

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԶԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ**

ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ ԱՐՄԵՆ ՎԱՐԴԱՆԻ

**ԱԶԻՆԻԼՕԶՄԻՊԻՐԻԴԱԶՈՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱԶԻՆԻԼԹԻՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ
ՇԱՐՔՈՒՄ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ ՊԵՍՏԻՑԻԴԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ ՆՈՐ
ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

**Բ.ՕՕ.Օ3- «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսությամբ**

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2013

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

КАРАПЕТЯН АРМЕН ВАРДАНОВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПЕСТИЦИДНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ АЗИНИЛОКСИПИРИДАЗОНОВ И
АЗИНИЛТИОПИРИДАЗИНОВ**

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 – 2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանի գիտական խորհրդում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ա.Փ.Ենգոյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Խ.Գյուլնազարյան

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ե.Գ.Պարոնիկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

մանկավարժական համալսարան

Խ.Աբովյանի անվան Հայկական պետական

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2013 թ. մայիսի 24-ին ժամը 14⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ԲՈՂ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2013 թ. ապրիլի 23-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական

քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ.Մ.Մակարյան

Тема диссертации утверждена на ученом совете Национального аграрного университета Армении

Научный руководитель:

доктор хим. наук, профессор

А.П.Енгоян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук

А.Х.Гюльназарян

доктор хим. наук, профессор

Ե.Գ.Պարոնիկյան

Ведущая организация: Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна

Защита диссертации состоится 24-го мая 2013 г. в 14⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в НТЦ ОФХ НАН РА (0014, г.Ереван, пр. Азатуян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 23 апреля 2013 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

Գ.Մ.Մակարյան

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

Աշխատանքի արդիականությունը: Գյուղատնտեսության մշակաբույսերի բարձր, երաշխավորված բերքի ստացումն այն հույժ կարևոր հիմնախնդիրն է, որը միշտ դրվել է մարդկության առջև: Ներկայումս, երբ առանձնապես սրվել է բնակչությանը սննդամթերքով ապահովելու անհրաժեշտությունը, մշակաբույսերի բերքատվության բարձրացումը դարձել է մեր օրերի ուղղակի պարտադրանքը և, ըստ էության, չունի այլընտրանք, քան դրանց մշակության փոխադրումն ինտենսիվ տեխնոլոգիայի ռեսուրսների վրա: Այդ տեխնոլոգիան սովորաբար իրականացվում է մի ամբողջ շարք միջոցառումների օգնությամբ, որոնցից վճռորոշ է գյուղատնտեսության քիմիացումը՝ հիմնված հանքային պարարտանյութերի և մշակաբույսերի վնասատուների, հիվանդությունների և մոլախոտերի դեմ պայքարի քիմիական միջոցների՝ պեստիցիդների կիրառման վրա: Պեստիցիդների վարկանիշն անշեղորեն բարձրանում է այն պատճառով, որ բույսերի պաշտպանության ժամանակակից համակարգում պայքարի քիմիական մեթոդը շնորհիվ իր արդյունավետության ու մատչելիության հանդիսանում է գերիշխողը և հավանաբար կմնա անմրցունակ տեսանելի ապագայում: Սակայն միաժամանակ պեստիցիդների ոչ խելամիտ օգտագործումը կարող է հանգեցնել լուրջ էկոլոգիական հետևանքների՝ կապված հողի, ջրի աղտոտման, ինչպես նաև սննդամթերքի մեջ դրանց մնացորդների կուտակման հետ:

Ժամանակակից բնապահպանական պահանջները բավարարող նոր արդյունավետ պեստիցիդների մշակումը բավականին բարդ ու դժվարալույծ հիմնահարց է և պատահական չէ, որ այն դարձել է ժամանակակից սինթետիկ օրգանական քիմիայի կարևոր խնդիր:

Նոր տիպի պեստիցիդների սինթեզն արդիական է նաև այն պատճառով, որ ժամանակի ընթացքում օգտագործելիս պեստիցիդները և դրանց մետաբոլիտները ներգործում են շրջակա միջավայրի վրա, ինչպես նաև այն, որ հայտնի պատրաստուկների նկատմամբ վնասակար օրգանիզմներն անընդհատ կայունություն և հարմարվողականություն են ձեռք բերում: Այս անցանկալի երևույթներն անհրաժեշտ են դարձնում պեստիցիդների սիստեմատիկ համալրումն ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված, մարդու և շրջակա միջավայրի համար ավելի անվնաս նոր պատրաստուկներով:

Ազիմների (տրիազինի և պիրիմիդինի) ածանցյալների շարքերում հայտնի են բազմաթիվ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, որոնք կիրառվում են ինչպես բժշկության, այնպես էլ գյուղատնտեսության մեջ: Պիրիդազինի հիմքի վրա ստացված ակտիվ միացությունների թիվն ավելի սահմանափակ է: Սակայն վերջին երկու-երեք տասնամյակներում նկատվում է հետաքրքրության զգալի աճ այդ հետերոցիկլի ածանցյալների նկատմամբ: Միևնույն ժամանակ գրականության մեջ շատ սակավ են տվյալները պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված այնպիսի միացությունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում պարունակում են միաժամանակ 1,3,5-տրիազինի (կամ պիրիմիդինի) և պիրիդազինի օղակներ, մինչդեռ այդ նոր համակարգերում հնարավոր է հայտնաբերել պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված նոր պատրաստուկներ:

Աշխատանքի նպատակը: Ատենախոսական աշխատանքի նպատակն է եղել մշակել պիրիդազինային և ազիմային օղակների համադրությամբ նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի, նախկինում չուսումնասիրված ածանցյալների սինթեզի մատչելի եղանակներ, իրականացնել դրանց ֆունկցիոնալացումը, սինթեզված նյութերի լաբորատոր-վեգետացիոն սկրինինգի միջոցով հայտնաբերել պեստիցիդային և ածակարգա-

վորիչ հասկություններով օժտված նյութեր, ուսումնասիրել սինթեզված միացությունների ակտիվության և դրանց կառուցվածքի միջև եղած կապը, ընտրել կիրառական նշանակություն ունեցող առավել ակտիվ պատրաստուկները դաշտային հետազա փորձարկումների համար:

