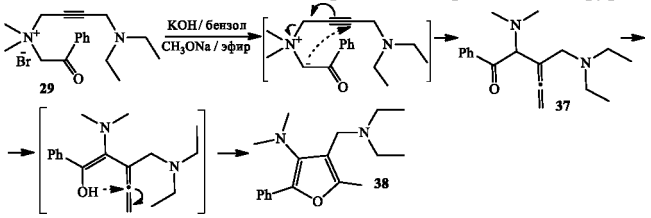

Далее были синтезированы исходные аммониевые соли **29-36** взаимодействием диаминов **1**, **10**, **11** и **28** с 2-бромо-1-фенилэтаноном и 2-бромо-1-(нафт-2-ил)этаноном в абсолютном эфире. Следует отметить, что в случае солей **29**, **30**, **33** и **34** диамин и галогенид были взяты в мольном соотношении 3:1, в случае солей **31** и **32** в соотношении 5:1, а в случае солей **35** и **36** в мольном соотношении 1:1 в связи со слабыми основными свойствами пиразольной группы.



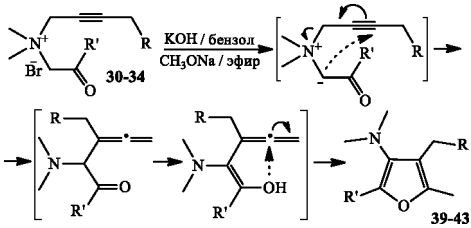

**R=N(C$_2$H$_5$)$_2$ (1), N(CH$_2$)$_5$ (11), N(CH$_2$CH$_2$)$_2$O (10), N$_2$C$_3$H$_3$ (28)**
**R=N(C$_2$H$_5$)$_2$, R'=C$_6$H$_5$ (29); R=N(C$_2$H$_5$)$_2$, R'=C$_{10}$H$_7$ (30); R=N(CH$_2$)$_5$,R'=C$_6$H$_5$ (31);**
**R=N(CH$_2$)$_5$, R'=C$_{10}$H$_7$ (32); R=N(CH$_2$CH$_2$)$_2$O, R'=C$_6$H$_5$ (33); R=N(CH$_2$CH$_2$)$_2$O,**
**R'=C$_{10}$H$_7$ (34); R=N$_2$C$_3$H$_3$, R'=C$_6$H$_5$ (35); R=N$_2$C$_3$H$_3$, R'=C$_{10}$H$_7$ (36)**

Перегруппировку Стивенса солей **29-36** осуществляли под действием порошкообразного гидроксида калия в абсолютном бензоле или метилата натрия в абсолютном эфире. Реакцию перегруппировки бромида 4-диэтиламино-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)-бут-2-ин-1-аммония (**29**) можно представить по схеме, согласно которой после илидообразования происходит атака образовавшегося анионного центра по третьему атому углерода мигрирующей группы. В результате через промежуточную ацетилен-алленовую изомеризацию образуется аминокетон алленового строения **37**, который в условиях реакции переходит в енольную форму. Атакой ОН группировки по центральному атому углерода алленовой группы

образуется производное фурана **38**. Нам удалось выделить и идентифицировать промежуточный алленовый аминокетон **37** с выходом 15%, что подтверждает предложенный нами возможный механизм образования производных фурана.




Аналогичным образом протекает перегруппировка Стивенса аммониевых солей **30-34**, однако при перегруппировке последних промежуточные аминокетоны не были выделены.

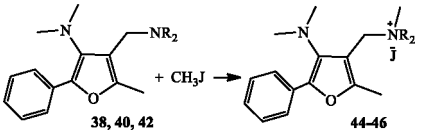



R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_{10}H_7$ (**30, 39**); R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_6H_5$ (**31, 40**); R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_{10}H_7$ (**32, 41**);
R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_6H_5$ (**33, 42**); R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_{10}H_7$ (**34, 43**)

Следует отметить, что фураны **38-43** получаются с выходами 60-75% при проведении реакции в абсолютном бензоле с использованием гидроксида калия, а при проведении реакции в абсолютном диэтиловом эфире под действием метилата натрия продукты реакции получаются с относительно низкими выходами (40-55%). Это объясняется тем, что сравнительно высокая температура кипения бензола, по сравнению с более низкой температурой кипения диэтилового эфира способствует протеканию реакции перегруппировки Стивенса.

В случае перегруппировки солей **35, 36** с 4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-инильной группой образуется смесь продуктов, при попытке разделения которой нам удалось выделить и идентифицировать лишь пиразол с выходом ~10%, что, по всей вероятности, является продуктом параллельно протекающей реакции разложения.

С целью получения четвертичных производных замещенных фуранов **38, 40** и **42** синтезированы соответствующие йодметилаты **44-46** при комнатной температуре в среде абсолютного этанола.



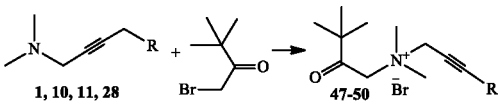

$NR_2$=N($C_2H_5$)$_2$ (**38, 44**); $NR_2$=N($CH_2$)$_5$ (**40, 45**); $NR_2$=N($CH_2CH_2$)$_2$O (**42, 46**)

Согласно данным химических сдвигов протонов в ЯМР $^1$H спектрах соединений **44-46**, в данной реакции кватернизации подверглись только диэтиламинная, пиперидиновая и морфолиновая группы, а не диметиламинная группа, что было

подтверждено также рентгеноструктурным анализом йодида *N*-((4-диметиламино-2-метил-5-фенилфуран-3-ил)метил)-*N*,*N*-диэтил-*N*-метиламмония (**44**). Наверное во всех случаях это объясняется тем, что диметиламиногруппа в положении 4 участвует в сопряжении с фенильной группой в положении 5 фуранового кольца, в связи с чем основность диметиламиногруппы понижена. Однако, аминометильная группа в положении 3 фуранового кольца не участвует в сопряжении, сохраняет свои основные свойства и участвует в реакции солеобразования.

### 4. Синтез алленовых диаминов Стивенсовской перегруппировкой аммониевых солей

С целью получения новых производных фурана или алленовых аминокетонов интересно было в структуре исходной аммониевой соли заменить принимающую фенацильную или нафтацильную группу на 3,3-диметилбутан-2-онильную группу. Так, взаимодействием диаминов **1**, **10**, **11** и **28** с бромпинаколином в абсолютном эфире были синтезированы исходные аммониевые соли **47-50**, при соотношении диамин:галогенид / 3:1 для диаминов **1** и **10**, 5:1 для диамина **11** и 1:1 в случае диамина **28**.

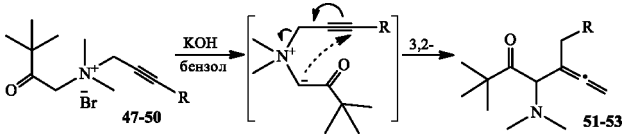



**1, 10, 11, 28** **47-50**

**R=N(C$_2$H$_5$)$_2$ (1, 47); R=N(CH$_2$)$_5$ (11, 48); R=N(CH$_2$CH$_2$)$_2$O (10, 49); R=N$_2$C$_3$H$_3$ (28, 50)**

Перегруппировка Стивенса синтезированных солей **47-50** осуществлялась под действием порошкообразного гидроксида калия в абсолютном бензоле. В данной реакции в качестве принимающей выступает 3,3-диметилбутан-2-онильная группа, а в качестве мигрирующей - замещенная бут-2-инильная группа.

Реакцию можно представить согласно нижеприведенной схеме, где промежуточно образовавшиеся илиды в результате 3,2-перегруппировки Стивенса через ацетилен-алленовую изомеризацию мигрирующей группы рекомбинируются в соответствующие диамины алленового строения **51-53**, которые из-за пространственных затруднений *трет*-бутильной группы не подвергаются дальнейшей аллен-диеновой изомеризации или кето-енольной таутомерии. В случае соли **50** образуется смесь продуктов реакции, выделить которые не представилось возможным.



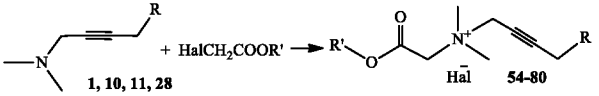

**47-50** **51-53**

**R=N(C$_2$H$_5$)$_2$ (47, 51); R=N(CH$_2$)$_5$ (48, 52); R=N(CH$_2$CH$_2$)$_2$O (49, 53); R=N$_2$C$_3$H$_3$ (50)**

### 5. Синтез и изучение антимикробных свойств аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу

С целью получения новых бактерицидных средств и изучения зависимости между их строением и активностью, нами, взаимодействием диаминов **1**, **10**, **11** и **28** с алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы аммониевые соли **54-80**, содержащие в 4-ом положении бут-2-инильного радикала диэтиламинную

(**54-60**), пиперидиновую (**61-67**), морфолиновую (**68-74**) или пиразольную (**75-80**) группу.




**R=N($C_2H_5$)$_2$ (1); N($CH_2CH_2$)$_2$O (10); N($CH_2$)$_5$ (11)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$CH_3$, Hal=Br (54)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_2H_5$, Hal=Cl (55)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_4H_9$, Hal=Cl (56)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_9H_{19}$, Hal=Cl (57)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_{10}H_{21}$, Hal=Cl (58)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_{11}H_{23}$, Hal=Cl (59)**
**R=N($C_2H_5$)$_2$, R'=$C_{12}H_{25}$, Hal=Cl (60)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$CH_3$, Hal=Br (61)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_2H_5$, Hal=Cl (62)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_4H_9$, Hal=Cl (63)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_9H_{19}$, Hal=Cl (64)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_{10}H_{21}$, Hal=Cl (65)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_{11}H_{23}$, Hal=Cl (66)**
**R=N($CH_2$)$_5$, R'=$C_{12}H_{25}$, Hal=Cl (67)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$CH_3$, Hal=Br (68)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_2H_5$, Hal=Cl (69)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_4H_9$, Hal=Cl (70)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_9H_{19}$, Hal=Cl (71)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_{10}H_{21}$, Hal=Cl (72)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_{11}H_{23}$, Hal=Cl (73)**
**R=N($CH_2CH_2$)$_2$O, R'=$C_{12}H_{25}$, Hal=Cl (74)**
**R=$N_2C_3H_3$, R'=$CH_3$, Hal = Br (75)**
**R=$N_2C_3H_3$, R'=$C_8H_{17}$, Hal=Cl (76)**
**R=$N_2C_3H_3$, R'=$C_9H_{19}$, Hal=Cl (77)**
**R=$N_2C_3H_3$, R'=$C_{10}H_{21}$, Hal=Cl (78)**
**R=$N_2C_3H_3$, R'=$C_{11}H_{23}$, Hal=Cl (79)**
**R=$N_2C_3H_3$, R'=$C_{12}H_{25}$, Hal=Cl (80)**

Следует отметить, что целевые моноаммониевые соли **54-60** и **68-74** в чистом виде получаются при комнатной температуре в абсолютном эфире в мольном соотношении диамин:галогенид / 3:1, в случае солей **61-67** в мольном соотношении 5:1 а в случае солей **75-80** в мольном соотношении 1:1.

Антибактериальная активность синтезированных соединений **54-80** изучена согласно общепринятым методикам в отношении грамположительных (St. aureus 209p, 1) и грамотрицательных (Sh. dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55) микроорганизмов. В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использован известный лекарственный препарат фуразолидон. Исследования антибактериальной активности соединений **54-80** методом "диффузии в агаре" показали, что соединения **57-59**, **64-66**, **71-73** и **77**, **78**, содержащие нонил-, децил- и ундецилоксикарбонилметильную группу, обладают выраженной антибактериальной активностью (d=20-33 мм) и несколько превосходят контрольный препарат фуразолидон (d=23-25 мм). При дальнейшем удлинении алкильного радикала у соединений с додецилоксикарбонилметильным радикалом антибактериальное действие несколько ослабевает (d=17-26 мм). При изучении наиболее активных веществ методом "двукратных серийных разведений" установлено, что соединения **58, 64** и **65**, как и фуразолидон, подавляют рост микробов в концентрации 31.2 мкг/мл. Соединение **59** по своей активности превосходит активность фуразолидона, подавляя рост бактерий в концентрации 15.6 мкг/мл.