Գիտական նորույթ: Մշակվել են օքսիպիրիդազինային (թիոպիրիդազինային), տրիպինային (պիրիմիդինային), ինչպես նաև պիրազոլային օղակների համադրույթանք նախկինում չուսումնասիրված նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի ածանցյալների բարձր ելքերով ընթացող սինթեզների մատչելի եղանակներ: 3-Օքսիպիրիդազին-6-ոնի և 3-թիոպիրիդազին-6-ոնի հիման վրա սինթեզվել են ազոտի ատոմ պարունակող չկոնդենսված նոր բիցիկլիկ համակարգեր, որոնցում պիրիդազինային օղակը թթվածնի կամ ծծմբի ատոմի միջոցով միացած է ազինային օղակին: Սինթեզված ազինիլպիրիդազինների մոլեկուլում առկա NH խմբի հաշվին իրականացվել են ալկիլացման ռեակցիաներ զանազան ալկիլհալոգենիդներով և քլորբացախաթթվի ածանցյալներով: Միջուկամագնիսական ռեզոնանսի մեթոդով ուսումնասիրվել է տրիպինիլ-օքսիպիրիդազինների մոլեկուլի կոնֆորմացիոն կայունությունը: Առաջին անգամ իրականացվել են թիոազինիլ-օքսիպիրիդազինների և թիոազինիլթիոպիրիդազինների սինթեզը և փոխարկումները դրանց մոլեկուլում առկա SH խմբի հաշվին: Մշակվել է երեք հետերոցիկլեր պարունակող 2-օքսիպիրիդազինիլ-4-թիոպիրիդազինիլազինների բարձր ելքերով ընթացող սինթեզի մատչելի եղանակներ: Իրականացվել է թիոպիրիդազինիլպիրազոլների և երեք տարբեր հետերոցիկլեր պարունակող թիոպիրիդազինիլպիրազոլիտրիպինների սինթեզը: Սինթեզված նյութերի լաբորատոր-վեգետացիոն սկրինինգի միջոցով ուսումնասիրվել են դրանց ֆունգիցիդային, հեքսիցիդային և աճակարգավորիչ հատկությունները, ինչպես նաև դրանց քիմիական կառուցվածքի և ֆիզիոլոգիական ակտիվության միջև եղած կապը: Սինթեզված նյութերի շարքերից նախնական լաբորատոր հետազոտությունների ժամանակ հայտնաբերված առավել բարձր աճախթանիչ հատկություններով օժտված միացությունները տրվել են հետազա դաշտային փորձարկումների:

Գործնական նշանակությունը: Մշակվել են նախկինում չուսումնասիրված նոր տիպի ազինիլ-օքսիպիրիդազինների, ազինիլթիոպիրիդազինների, թիոազինիլ-օքսի(թիո)պիրիդազինների, 2-օքսիպիրիդազինիլ-4-թիոպիրիդազինիլազինների, ինչպես նաև թիոպիրիդազինիլպիրազոլների և թիոպիրիդազինիլպիրազոլիտրիպինների բարձր ելքերով ստացման մատչելի եղանակներ: Սինթեզված միացությունների նախնական լաբորատոր-վեգետացիոն փորձարկումների արդյունքում հայտնաբերվել են աճախթանիչ հատկություններով օժտված բազմաթիվ միացություններ, որոնք իրենց ակտիվությամբ համեմատելի են, իսկ որոշ դեպքերում գերազանցում են գյուղատնտեսության մեջ կիրառվող պատրաստուկներին: Դրանցից առավել ակտիվների համար ստացվել են արտոնագրեր: Մի շարք պատրաստուկների գտնվում են ավելի խորը դաշտային փորձարկումների շրջանում: Միացությունների սինթեզներն իրականացվել են մատչելի ելանյութերի հիման վրա, ինչը հնարավորություն է տալիս նախկինում չուսումնասիրված համակարգերում ոչ բարդ փոխարկումների միջոցով և ցածր ինքնարժեքով ստանալ նոր աճակարգավորիչներ: Բացի այդ ստացված միացությունները կարող են գործնական հետաքրքրություն ներկայացնել որպես մատչելի ելանյութեր նոր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզների համար:

Հրատարակություններ: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 9 գիտական հոդվածներում, ՀՀ գյուտի 3 արտոնագրերում և միջազգային գիտաժողովների 4 զեկույցների թեզիսներում:

Աշխատանքի ապրոքացիա: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները զեկուցվել են 4 միջազգային գիտաժողովներում. International Conf. “Biotechnology and health”-3 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2008; International Conf. “Biotechnology and health”-4 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2010; 2nd International conference of organic chemistry “Advances in Heterocyclic Chemistry” Tbilisi-2011; 2nd International conference of young chemists “ICYC 2012”, Tbilisi, 2012.

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 118 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, 1 աղյուսակից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (200 հղում) և հավելվածից:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆՈՒԿԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մարդկության կողմից որոշ քիմիական միացությունների անմտորեն օգտագործումը հանգեցրել է լուրջ էկոլոգիական հետևանքների, այդ թվում հողում վնասակար նյութերի կուտակմանը, որն իր հերթին բերել է բերքատվության իջեցմանը և գյուղատնտեսության անկմանը: Այդպիսի խնդիրները խթան են հանդիսանում նոր տիպի միացությունների հայտնաբերմանը, որոնք կլինեն անվնաս մարդու և շրջակա միջավայրի համար, կքայքայվեն և չեն կուտակվի հողում և կենդանի օրգանիզմներում:

Հայտնի է, որ բույսերի նորմալ աճը և զարգացումը կախված է մի շարք արտաքին և ներքին գործոններից: Արտաքին բնական գործոնները՝ լույսը, ջերմաստիճանը, օրվա լուսավոր մասի տևողությունը և այլն, հնարավոր չէ կարգավորել, սակայն բույսերի աճի վրա ազդող ներքին գործոններն ունեն քիմիական բնույթ և ենթակա են կարգավորման:

Գյուղատնտեսության մեջ կիրառվող պեստիցիդները պետք է ունենան ոչ միայն էֆեկտիվ ազդեցություն, այլ նաև օժտված լինեն ցածր թունականությամբ մարդկանց և կենդանի օրգանիզմների նկատմամբ, ունենան ցածր կայունություն, հարմար լինեն պահպանման և տեղափոխման համար, օժտված լինեն ինչպես ֆիզիոլոգիական, այնպես էլ տնտեսական էֆեկտիվությամբ, այսինքն՝ ստացվեն մատչելի ելանյութերից, որի արդյունքում ունենան նվազագույն ինքնարժեք՝ ապահովելով վերջինիս արտադրությունից տնտեսական շահույթ:

Նոր տիպի պեստիցիդների սինթեզն արդիական է նաև այն պատճառով, որ ժամանակի ընթացքում օգտագործելիս պեստիցիդները և դրանց մետաբոլիտները ներգործում են շրջակա միջավայրի վրա, ինչպես նաև այն, որ հայտնի պատրաստուկների նկատմամբ վնասակար օրգանիզմներն անընդհատ կայունություն և հարմարվողականություն են ձեռք բերում: Այս անցանկալի երևույթներն անհրաժեշտ են դարձնում պեստիցիդների սխտեմատիկ համալրումն ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված, մարդու և շրջակա միջավայրի համար ավելի անվնաս նոր պատրաստուկներով:

Ազիմների (տրիազինի և պիրիմիդինի) ամանցյալների շարքերում հայտնի են բազմաթիվ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, որոնք կիրառվում են ինչպես բժշկության, այնպես էլ գյուղատնտեսության մեջ: Պիրիդազինի հիմքի վրա ստացված ակտիվ միացությունների թիվը ավելի սահմանափակ է: Սակայն վերջին երկու-երեք տասնամյակներում նկատվում է հետաքրքրության զգալի աճ այդ հետերոցիկլի ամանցյալների նկատմամբ: Միևնույն ժամանակ գրականության մեջ շատ սակավ են տվյալները պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված այնպիսի միացությունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում պարունակում են միաժամանակ 1,3,5-տրիազինի (կամ պիրիմիդինի) և պիրիդազինի օղակներ, մինչդեռ այդ նոր համակարգերում հնարավոր է հայտնաբերել պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված նոր պատրաստուկներ:

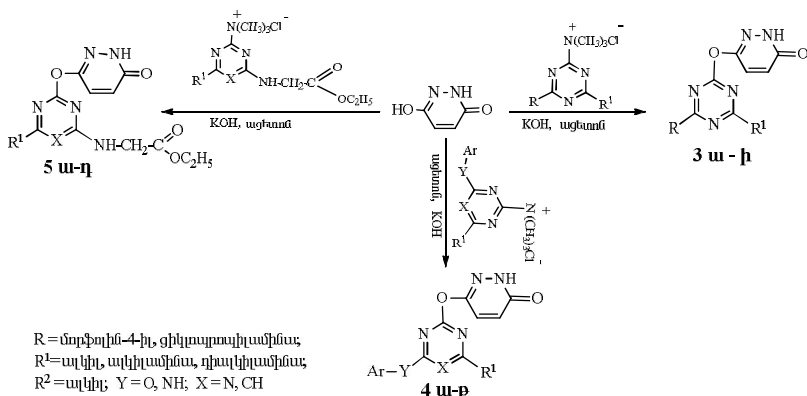
Ելնելով այս ամենից՝ խնդիր է դրվել սինթեզել և ուսումնասիրել այնպիսի համակարգեր, որտեղ պիրիդազինային և ազինային օղակները համադրված կլինեն միմյանց հետ:

Ազիմային և պիրիդազինային հետերոցիկլերը համակցելու համար նպատակ է դրվել 2,4-դիտեղակալված-6-քլորտրիազինի մոլեկուլում քլորի ատոմը փոխարինել օքսիպրիդազինի խմբով: Սակայն այս դիրքում քլորի ատոմը շատ դժվար է տեղակալվում: Այդ իսկ պատճառով Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանի բույսե-

րի պաշտպանության և պետսիցիդների պրոբենամային լաբորատորիայում մշակված եղանակով 2,4-դիտեոլակալված 6-քլորտրիագինները վեր են անվել համապատասխան չորրորդային ամոնիումային աղերի:

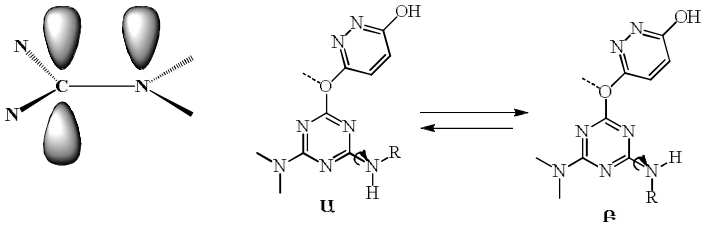
Կարելի է ակտիվ միացություններ ակնկալել այնպիսի շարքերում, որտեղ ազինի օդակին միաժամանակ միացած կլինեն մի կողմից պիրիդազինի օդակ, իսկ մյուս կողմից՝ ցիկլոպրոպիլամինա-, մորֆոլինա-, արիլամինա-, արիլօքսի-, արիլալկիլամինա ռադիկալներ, ինչպես նաև գլիցինի մնացող, քանի որ գրականությունից հայտնի են բազմաթիվ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, որոնք իրենց կառուցվածքում պարունակում են վերը նշված խմբերը:

Այդ նպատակով իրականացվել է 3-օքսիպիրիդազին-6-ոնի սինթեզը և վերջինիս կալիումական աղի փոխազդեցությունը նպատակային ազինների չորրորդային ամոնիումային աղերի հետ, որոնք տրիագինի 4-րդ և 6-րդ դիրքերում պարունակում են վերը նշված տեղակալիչները: Փոխազդեցության հետևանքով ստացվել է համապատասխան ազինիլօքսիպիրիդազինների մեծ շարք (**3ա-ի**, **4ա-ք**, **5ա-դ**): Սինթեզված միացությունների նախնական լաբորատոր-վեգետացիոն սկրինինգը ցույց է տվել, որ այս շարքում կան բավական բարձր աճախթանիչ ազդեցությամբ օժտված միացություններ:

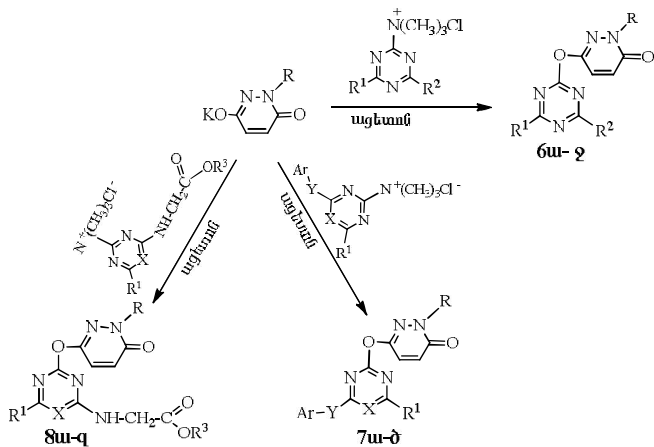


Միջուկամագնիսական ռեզոնանսի մեթոդով իրականացվել է սինթեզված միացությունների կոնֆորմացիոն կայունության ուսումնասիրությունը: Պարզվել է, որ 2-րդ դիրքում ալկիլամինա ռադիկալ պարունակող տրիագինիլօքսիպիրիդազինների սենյակային ջերմաստիճանում հանված ¹H ՄՄՌ- սպեկտրներում դիտվում է ազդանշանների 2 խումբ՝ ինտեգրալային ինտենսիվությունների 4:1 հարաբերությամբ: Ջերմաստիճանի բարձրացմանը զուգընթաց նշված ազդանշանները լայնանում և միաձուլվում են: ՄՄՌ- սպեկտրներում ջերմաստիճանից կախված մեծ մոբիլությունը կարելի է բացատրել նշված նյութի մոլեկուլում էկզոցիկլիկ C-N կապի շուրջն արգելակված պտույտով: Նշված կապի կարգի մեծացումը պայմանավորված է ազոտի առումի չբաժանված էլեկտրոնային գույզի և տրիագինային օդակի p-օրբիտալների փոխազդեցությամբ, ինչպես նաև այն հանգամանքով, որ Ա և Բ հավանական ռոտոմերներում 2-N-ալկիլ խումբը գտնվում է տարբեր մագնիսական դաշտերում: Ջերմաստիճանի բարձրացման հետ զուգընթաց պտույտը C-N կապի շուրջը հեշտա-

նում է, որի հետևանքով ՄՄՌ- սպեկտրներում ազդանշանները լայնանում և միաձուլվում են:



N-տեղակալված օքսիպիրիդազոնիլազինների ստացման և դրանց կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրության նպատակով սինթեզվել են N-ակլիլ(արիլ)օքսիպիրիդազոնները: Վերջիններիս կալիումական աղերի և ազինների չորրորդային ամոնիումային աղերի փոխազդեցության արդյունքում սինթեզվել է համապատասխան ազինիօքսիպիրիդազինների N-տեղակալված ածանցյալների մեծ շարք (**6ա-զ**, **7ա-ծ**, **8ա-զ**):