Была изучена также антимикробная активность аммониевых солей **12-19**. Установлено, что соли **15**, **19**, содержащие 3-фенилпропен-2-ильную группу, обладают умеренной противобактериальной активностью (d=11-26 мм).

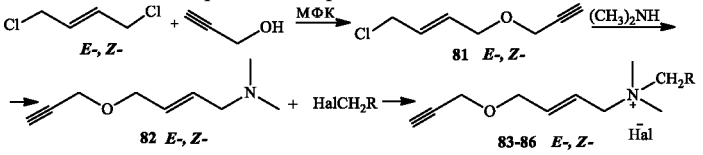
Исследования бактерицидных свойств аммониевых солей **29**, **31**, **33**, **35**, содержащих наряду с фенацильной 4-диэтиламино-, пиперидино-, морфолино- и пиразолобутин-2-ильную группу, методом "диффузии в агаре" показали, что они обладают антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, подавляя их рост в диаметре 10-20 мм.

Исходя из полученных данных следует, что замена диэтиламинной группы на пиперидиновую, морфолиновую и пиразольную группы слабо влияет на

антибактериальную активность синтезированных соединений. Более активны аммониевые соли с гидрофобным алкоксикарбонилметильным радикалом, с удлинением которого антимикробная активность сперва увеличивается, а потом снижается.

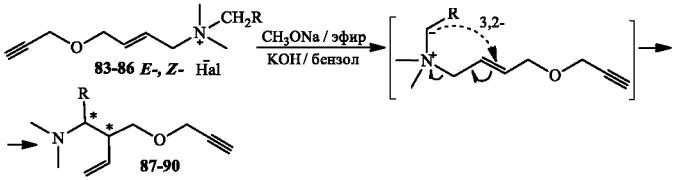
### 6. Синтез, изучение перегруппировки Стивенса и биологической активности новых аммониевых солей, содержащих 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную и 4-бензилоксибут-2-енильную группы

С целью синтеза новых ненасыщенных аминов нами получены аммониевые соли, содержащие 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную группу. Для синтеза данных соединений сперва взаимодействием 1,4-дихлорбут-2-ена (смесь *E*, *Z*- изомеров, 80:20) с проп-2-ин-1-олом в мольном соотношении 3:1 в условиях межфазного катализа (МФК) синтезирован 1-хлоро-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен (**81**) (смесь *E*, *Z*- изомеров, 60:40). Изменение процентного соотношения изомеров от 80:20 к 60:40 показывает, что в данной реакции активность *Z*-изомера 1,4-дихлорбут-2-ена превышает активность *E*-изомера. Взаимодействием синтезированного хлорида с диметиламином получен исходный *N*,*N*-диметил-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-амин (**82**) (смесь *E*, *Z*- изомеров, 60:40), взаимодействием которого с метил-2-бромоацетатом, 2-хлорацетонитрилом, 1-бромо-3,3-диметилбутан-2-оном и 2-бром-1-фенилэтаноном в абсолютном диэтиловом эфире синтезированы с выходами 91-97% соответствующие аммониевые соли **83-86** в виде смеси *E*, *Z*- изомеров согласно данным ЯМР $^1$H спектров в соотношении 60:40 (соединения **83-85**) и 65:35 (соединение **86**). Процентное соотношение *E*, *Z*- изомеров в реакциях аминирования хлорида **81** и в дальнейшей кватернизации полученного амина **82** практически не меняется, что свидетельствуют о том, что в данных реакциях активность *E*- и *Z*-изомеров соединений **81** и **82** практически ровны.



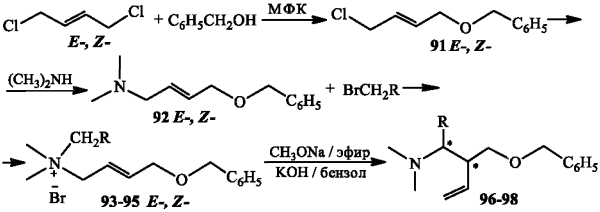

R=$COOCH_3$, Hal=Br (**83**); R=CN, Hal=Cl (**84**); R=$COC(CH_3)_3$, Hal=Br (**85**); R=$COC_6H_5$, Hal=Br (**86**)

Перегруппировка Стивенса аммониевых солей **84-86** осуществлена под действием порошкообразного гидроксида калия в абсолютном бензоле, а соли **83** с метоксикарбонилметильной группой - метилата натрия в абсолютном диэтиловом эфире. Во время перегруппировки в качестве принимающей выступают метоксикарбонилметильная, цианметильная, *трет*-бутилкарбонилметильная и фенацильная группы, а в качестве мигрирующей - 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильная группа. Как показали результаты проведенных исследований, промежуточно образовавшиеся из аммониевых солей **83-86** илиды подвергаются исключительно 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием ненасыщенных аминов **87-90**, а реакция сопровождается аллильной изомеризацией мигрирующей группы. Соединения **87-90**, согласно данным ЯМР $^1$H спектров, из-за наличия в молекуле асимметрических атомов углерода, получаются в виде смеси двух диастереоизомеров в процентном соотношении 50:50 (соединение **87**), 68:32 (соединение **88**), 75:25 (соединение **89**) и 60:40 (соединение **90**).




R=$COOCH_3$, Hal=Br (**83**); R=CN, Hal=Cl (**84**); R=$COC(CH_3)_3$, Hal=Br (**85**); R=$COC_6H_5$, Hal=Br (**86**); R=$COOCH_3$ (**87**); R=CN (**88**); R=$COC(CH_3)_3$ (**89**); R=$COC_6H_5$ (**90**)

С целью получения новых аминов интересно было заменить проп-2-инильную группу на бензильную. Для этого по той же схеме на основе 1,4-дихлорбут-2-ена (смесь *E, Z*- изомеров, 80:20) и бензилового спирта в мольном соотношении 3:1 в условиях МФК был синтезирован 4-хлорбут-2-ен-1-илоксиметилбензол (**91**) (смесь *E, Z*- изомеров, 60:40), взаимодействием которого с диметиламином был получен целевой 4-(бензилокси)-*N,N*-диметилбут-2-ен-1-амин (**92**) (смесь *E, Z*- изомеров, 60:40). Взаимодействием последнего с метиловым эфиром бромуксусной кислоты, бромацетофеноном и бромацетонафтоном синтезированы аммониевые соли **93-95** в виде смеси *E, Z*- изомеров в процентном соотношении 60:40 для соединений **93** и **94,** и 55:45 для соединения **95**. Следует отметить, что при синтезе соединений **91-95** наблюдается аналогичная закономерность активности *E, Z*- изомеров, что и в случае соединений **81-86**.

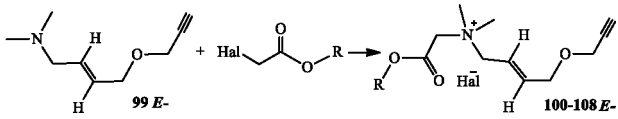



R=$COOCH_3$ (**93, 96**); R=$COC_6H_5$ (**94, 97**); R=$COC_{10}H_7$ (**95, 98**)

Установлено, что полученные соли под воздействием метилата натрия (в случае соли **93**) или порошкообразного гидроксида калия (в случае солей **94**, **95**), подвергаются 3,2-перегруппировке Стивенса с образованием соответствующих непредельных аминов **96-98**, которые, согласно данным ЯМР $^1H$ спектров, существуют в виде смеси двух диастереоизомеров, процентное соотношение которых составляет 50:50 для соединения **96** (аналогично соединению **87**). В случае соединений с $COC_6H_5$ группой процентное соотношение составляет 55:45 для соединения **97** и 65:35 для соединения **98.** В обоих случаях, для соединений **87-90** и **96-98**, нам не удалось разделить соответствующие изомеры.

Исходя из полученных данных, следует, что замена проп-2-ин-1-илокси группы на бензилокси группу в 4-ом положении бут-2-енильного радикала не оказывает особого влияния на ход перегруппировки Стивенса и на выходы полученных соединений, которые в случае соединений с 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильной группой незначительно выше. В продолжение исследований, с целью изучения антимикробных свойств, нами синтезированы аммониевые соли **100-108** на основе алкиловых эфиров бром(хлор)уксусной кислоты и (*E*)-*N,N*-диметил-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енил-1-амина (**99**), полученного аналогочно амину **82**, с той лишь

разницей, что в качестве исходного дихлорида в реакцию был вовлечен *E*-изомер 1,4-дихлорбут-2-ена.




R=$CH_3$, Hal=Br (**100**); R=$C_5H_{11}$, Hal=Cl (**101**); R=$C_6H_{13}$, Hal=Cl (**102**); R=$C_7H_{15}$, Hal=Cl (**103**); R=$C_8H_{17}$, Hal=Cl (**104**); R=$C_9H_{19}$, Hal=Cl (**105**); R=$C_{10}H_{21}$, Hal=Cl (**106**); R=$C_{11}H_{23}$, Hal=Cl (**107**); R=$C_{12}H_{25}$, Hal=Cl (**108**)

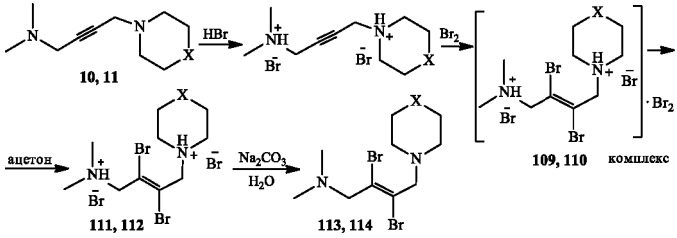
Исследования антимикробной активности соединений **100-108** в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур методом "диффузии в агаре" показали, что они подавляют рост микроорганизмов в диаметре 15-45 мм в зависимости от длины алкильного радикала алкоксикарбонилметильной группы, а при изучении методом "двукратных серийных разведений" установлено, что соли **105-108** проявляют сильное антимикробное действие, минимальная подавляющая концентрация которых составляет 1.9-31.2 мкг/мл, что в несколько раз превосходит антимикробную активность контрольного препарата фуразолидона (31.2мкг/мл). При изучении острой токсичности наиболее активных соединений **106-108** выявлено, что они относятся к классу умеренно токсичных соединений.

Таким образом, показана зависимость биологической активности от структуры исследованных соединений, в частности от длины алкоксикарбонилметильного радикала. Полученные результаты свидетельствуют о возможности синтеза новых высокоэффективных соединений этого ряда.

### 7. Бромирование 1,4-диаминов с общей бут-2-иниленовой группой. Синтез и антибактериальная активность аминоаммониевых солей с 2,3-дибриомбут-2-ениленовой общей группой

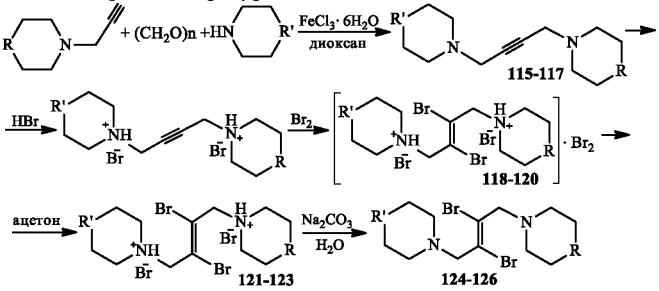
С целью изучения реакции бромирования непредельных диаминов и получения новых биологически активных соединений, сочетающих в молекуле атомы азота и галогена, нами синтезирован ряд гетероциклических 1,4-бисаминов, содержащих 2-бутиниленовую и 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу.

Для этого проведено бромирование *N*,*N*-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-амина (**10**) и *N*,*N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-амина (**11**) по нижеприведенной схеме, согласно которой, в первую очередь, были синтезированы гидробромиды исходных аминов, бромированием последних молекулярным бромом получены соответствующие бромкомплексы гидробромидов диаминов с 2,3-дибром-2-бутениленовой общей группой (**109, 110**). Разложением полученных комплексов **109**, **110** ацетоном были выделены гидробромиды соответствующих бромированных диаминов **111**, **112**. Нейтрализацией соединений **111**, **112** водным раствором карбоната натрия были выделены *транс*-диамины **113** и **114**, содержащие 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу.