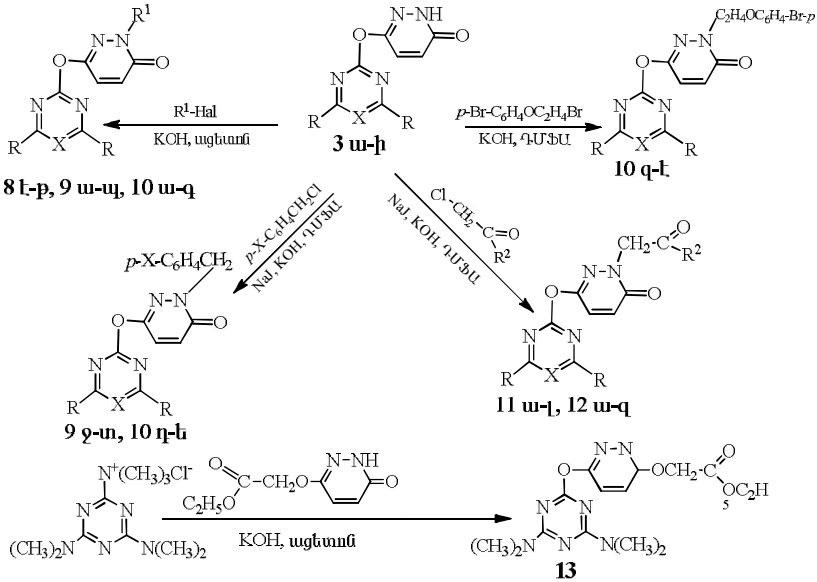
R = ակլիլ, արիլ; R¹ = ակլիլ, ակլիլամինա, դիակլիլամինա; R² = ժողովին-4-ի, ցիկլալոսպիրամինա;
R³ = ակլիլ; Y = O, NH; X = N, CH

Նպատակային N-տեղակալված ածանցյալները ստացվել են մաս մեկ այլ ճանապարհով, որի համար սինթեզված ազինիօքսիպիրիդազոնների կալիումական աղերն ակլիլացվել են զանազան ակլիլհալոգենիդներով, ֆենօքսիէթիլբրոմիդով, բենզիլբրոմիդով և քլորբացախաթթվի ածանցյալներով:

Այս երկու եղանակներով ստացված միացությունների ֆիզիկոքիմիական և ՄՄՌ-սպեկտրային տվյալները համընկնում են, ինչն ապացուցում է դրանց միևնույն կառուցվածքը:

Ազինիօքսիպիրիդազիններում տեղակալիչ դիրքը հաստատվել է ոչ միայն ՄՄՌ-սպեկտրների միջոցով, այլ մաս քիմիական ճանապարհով: Այդ նպատակով իրակա-

նացվել է 3-կարբեթօքսիմեթիլպիրիդազին-6-ոնի սինթեզն, ապա վերջինիս կալիումական աղը փոխազդեցության մեջ է դրվել 2,4-բիս-դիմեթիլամինատրիպահնի տրիմեթիլամոնիումի քլորիդի հետ: Այսպիսով հաջողվել է ստանալ և առանձնացնել 2,4-բիս-դիմեթիլամինա-6-կարբեթօքսիմեթիլպիրիդազոնի տրիպահնը (13), որի ֆիզիկոքիմիական և ՍՄՌ- սպեկտրային տվյալները տարբերվում են նախորդ ճանապարհներով ստացված համապատասխան N-կարբեթօքսիմեթիլ ամանցյալի (11դ) տվյալներից:

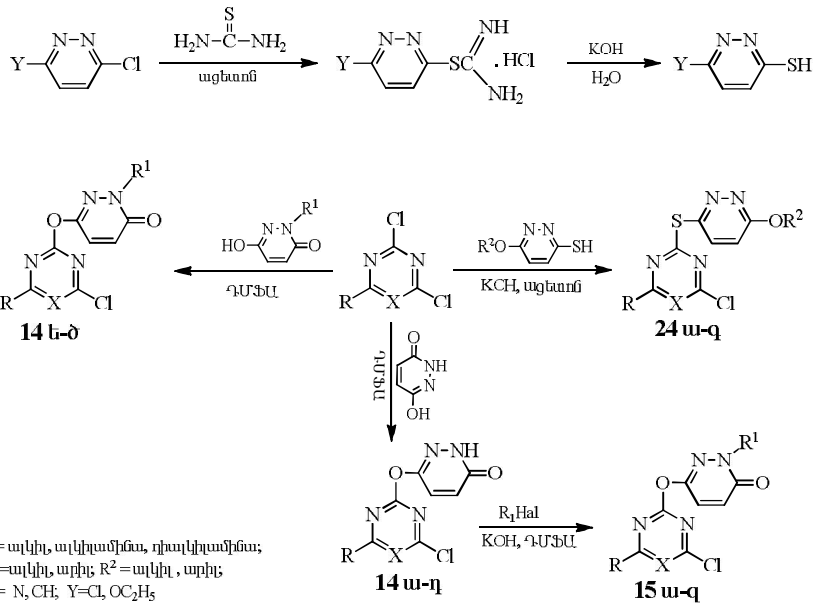


R= ալկիլ, ալկիլամին, դիալկիլամին; R¹ = ալկիլ; R² = NH₂, O-ալկիլ; X = N, CH

Գրականությունից հայտնի է, որ իզոբիուրոնիումային աղերը օժտված են ֆիզիկոքիմիական բարձր ակտիվությամբ: Հաշվի առնելով վերը նշվածը, ինչպես նաև այն, որ վերջիններս ջրալույծ են, քայքայվում են և հեշտությամբ են յուրացվում բույսերի կողմից, իրականացվել է 3-քլոր(էթօքսի)պիրիդազինի իզոբիուրոնիումի քլորիդների սինթեզը և ուսումնասիրվել դրանց ֆիզիկոքիմիական հատկությունները: Պարզվել է, որ դրանք օժտված են բարձր անախթանիչ ազդեցությամբ: Շարունակելով աշխատանքներն այս ուղղությամբ՝ վերոհիշյալ իզոբիուրոնիումի քլորիդները վեր են ածվել համապատասխան պիրիդազինի քիոլների: Վերջիններս ստացումը քիմիապես ակտիվ SH-խմբի հաշվին զանազան փոխարկումներ իրականացնելու հնարավորություն է ընձեռում:

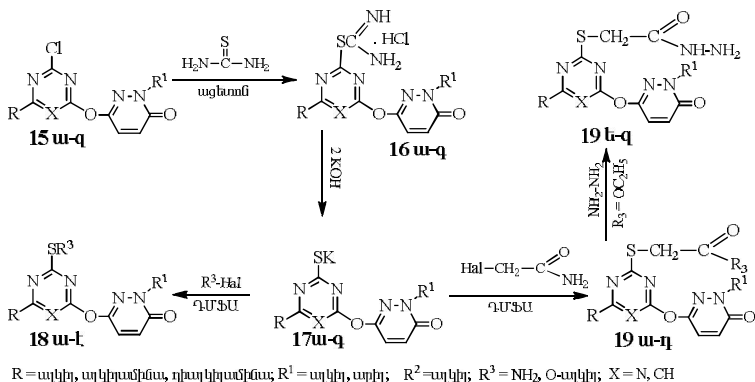
Իրականացվել է 2-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-4,6-դիքլորազինների փոխազդեցությունը 6-էթօքսի(ֆեոքսի)պիրիդազին-3-թիոլների, 3-օքսիպիրիդազին-6-ոնի և նրա N-տեղակալված ամանցյալի կալիումական աղերի հետ, որի արդյունքում ստացվել է համապատասխան 2-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-4-քլոր-6-թիոպիրիդազինիլազինների (24ա-զ), 2-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-4-քլոր-6-օքսիպիրիդազինիլազինների (14ա-դ) և դրանց N-տեղակալված ամանցյալների մեծ շարք (14ե-ծ): N-տեղակալված ազինիլօք-

սիպիրիդազինները ստացվել են նաև սինթեզված 4-քլոր-6-օքսիսիպիրիդազինիլազինների ակկիլմամբ (**15ա-զ**):



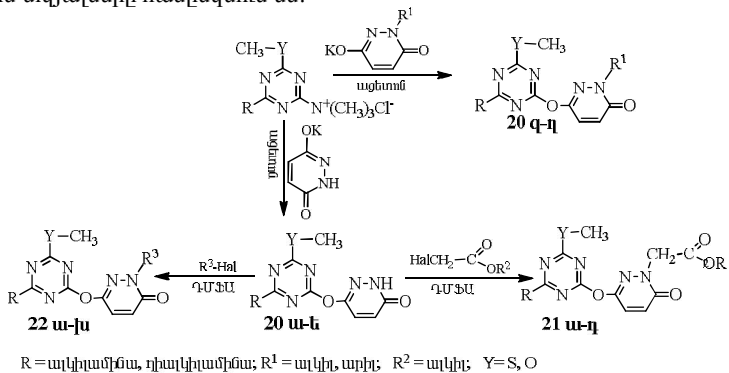
Վերջին տարիներին բնապահպանական նկատառումներով խուսափում են քլոր պարունակող պեստիցիդների օգտագործումից, քանի որ դրանցից շատերը հանդիսանում են կայուն օրգանական միացություններ, վտանգավոր են մարդու օրգանիզմի և շրջակա միջավայրի համար, այդ իսկ պատճառով նախապատվությունը տրվում է քլորի ատոմից զուրկ պեստիցիդներին: Այդ առումով արդիական է այնպիսի միացությունների սինթեզը, որոնք իրենց մոլեկուլում քլորի ատոմ չեն պարունակում:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ նպատակ է դրվել սինթեզված 2-ակկիլ(դիակկիլ)-ամինա-4-քլոր-6-օքսիսիպիրիդազինիլազինները (**15ա-զ**) հայտնի մեթոդով վերածել համապատասխան իզոթիուրոնիումային աղերի (**16 ա-զ**): Այս սինթեզված իզոթիուրոնիումային աղերը վեր են ածվել համապատասխան թիոազինիլօքսիսիպիրիդազինների: Իրականացվել է վերջիններսի կալիումական աղերի (**17ա-զ**) փոխազդեցությունն ակկիլիալոզենիդների և քլորքացախաթթվի ածանցյալների հետ, որի արդյունքում ստացվել են ազինիլօքսիսիպիրիդազինների համապատասխան թիոակկիլման արգասիքները (**18ա-է**), թիոամիդները (**19դ**) և թիոէսթերները (**19ա-զ**): Իրականացվել է նաև սինթեզված ազինիլօքսիսիպիրիդազինների թիոէսթերների հիդրազինոլիզը, որի արդյունքում ստացվել են համապատասխան ազինիլօքսիսիպիրիդազինի հիդրազինները (**19ե-զ**):

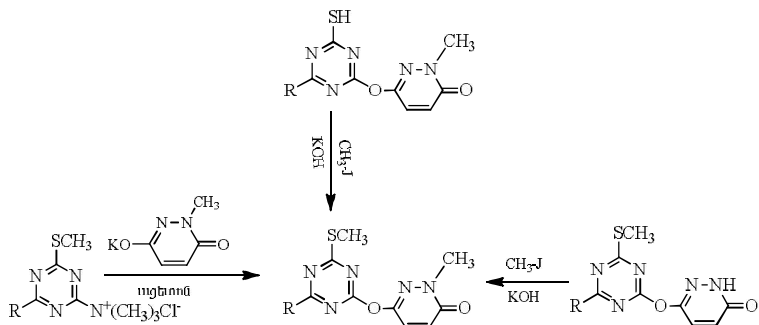


Հայտնի է, որ տրիագինի ածանցյալներում օդակին կից քլորի ատոմը փոխարինելով ալկօքսի կամ ալկիլթիո խմբերով դրանք ցուցաբերում են վառ արտահայտված հերբիցիդային ազդեցություն: Ելնելով վերը նշվածից՝ նպատակ է դրվել սինթեզել միացությունների շարք, որտեղ տրիագինային օդակին միաժամանակ միացած կլիմեն մի կողմից՝ ալկօքսի-(ալկիլթիո-), իսկ մյուս կողմից՝ պիրիդազինիլ ռադիկալներ և ուսումնասիրել դրանց ֆիզիոլոգիական հատկությունները: Այդ նպատակով իրականացվել է համապատասխան 2-մեթօքսի-(մեթիլթիո)-4-ալկիլ(դիալկիլ)ամինատրիագինի չորրորդային ամոնիումային աղերի փոխազդեցությունն օքսիպիրիդազին-6-ոնի և նրա N-տեղակալված ածանցյալների կալիումական աղերի հետ, որի հետևանքով սինթեզվել են համապատասխան 2-մեթօքսի-(մեթիլթիո)-4-ալկիլ(դիալկիլ)-ամինա-6-օքսիպիրիդազոնիլ (**20ա-ե**) և N-տեղակալված օքսիպիրիդազոնիլազինների մեծ շարք (**20գ-դ**):

Վերջիններս ստացվել են նաև համապատասխան ազինիլօքսիպիրիդազոններն ալկիլիալոզեինոլներով և քլորքացախաթթվի ածանցյալներով ալկիլացնելով (**21ա-դ, 22ա-խ**): Այս երկու մեթոդներով ստացված նյութերի ֆիզիոլոգիական և ՄՄՌ- սպեկտրային տվյալները համընկնում են:



Սինթեզված միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է ինչպես ՄՄՌ- սպեկտրային մեթոդով, այնպես էլ քիմիական ճանապարհով, համաձայն հետևյալ սխեմայի.