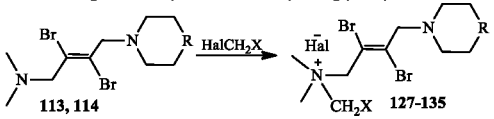
X= $CH_2$ (11, 109, 111, 113); X=O (10, 110, 112, 114)

В продолжение исследований интересно было синтезировать ряд гетероциклических 1,4-диаминов, содержащих морфолиновую и пиперидиновую группы в сочетании с 2-бутиниленовой и 2,3-дибром-2-бутениленовой общей группой. Для этого по реакции Манниха взаимодействием пропаргилпиперидина и пропаргилморфолина с параформом и пиперидином или морфолином были синтезированы 1,4-ди(пиперидин-1-ил)бут-2-ин (**115**), 1,4-ди(морфолин-4-ил)бут-2-ин (**116**) и 4-(4-пиперидин-1-илбут-2-инил)морфолин (**117**). Бромирование полученных соединений проведено аналогично соединениям **10**, **11**. В результате синтезированы 1,4-ди(пиперидин-1-ил)-2,3-дибромбут-2-ен (**124**), 1,4-ди(морфолин-4-ил)-2,3-дибромбут-2-ен (**125**) и 4-(4-пиперидин-1-ил-2,3-дибромбут-2-енил)морфолин **(126)**, которые также имеют *транс*-конфигурацию.



R=R'=$CH_2$ (115, 118, 121, 124); R=R'=O (116, 119, 122, 125); R=$CH_2$, R'=O (117, 120, 123, 126)

С целью получения галогенсодержащих ненасыщенных аммониевых солей, обладающих бактерицидным действием, взаимодействием диаминов **113**, **114** с фенацил бромидом и алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты, в мольном соотношении 3:1, в абсолютном диэтиловом эфире были синтезированы 1,4-аминоаммониевые соли **127-135**, содержащие наряду с гетероциклической аминогруппой общую 2,3-дибром-2-бутениленовую группу.



R=$CH_2$ (113), O (114)
R=O, X=$COC_6H_5$, Hal=Br (127); R=O, X=$COOCH_3$, Hal=Br (128);
R=O, X=$COOC_8H_{17}$, Hal=Cl (129); R=O, X=$COOC_9H_{19}$, Hal=Cl (130);
R=O, X=$COOC_{10}H_{21}$, Hal=Cl (131); R=O, X=$COOC_{11}H_{23}$, Hal=Cl (132);
R=O, X=$COOC_{12}H_{25}$, Hal=Cl (133); R=$CH_2$, X=$COOC_{10}H_{21}$, Hal=Cl (134);
R=$CH_2$, X=$COOCH_3$, Hal=Br (135)

Исследования антибактериальной активности соединений **127-135** методом "диффузии в агаре" показали, что степень проявления активности полностью зависит от характера радикалов у аммониевого азота. Выраженную активность проявляет соединение **127** с фенацильной группой (d=21-23 мм), а соединения **128-134**, содержащие в алкоксикарбонилметильном фрагменте группы от $C_8H_{17}$ до $C_{12}H_{25}$ обладают высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (d=24-34 мм). Среди них наиболее активным является соединение **135** (d=24-34мм) с децилоксикарбонилметильной группой. В отношении грамотрицательных микроорганизмов активность исследуемых соединений несколько ниже (d=17-22мм).

Таким образом, на основании полученных результатов и выявления связи между структурой и антибактериальной активностью исследуемых соединений, обосновывается целесообразность поиска новых, более эффективных соединений в ряду аминоаммониевых солей различного строения.

### 8. Докинг исследования некоторых синтезированных соединений

С целью предсказания аффинности по отношению к возможным клеточным мишеням, спектра фармакологической активности и лучшего представления направления дальнейшей структурной модификации синтезированных производных фурана **38**, **40**, **42**, а также их йодметилатов **44-46**, хлоридов (*E*)-*N*,*N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-алкоксиэтил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммония (**105-108**) и их *Z*-аналогов, хлоридов 4-(диэтиламино)-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N*,*N*-диметил-бут-2-ин-1-аммония (**57-60**), хлоридов *N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N*,*N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-бут-2-ин-1-аммония (**64-67**), хлоридов *N*,*N*-диметил-4-морфолино-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммония (**71-74**) и хлоридов *N*,*N*-диметил-*N*-(2-(алкокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммония (**77-80**) (лигандов), проведено их докинг-исследование в отношении комплекса RdRp с NSP7 и NSP8 SARS-CoV-2, киназным доменом EGFR человека и 2х-фосфорилированным MAPK14 человека в комплексе с ATF2 и моноаминооксидазой B человека.

Согласно полученным результатам, изучаемые соединения слабо или умеренно взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса SARS-CoV-2. Среди них сравнительно высокую энергию связывания ($\Delta G$o -6.4 ккал/моль) демонстрирует йодид 4-((4-диметиламино-2-метил-5-фенилфуран-3-ил)метил)-4-метилморфолин-4-иума (**46**).

Все изучаемые соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с EGFR- и MAPK-рецепторами. В случае киназного домена EGFR человека приемлемые энергии взаимодействия ($\Delta G_o$ в интервале от -7 до -7.9 ккал/моль) демонстрируют *N*,*N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (**40**), *N*,*N*,5-триметил-4-(морфолинометил)-2-фенилфуран-3-амин (**42**) и их йодметилаты (**45**, **46**). Схожие энергии связывания наблюдаются также в случае хлоридов *N*-(2-додецилокси-2-оксоэтил)-*N*,*N*-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммония (**74**) и *N*,*N*-диметил-*N*-(2-(ундецилокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммония (**79**). Следует отметить, что исследуемые фуранамины (**38**, **40**, **42**), а также их кватернизированные аналоги (**45**, **46**) взаимодействуют с фосфорилированными рецепторами MAPK14 человека с энергией $\Delta G_o$ от -7 до -8.4 ккал/моль, что позволит порекомендовать их в качестве противовоспалительных средств.

Интересные результаты были получены при изучении взаимодействий приведенных лигандов с ферментом моноаминооксидазой B человека. В данном

случае хорошие результаты показывают не только производные фурана **40**, **42**, **45**, **46** ($\Delta G_o$ от -7.0 до -8.9 ккал/моль), но и аммониевые соли **105** и **106** ($\Delta G_o$ -7.6 ккал/моль), **64**, **65**, **67** ($\Delta G_o$ от -7.7 до -8.2 ккал/моль), **71-74** ($\Delta G_o$ от -7.1 до -7.8 ккал/моль) и **80** ($\Delta G_o$ -7.5 ккал/моль).

Согласно полученным результатам, сильным модулятором биомишеней RdRp, EGFR, MAPK и MaoB является *N*,*N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин **(40)**, который присоединяется к рецепторам непосредственно под β-щитами в активном центре белка, вызывая эффект конкурентного ингибирования тестируемых рецепторов. Во всех случаях происходят Ван-дер-Ваальсовые взаимодействия исследуемого лиганда с аминогруппами $Asp^{711}$, $Tyr^{32}$, $Lys^{47}$, $Phe^{723}$, $Lys^{53}$, $Ser^{37}$, $Ser^{154}$, $Arg^{67}$ и $Trp^{463}$ без вовлечения водородных связей.

Следовательно, лиганды, показывающие сильные взаимодействия с изучаемыми рецепторами, могут проявлять прогнозируемую биологическую активность в процессах с участием этих рецепторов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что на кватернизацию несимметричных 1,4-диаминов существенное влияние оказывают как электронные, так и пространственные факторы, вследствие чего кватернизации подвергается исключительно диметиламиногруппа.
2. Впервые выявлено, что при перегруппировке Стивенса аммониевых солей, сочетающих 4-диэтиламино-, морфолино-, пиперидинобут-2-инильные группы с группой аллильного типа, именно первая выступает в качестве принимающей, приводя к образованию ненасыщенных диаминов, а в сочетании с фенацильной или нафтацильной группами - в качестве мигрирующей, приводя к образованию производных фурана. Перегруппировка Стивенса в случае солей с 3,3-диметилбутан-2-онильной группой приводит только к диаминокетонам алленового строения.
3. Доказано, что кватернизация производных фурана, содержащих в третьем положении кольца диэтиламинометильную, пиперидинометильную или морфолинометильную группу, а в четвертом положении диметиламинную группу, происходит исключительно по диэтиламинной, пиперидиновой и морфолиновой группе, что объясняется пониженными основными свойствами диметиламинной группы в связи с сопряжением с ароматической системой.
4. Показано, что перегруппировка Стивенса аммониевых солей, содержащих наряду с 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильной и 4-(бензилокси)бут-2-енильной группой различные принимающие группы, является доступным методом синтеза ненасыщенных аминоэфиров, аминокетонов и аминонитрилов.
5. Установлено, что аммониевые соли, содержащие 4-диэтиламино-, морфолино-, пиперидино-, пиразолобут-2-инильную, 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную, и 2,3-дибромбут-2-ениленовую общую группу, обладают антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

**Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:**


1. Манукян М. О., Барсегян К. С., Бабаханян А. В., Паносян Г. А., Гюльназарян А. Х. // Синтез ненасыщенных диаминов перегруппировкой Стивенса аммониевых солей, содержсщих 4-диэтиламинобутин-2-ильную группу. ЖОХ. 2012. Вып 82. № 11. С. 1807-1809.
2. 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. Хим. ж. Арм. 2014. Т. 67. № 1. С. 103-110.
3. 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. 2014. № 12 (часть 4). С.389-392.
4. Манукян М. О., Барсегян К. С., Гюльназарян А. Х., Саакян Т. А. // Перегруппировка Стивенса – путь к высосконенасыщенным и гетероцикличесмким соединениям. Некоторые успехи органической и фармацевтической химии: Сборник трудов. Выпуск II. Ереван. 2015. С.127-138.
5. Манукян М. О., Саакян Т. А., Гюльназарян А. Х., Бабаханян А. В., Минасян Н. С., Барсегян К. С. // Перегруппировка Стивенса ненасыщенных аммониевых солей. Синтез замещенных фуранов. ЖОХ. 2016. Т. 86. N 12. С. 1956-1960.
6. Манукян М. О., Барсегян К. С., Гюльназарян А. Х., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Минасян Н. С., Бабаханян А. В. // Синтез и изучение антимикробных свойств аммониевых солей, содержащих замещенную бутин-2-ильную группу. Хим. фарм. журнал. 2017. Т. 51, № 9. С. 15-19.
7. Манукян М. О., Барсегян К. С., Гюльназарян А. Х., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Минасян Н. С., Бабаханян А. В. // Синтез аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу, и их антимикробные свойства. Хим. ж. Арм. 2018. Т. 71. № 1-2. С. 153-160.
8. Манукян М. О., Гюльназарян А. Х., Бабаханян А. В., Шахатуни А. А., Барсегян К. С. // Синтез новых ненасыщенных аминов перегруппировкой Стивенса. ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 2. С. 329-333.
9. Manukyan M. O., Barseghyan K. S., Babakhanyan A. V., Paronikyan R. V., Stepanyan H. M., Shahkhatuni A. A., Gyulnazaryan A. Kh. // The synthesis and study of biological activity of new ammonium salts containing 4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl group. Chem. J. Armenia. 2019. V.72. № 1-2. P. 66-73.
10. Barseghyan K. S. // Synthesis of biologically active ammonium salts containing 4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-ynyl group. Chem. J. Armenia. 2022. 75. № 1, P. 62-67.
11. Барсегян К. С., Манукян М. О., Амбарцумян А. А., Арутюнян А. А. // Докинг исследования ненасыщенных аммониевых солей и аминофуранов. Хим. ж. Арм. 2024. Т. 77. № 3-4. С. 345-354.

*ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ ԿԱՐԻՆԵ ՍԵՎԱԴԱՅԻ*

# ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲՈՒՏ-2-ԵՆԻԼ ԵՎ ԲՈՒՏ-2-ԻՆԻԼ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍՏԻՎԵՆՍԻ ՎԵՐԱԽՄԲԱՎՈՐՈՒՄԸ ԵՎ ՀԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ամփոփագիր**

Առաջին անգամ *N*′,*N*′-դիէթիլ-*N*⁴,*N*⁴-դիմեթիլբուտ-2-ին-1,4-դիամինի, *N*,*N*-դիմեթիլ-4-(պիպերիդին-1-իլ)բուտ-2-ին-1-ամինի, *N*,*N*-դիմեթիլ-4-մորֆոլինոբուտ-2-ին-1-ամինի և *N*,*N*-դիմեթիլ-4-(1*H*-պիրազոլ-1-իլ)բուտ-2-ին-1-ամինի հենքի վրա սինթեզվել են մոնոամոնիումային աղեր: Ցույց է տրվել, որ ելային դիամինների և հալոգենիդների համապատասխան մոլային հարաբերությունների դեպքում բացարձակ եթերի միջավայրում չորրորդայնացման է ենթարկվում միայն դիմեթիլամինային խումբը: Հաստատվել է, որ նշված ոչ սիմետրիկ 1,4-դիամինների չորրորդայնացման վրա էական ազդեցություն են թողնում ոչ միայն էլեկտրոնային, այլև տարածական գործոնները: Ցույց է տրվել, որ ալիլային տիպի խմբերի հետ մեկտեղ 4-դիէթիլամինո-, պիպերիդինո-, մորֆոլինոբուտ-2-ինիլ խումբ պարունակող ամոնիումային աղերի Ստիվենսի վերախմբավորման ժամանակ վերջինս հանդես է գալիս որպես ընդունող՝ հանգեցնելով չհագեցած դիամինների առաջացման, որոնք մոլեկուլում երկու ասիմետրիկ կենտրոնների առկայության արդյունքում գոյություն ունեն դիաստերեմերների խառնուրդի ձևով: Դիէթիլամինային խմբի փոխարինումը հետերոցիկլիկ պիպերիդինային և մորֆոլինային խմբերով էական ազդեցություն չի թողնում Ստիվենսի վերախմբավորման ընթացքի վրա: Ֆենացիլ և նավթացիլ խմբերի հետ համադրությամբ 4-դիէթիլամինո-, պիպերիդինո-, մորֆոլինոբուտ-2-ինիլ խումբը հանդես է գալիս որպես միգրվող: Այս դեպքում հիմնային ագենտների ազդեցությամբ սինթեզված աղերը ենթարկվում են Ստիվենսի 3,2-վերախմբավորման՝ ալենային ամինոկետոնների առաջացմամբ, որոնք ռեակցիայի պայմաններում վերածվում են ենոլային ձևի: Վերջիններիս կառուցվածքում առկա հիդրօքսիլ խմբի հարձակմամբ ալենային խմբավորման կենտրոնական ածխածնի ատոմի վրա առաջանում են համապատասխան տեղակալված ֆուրանի ածանցյալներ: Բացահայտվել է, որ ֆուրանային օղակի երրորդ դիրքում դիէթիլամինոմեթիլ, պիպերիդինոմեթիլ, մորֆոլինոմեթիլ, իսկ չորրորդ դիրքում դիմեթիլամինային խումբ պարունակող ֆուրանի ածանցյալների չորրորդայնացումը ընթանում է բացառապես դիէթիլամինային, պիպերիդինային և մորֆոլինային խմբերով, ինչը բացատրվում է դիմեթիլամինային խմբի հիմնային հատկությունների թուլացմամբ արոմատիկ օղակի հետ զուգորդման պատճառով: 3,3-Դիմեթիլբուտան-2-ոնիլ խումբ պարունակող աղերի Ստիվենսի վերախմբավորումը կալիումի հիդրօքսիդի ազդեցությամբ բացարձակ բենզոլի միջավայրում հանգեցնում է ալենային կառուցվածքի ալիֆատիկ և հետերոցիկլիկ դիամինոկետոնների առաջացման, որոնք *երրորդային*-բուտիլ խմբի առաջացրած տարածական դժվարությունների

արդյունքում չեն ենթարկվում հետագա ալեն-դիենային իզոմերման կամ կետո-ենոլային տաուտոմերիայի: Ուսումնասիրվել է 4-(պրոպ-2-ին-1-իլօքսի)բուտ-2-ենիլ և 4-բենզիլօքսիբուտ-2-ենիլ խմբերի հետ մեկտեղ տարաբնույթ ընդունող խմբեր պարունակող ամոնիումային աղերի Ստիվենսի վերախմբավորումը: Ցույց է տրվել, որ վերջիններս հիմնային ագենտների ազդեցությամբ ենթարկվում են բացառապես Ստիվենսի 3,2-վերախմբավորման՝ չհագեցած ամինոէսթերների, ամինոկետոնների և ամինոնիտրիլների առաջացմամբ, որոնք մոլեկուլում երկու ասիմետրիկ կենտրոնների առկայության հետևանքով գոյություն ունեն տարբեր հարաբերակցությամբ դիաստերեմերների խառնուրդի ձևով: Հարկ է նշել, որ բուտ-2-ենիլ ռադիկալի 4-դիրքում պրոպ-2-ին-1-իլօքսի խմբի փոխարինումը բենզիլօքսի ռադիկալով էական ազդեցություն չի թողնում Ստիվենսի վերախմբավորման ընթացքի և ստացված միացությունների ելքերի վրա: Ընդհանուր բուտ-2-ինիլային խումբ պարունակող 1,4-դիամինների բրոմացման ռեակցիայի արդյունքում լավ ելքերով սինթեզվել են ընդհանուր 2,3-դիբրոմբուտ-2-ենիլային խումբ պարունակող միացություններ: Հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրման նպատակով ստացված դիամինների և տարաբնույթ հալոգենիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են բրոմի ատոմներ պարունակող նոր ամոնիումային աղեր: Կատարված հետազոտությունների արդյունքում հաստատվել է, որ 4-դիէթիլամինո-, պիպերիդինո-, մորֆոլինո-, պիրազոլոբուտ-2-ինիլ, 4-(պրոպ-2-ին-1-իլօքսի)բուտ-2-ենիլ և 2,2-դիբրոմբուտ-2-ենիլային ընդհանուր խմբեր պարունակող ամոնիումային աղերը օժտված են հակաբակտերիալ ակտիվությամբ գրամդրական և գրամբացասական մանրէների նկատմամբ: Բացահայտվել է վերջիններիս հակաբակտերիալ ակտիվության և քիմիական կառուցվածքի, մասնավորապես չորրորդային ազոտի ատոմի մոտ առկա տեղակալիչների բնույթի և ալկօսիկարբոնիլմեթիլ ռադիկալի երկարության միջև եղած կապը: Ստացված արդյունքները վկայում են նշված շարքերում բարձր արդյունավետությամբ օժտված նոր միացությունների սինթեզի հնարավորության մասին: Մոլեկուլային դոկինգ հետազոտությամբ բացահայտվել են սինթեզված ֆուրանի ածանցյալների և որոշ ամոնիումային միացությունների և RdRp, EGFR, MAPK14, MaoB ռեցեպտորների միջև փոխազդեցության կապի էներգիաները և դիսոցման հաստատունները: Ստացված արդյունքների համաձայն, RdRp, EGFR, MAPK և MaoB կենսաբանական թիրախների ուժեղ մոդուլյատոր է հանդիսանում N,N,5-տրիմեթիլ-2-ֆենիլ-4-(պիպերիդին-1-իլմեթիլ)ֆուրան-3-ամինը, որը կապվում է սպիտակուցի ակտիվ կենտրոնում β-վահանակների տակ գտնվող ռեցեպտորների հետ՝ առաջացնելով վերջիններիս մրցակցային արգելակման էֆեկտ: Ցույց է տրվել, որ նշված ռեցեպտորների հետ ուժեղ փոխազդեցություն ցուցաբերող լիգանդները կարող են օժտված լինել կանխատեսվող կենսաբանական ակտիվությամբ:

*BARSEGHYAN KARINE SEVADA*

# THE STEVENS REARRANGEMENT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW AMMONIUM SALTS, CONTAINING SUBSTITUTED BUT-2-ENYL AND BUT-2-YNYL GROUPS

## SUMMARY

Monoammonium salts based on *N*$^{1}$,*N*$^{1}$-diethyl-*N*$^{4}$,*N*$^{4}$-dimethylbut-2-in-1,4-diamine, *N*,*N*-dimethyl-4-(piperidin-1-yl)but-2-in-1-amine, *N*,*N*-dimethyl-4-morpholinobut-2-yn-1-amine and *N*,*N*-dimethyl-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)but-2-yn-1-amine were synthesized for the first time. It has been shown that, in the case of appropriate molar ratios of the initial diamines and halides, in absolute ether, only the dimethylamino group undergoes quaternization. It has been established that the quaternization of mentioned unsymmetrical 1,4-diamines is significantly influenced by both electronic and spatial factors. It has been shown that in the Stevens rearrangement of ammonium salts containing 4-diethylamino-, piperidino-, morpholinobut-2-ynyl groups along with allyl-type groups, the the first acts as an accepting group, leading to the formation of unsaturated diamines, which exist as a mixture of diastereomers as a result of the presence of two asymmetric centers in the molecule. Replacement of the diethylamino group with a heterocyclic piperidino- and morpholino groups does not particularly affect the course of the Stevens rearrangement. In combination with phenacyl and naphthacyl moiety, the 4-diethylamino-, piperidino-, morpholinobut-2-ynyl group acts as a migrating group. In this case, under the action of basic agents the synthesized salts undergo Stevens 3,2-rearrangement to form allene aminoketones, which under reaction conditions are converted to the enol form. Attack of the hydroxyl group on the central carbon atom of the allene group leads to the formation of the corresponding substituted furan derivatives. It has been revealed that the quaternization of furan derivatives containing diethylaminomethyl, piperidinomethyl, morpholinomethyl group in the third position of the furan ring and dimethylamino moiety in the fourth position proceeds exclusively with diethylamino, piperidino, and morpholino groups, which is explained by the weakening of the basic properties of the dimethylamino group due to its conjugation with the aromatic ring. The Stevens rearrangement of ammonium salts containing a 3,3-dimethylbutan-2-onyl group under the action of potassium hydroxide in anhydrous benzene leads to the formation of aliphatic and heterocyclic diaminoketones of the allene structure, which, due to the steric hindrance of the *tert*-butyl group, do not undergo further allene-diene isomerisation or keto-enol tautomerism. The Stevens rearrangement of ammonium salts containing various accepting groups, along with 4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl and 4-benzyloxybut-2-enyl groups, has been studied. It has been shown that under the action of basic agents they undergo exclusively Stevens 3,2-

rearrangement, with the formation of unsaturated aminoesters, aminoketones, and aminonitriles, which, due to the presence of two asymmetric centers in the molecule, exist as a mixture of diastereomers in different ratios. It should be noted that the replacement of the prop-2-yn-1-yloxy group with a benzyloxy group in the 4-position of the but-2-enyl radical does not have a significant effect on the course of the Stevens rearrangement and on the yields of the obtained compounds. The compounds with a 2,3-dibromobut-2-enylene common group were synthesized in good yields by bromination of 1,4-diamines containing a but-2-ynylene common group. For the purpose of studying antimicrobial activity new ammonium salts containing bromine atoms were synthesized by reacting the obtained diamines with various halides. As a result of the conducted studies, it has been confirmed that ammonium salts containing 4-diethylamino-, piperidino-, morpholino-, pyrazolobut-2-ynyl, 4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl and common 2,2-dibromobut-2-enyl groups reveal antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. The relations between their antibacterial activity and chemical structure, in particular the nature of the substituents present at the quaternary nitrogen atom and the length of the alkoxycarbonylmethyl radical, has been revealed. The obtained results indicate the possibility of synthesizing new highly effective compounds of these series. The binding energies and dissociation constants of synthesized furan derivatives and some ammonium compounds upon interaction with the RdRp, EGFR, MAPK14, MaoB receptors has been revealed by molecular docking studies. According to the obtained results, a strong modulator of the RdRp, EGFR, MAPK and MaoB biotargets is N,N,5-trimethyl-2-phenyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)furan-3-amine, which binds to the receptors directly under the β-shields in the active center of the protein, causing the effect of competitive inhibition of the tested receptors. It has been established that ligands showing strong interactions with the studied receptors can exhibit predictable biological activity.