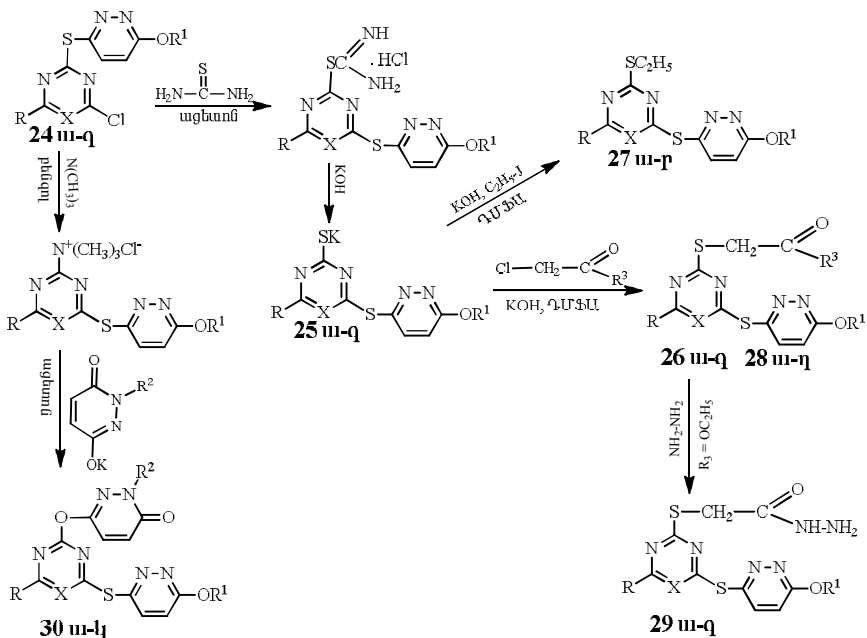


Պարզվել է, որ այս 3 մեթոդներով էլ ստացվում է միևնույն արգասիքը:

Սինթեզված 2-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-4-քլոր-6-թիոպիրիդազինիլազիններում (24ա-զ) քլորի ատոմի հաշվին իրականացվել են մի շարք փոխարկումներ: Այդ նպատակով վերջիններից արդեն նշված մեթոդով ստացվել են դրանց իզոթիոլոնիումային աղերը, որոնցից էլ՝ համապատասխան մերկապտոածանցյալները: Իրականացվել է դրանց կալիումական աղերի (25ա-զ) փոխազդեցությունն ալկիլհալոգենիդների և հալոգենբացախաթթվի ածանցյալների հետ, որի արդյունքում ստացվել են համապատասխան ազինիթիոպիրիդազինների թիոալկիլման արգասիքները (27ա-ք), թիոամիդները (26ա-զ) և թիոէսթերները (28ա-դ), իսկ վերջիններիս հիդրազինոլիզով էլ՝ համապատասխան հիդրազինները (29ա-զ): Սինթեզված միացությունների շարքում նախնական լաբորատոր-վեգետացիոն սկրինինգի միջոցով հայտնաբերվել են բավական բարձր ֆիզիոլոգիական ակտիվություն ցուցաբերող միացություններ, մասնավորապես՝ 2-էթիլ(դիմեթիլ)ամինա-4-կարբամոլիմեթիլթիո-6-(էօքսիպիրիդազինիլ-6-թիո)-տրիազինները ցուցաբերած ածախթանիչ ազդեցությամբ գերազանցում են համապատասխան կոնցենտրացիայով չափանմուշին:

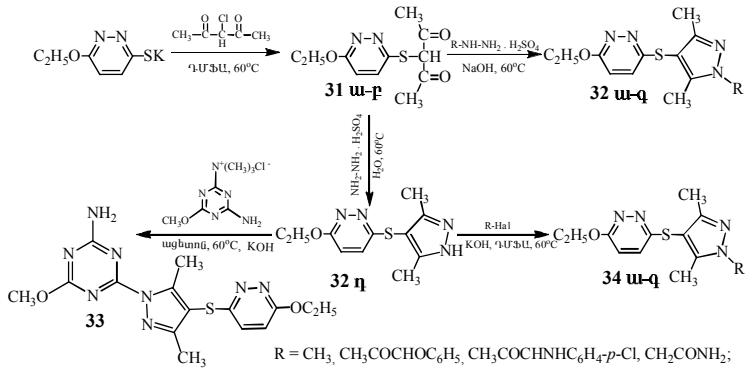
Հետաքրքիր էր սինթեզել և ուսումնասիրել այնպիսի միացություններ, որտեղ ազինի օղակին միաժամանակ միացած կլինեն մի կողմից թիոպիրիդազինի, իսկ մյուս կողմից՝ օքսիպիրիդազինի օղակներ:

Դրա համար սինթեզված 2-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-4-քլոր-6-թիոպիրիդազինիլազինները վեր են ածվել համապատասխան չորրորդային ամոնիումային աղերի, որոնք էլ փոխազդեցության մեջ են դրվել 3-օքսիպիրիդազին-6-ոնի և N-տեղակալված օքսիպիրիդազոնի կալիումական աղերի հետ: Այսպիսով ստացվել է համապատասխան 2-օքսիպիրիդազինիլ-4-թիոպիրիդազինիլազինների մեծ շարք: Սինթեզված միացությունների շարքում նախնական լաբորատոր-վեգետացիոն ուսումնասիրության միջոցով հայտնաբերվել են բավական բարձր ածախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերող միացություններ:



R = ակիլ, ակիլամինա, դիակիլամինա; R¹ = ակիլ, արիլ; R² = H, ակիլ, արիլ; R³ = NH₂, Օ-ակիլ; X = N, CH;

Վերջին տարիներին աճել է հետաքրքրությունը պիրազոլային, ինչպես նաև քիտայիրիզազինային օղակ պարունակող միացությունների նկատմամբ: Այս հանգամանքը պայմանավորված է այդ շարքերում կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված մեծ թվով միացությունների առկայությամբ: Վերջերս գրականության մեջ ի հայտ եկած տվյալներից պարզվել է, որ պիրիդազինային և պիրազոլային օղակների համադրումը կարող է հանգեցնել նոր, նախկինում չուսումնասիրված ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացությունների սինթեզին: Այդ առումով չափազանց արդիական է այնպիսի միացությունների նոր շարքերի ստացումը, որտեղ միաժամանակ առկա կլինեն պիրազոլային և պիրիդազինային օղակներ: Այդ նպատակով էլ իրականացվել է 3-էթօքսիպիրիդազին-6-թիոլների կալիումական աղերի փոխազդեցությունը 3-քլորպենտանոլին-2,4-ի հետ: Այնուհետև իրականացվել է սինթեզված դիկետոքիտայիրիզազինների (31ա-բ) փոխազդեցությունը հիդրազինսուլֆատի, մեթիլհիդրազինսուլֆատի և 2-արիլարոտոնիլհիդրազինների հետ, որի արդյունքում ստացվել են համապատասխան պիրազոլիթիոպիրիդազինները (32դ) և դրանց N-տեղակալված ածանցյալները (32ա-զ): Վերջիններս ստացվել են նաև սինթեզված 3,5-դիմեթիլպիրազոլ-3-թիո-6-էթօքսիպիրիդազինի կալիումական աղի փոխազդեցությամբ ակիլհիալոգենիդների և հալոգենակարբոնաթթվի ածանցյալների հետ (34ա-զ): Իրականացվել է նաև վերը նշված կալիումական աղի փոխազդեցությունը տրիազինի չորրորդային ամոնիումային աղի հետ, որի արդյունքում ստացվել է երեք տարբեր հետերոցիկլեր պարունակող համապատասխան էթօքսիպիրիդազինիթիոպիրազոլիտրիազինը (33):



ՄԻՆԹԵԶՎԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԼԱՐՈՐԱՏՈՐ - ՎԵԳԵՏԱՑԻՈՆ ՄԿՐԻՆԻՆԳԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

Հայտնի է, որ բուսական հորմոն հետերոատուքսինն ազդում է բույսի գեների վրա և առաջացնում բուսական բջիջների բջջաթաղանթի էլաստիկություն, որն էլ նպաստում է բույսերի աճի խթանմանը:

Ելնելով այդ հանգամանքից սինթեզված միացությունների աճախթանիչ հատկության ուսումնասիրության ընթացքում, որպես էտալոն ընտրվել են հետերոատուքսինի 25 մգ/լ և 50 մգ/լ կոնցենտրացիաներով լուծույթները:

Սինթեզված միացությունների հերբիցիդային, ֆունգիցիդային և աճախթանիչ հատկությունները պարզելու նպատակով իրականացվել է դրանց նախնական լաբորատոր-վեգետացիոն սկրինինգը: Պարզվել է, որ սինթեզված ավելի քան 250 միացություններից շատերը ցուցաբերում են բավական բարձր աճախթանիչ ազդեցություն լոբու արմատային համակարգի և վերգետնյա մասի վրա, սակայն ամենաբարձր ակտիվություն ցուցաբերել են **8ա**, **23ա**, **23բ**, **26ա**, **26բ**, **30ա** և **30բ** միացությունները, ընդ որում վերջիններիս 25 մգ/լ 50 մգ/լ կոնցենտրացիաներով լուծույթները ցուցաբերել են ավելի բարձր աճախթանիչ հատկություն, քան համապատասխան կոնցենտրացիայով չափանմուշը: Դրանք այժմ գտնվում են դաշտային փորձարկումների փուլում:

Ուսումնասիրված միացությունների ֆիզիոլոգիական ակտիվության տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ 2,4-դիալկիլամինա-6-օքսիալիրիդազինիլազինների մոլեկուլում ալկիլամինա խումբը գլիցինային մնացորդով փոխարինելիս նկատվում է աճախթանիչ հատկության կտրուկ աճ:

3-Ալկոքսի-6-քլորալիրիդազինը ցուցաբերում է թույլ արտահայտված աճախթանիչ հատկություն, սակայն դրա մոլեկուլում քլորի ատոմը իզոթիուրոնիումային խմբով փոխարինելիս նկատվում է միացության ակտիվության շեշտակի աճ՝ համեմատած հետերոատուքսինի հետ:

Թիոպիրիդազինիլազինների ածանցյալների մոտ նկատվել է ավելի արտահայտված աճախթանիչ հատկություն, քան համապատասխան օքսիալիրիդազինիլազինների ածանցյալների մոտ: Միևնույն ժամանակ նույն շարքի 2-էթիլամինա(կամ դիմէթիլամինա)-4-թիոպիրիդազինիլ-6-կարբամոլիմեթիլթիոտրիպիդինի մոտ արձանագրվել է ավելի բարձր ակտիվություն՝ համեմատած հետերոատուքսինի հետ:

Պարզվել է, որ ազինիլօքսիալիրիդազինների թույլ արտահայտված աճախթանիչ հատկությունները շեշտակի աճում են դրանց մոլեկուլում թիոպիրիդազինիլ օղակ

ներմուծելիս: Մասնավորապես՝ 2-օքսիպիրիդազինիլ-4-թիոպիրիդազինիլտրիպազիններին շարքի որոշ միացություններ իրենց ակտիվությամբ գերազանցում են էտալոնին:

Այսպիսով, մեր ուսումնասիրությունների ընթացքում ստացված միացությունների շարքերում հայտնաբերվել են արտահայտված աճախթանիչ հատկություններով օժտված նյութեր, որոնք այժմ գտնվում են դաշտային փորձարկումների փուլում: Դրանց հիման վրա ստացվել են ՀՀ գյուտի 3 արտոնագրեր: Մինթեզված նոր համակարգերը հեռանկարային են այդ շարքերում բարձր աճախթանիչ հատկություններով օժտված նոր ածանցյալների հայտնաբերման համար:

ԵԶՐԱՎԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Մշակվել է ազինիլօքսիպիրիդազինների բարձր էլքերով ստացման նոր եղանակ՝ ազինների չորրորդային ամոնիումային աղերի և օքսիպիրիդազինի (կամ N-տեղակալված օքսիպիրիդազինի) կալիումական աղերի փոխազդեցությամբ: Սպեկտրյալ տվյալների հիման վրա և քիմիական ճանապարհով հաստատվել է, որ օքսիպիրիդազին-6-ոնում տեղակալումն ընթանում է OH-խմբի հաշվին:
2. Ցույց է տրվել, որ դիլորազինների փոխազդեցությամբ օքսիպիրիդազինի, N-տեղակալված օքսիպիրիդազինի կամ 3-տեղակալված պիրիդազին-6-թիոլների կալիումական աղերի հետ ստացվել են քլորազինների համապատասխան օքսի- և թիոպիրիդազինիլ ածանցյալները:
3. Իրականացվել է ազինիլօքսիպիրիդազինների ալկիլացումը զանազան ալկիլ հալոգենիդներով: Ցույց է տրվել, որ հիմնականում ստացվում են ազինիլօքսիպիրիդազինի N-տեղակալման արգասիքներ:
4. Քլորազինիլօքսի(թիո)պիրիդազիններից, միջանկյալ թիուրոնիումային աղերի առաջացմամբ, բարձր էլքերով ստացվել են համապատասխան թիոլները, իսկ վերջիններիս ալկիլմամբ էլ՝ թիոածանցյալներ:
5. Հաստատվել է, որ ազինային օղակի 2-ալկիլամինա տեղակալիչի դեպքում էկզոցիկլիկ C-N կապերի կարգը մեծանում է, և այդ կապի շուրջն արգելակված պտույտի հետևանքով առաջանում են տարբեր կառուցվածքի կոնֆորմերներ:
6. Մինթեզված միացությունների նախնական և դաշտային փորձարկումները ցույց են տվել, որ մի շարք ածանցյալներ լոբու արմատային համակարգի և վերգետնյա մասի վրա ցուցաբերում են արտահայտված աճախթանիչ ակտիվություն: Մասնավորապես.
 - ա) ազինային օղակում գլիցինի մնացորդ ներմուծելիս ազինիլօքսիպիրիդազինների թույլ արտահայտված աճախթանիչ հատկությունը կտրուկ աճում է;
 - բ) աճախթանիչ ակտիվության շեշտակի բարձրացմանը նպաստում է նաև քլորպիրիդազինի փոխարկումը իզոթիուրոնիումային աղի;
 - գ) ազինիլթիոպիրիդազինների կարբամոիլմեթիլթիո ածանցյալներն, ի տարբերություն համապատասխան ազինիլօքսիպիրիդազինների, ցուցաբերում են բավական բարձր աճախթանիչ ակտիվություն;
 - դ) ազինիլօքսիպիրիդազինների թույլ արտահայտված աճախթանիչ ազդեցությունն աճում է նաև դրա մոլեկուլ թիոպիրիդազինիլ խումբ ներմուծելիս:

Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում

1. Енгоян А.П., Гомкцян Т.А., Карапетян А.В. Конформационная изомерия 2-диалкиламино(морфолино)-4-карбэтоксиметиламино-6[3'-окси(этокси)пиридазонил-6']-окси-1,3,5-триазинов // Вестник РАУ. Серия физ-мат. и ест. наук, 2005, №1, с. 68-72.
2. Довлатян В.В., Гомкцян Т.А., Карапетян А.В., Енгоян А.П. Синтез и некоторые превращения производных оксипиридазона // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, № 3, с. 95-104.
3. Карапетян А.В., Гомкцян Т.А., Енгоян А.П. Синтез и некоторые превращения новых производных азинилоксипиридазонов // Вестник РАУ, сер. физ-мат. и ест. наук, 2007, №1, с.137-140.
4. Довлатян В.В., Гомкцян Т.А., Карапетян А.В., Енгоян А.П. Синтез и некоторые превращения хлорзамещенных азинилоксипиридазонов// Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, № 2, с. 264-272.
5. Карапетян А.В., Гомкцян Т.А., Енгоян А.П. Синтез производных азинилтиопиридазинов // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, № 3-4, с. 467-473.
6. Karapetyan A.V. Synthesis and conformational isomerization of triazinyl oxypyridazines having potential pesticide activity // International Conf. "Biotechnology and health"-2 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2008, 2008, p. 153-154.
7. Карапетян А.В., Шахбазян Л.В., Тирацуйан С.Г., Оганесян А.А. Синтез и пестицидная активность некоторых тиурониевых солей и сульфуронов пиридазина, 1,3,5-триазина и пиримидина // Вестник РАУ, сер. физ-мат. и ест. наук, 2009, №1, с.75-80.
8. Karapetyan A.V., Gomktsyan T.A. Plant growth regulatory activity of novel thiopyridazine derivatives // International Conf. "Biotechnology and health"-4 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2010, 2010, p. 82-86.
9. Karapetyan A.V., Gomktsyan T.A., Abrahamyan L.G. Synthesis of substituted acylhydrazino-[1,3,5]-triazines // 2nd International conference of organic chemistry "Advances in Heterocyclic Chemistry" Tbilisi, 2011, 2011, p. 194-195.
10. Karapetyan A.V., Gomktsyan T.A., Yengoyan A.P. Pyrazolylpyridazines // 2nd International conference of young scientists "Chemistry today 2012". Tbilisi, 2012, p. 70-71.
11. Тирацуйан С.Г., А.А. Оганесян, Карапетян А.В., Гомкцян Т.А., Енгоян А.П. Синтез и ростостимулирующая активность некоторых производных пиридазина // Вестник РАУ, сер. физ-мат. и ест. наук, 2012, №1, с. 84-91.
12. Карапетян А. В. Синтез некоторых производных пиразолилтиопиридазинов // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 2, с. 246-249.
13. Гомкцян Т.А., Карапетян А.В., Абрамян Л.Г., Енгоян А.П. Синтез 6-(2-замещенный ацилгидразино)-1,3,5-триазинов// Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 3, с.342-354.
14. Ա. Ենգոյան, Տ. Գոմկցյան, Ա. Կարապետյան, Ս. Հարությունյան. Բույսերի աճը խթանող ակտիվություն ունեցող 4-մերկապտասացետամիդա-6-(3-էթօքսիպիրիդազինիլմերկապտա)-1,3,5-տրիազինների ածանցյալներ. ՀՀ արտոնագիր № 2588A, 2012.
15. Ա. Ենգոյան, Տ. Գոմկցյան, Ա. Կարապետյան, Ս. Հարությունյան. Բույսերի աճը խթանող ակտիվություն ունեցող պիրիդազինիլիզոթիուրոնիումի բլորիդներ շարքի միացություններ. ՀՀ արտոնագիր № 2681A, 2012.
16. Ա. Ենգոյան, Տ. Գոմկցյան, Ա. Կարապետյան, Ս. Հարությունյան. Բույսերի նկատմամբ աճախանիչ հատկություններով օժտված 4-թիոպիրիդազինիլ-6-օքսիպիրիդազինիլտրիազիններ. ՀՀ արտոնագիր № 2703A, 2013.

КАРАПЕТЯН АРМЕН ВАРДАНОВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ПЕСТИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ
АЗИНИЛОКСИПИРИДАЗОНОВ И АЗИНИЛТИОПИРИДАЗИНОВ**

Резюме

Повышение урожайности сельскохозяйственных культур является одной из самых **актуальных проблем** современности, решение которой достигается широким применением минеральных удобрений и химических средств защиты растений. Однако нарушение технологий применения может привести к серьезным экологическим последствиям, связанным с загрязнением почвы, воды, а также их последующим накоплением в пищевых продуктах. Помимо этого, при длительном использовании пестицидов у вредных организмов вырабатывается резистентность по отношению к химическим веществам. Для устранения этих нежелательных последствий становится необходимым постоянное обновление химических средств защиты растений новыми соединениями, отвечающими современным экологическим требованиям. По этой причине разработка новых эффективных препаратов является одной из важнейших задач современной органической химии.

В ряду производных азинов (триазина и пиримидина) выявлено большое число физиологически активных соединений, которые нашли применение в медицине и сельском хозяйстве. Арсенал таких веществ, синтезированных на базе пиридазина, намного ограничен, однако за последние два-три десятилетия интерес к ним возрастает. Вместе с тем в литературе практически нет данных о соединениях, в молекулах которых одновременно присутствуют азиновый и пиридазиновый циклы, которые могут представлять практический интерес в плане поиска новых препаратов с потенциальной пестицидной и росторегулирующей активностью и по отношению к которым отсутствует резистентность вредителей сельскохозяйственных культур.

В связи с этим **целью диссертационной работы** являлась разработка доступных и эффективных методов синтеза новых, ранее неисследованных гетероциклических систем с сочетанием в молекулах азинового и пиридазинового колец, осуществление их функционализации, проведение биологического скрининга полученных соединений, выявление закономерностей между их структурой и физиологической активностью, отбор наиболее активных препаратов для последующих полевых испытаний.

В результате проведенных исследований разработан новый эффективный способ синтеза азинилоксипиридазонов взаимодействием четвер-

тичных аммониевых солей азинов с калиевыми солями оксипиридазона. Спектральными и химическими методами установлено, что в молекуле оксипиридазин-6-она замещение протекает за счет ОН-группы.

Осуществлен синтез N-замещенных азинилоксипиридазонов как взаимодействием четвертичных аммониевых солей азинов и калиевой соли N-замещенных оксипиридазонов, так и алкилированием азинилоксипиридазинов различными алкилирующими агентами. Установлено, что алкилирование N- или O-замещенных оксипиридазинов различными алкилгалогенидами в основном протекает по NH-группе, однако при реакции четвертичных аммониевых солей или дихлорпроизводных азинов с N-замещенными оксипиридазинами с высокими выходами получают продукты O-замещения оксипиридазина. Таким же способом в случае 3-замещенных пиридазинил-6-тиолов синтезированы S-замещенные производные азинов. Исследована конформационная стабильность синтезированных оксипиридазонов методом динамической ЯМР спектроскопии. Установлено, что при наличии во втором и четвертом положениях азинового цикла алкил(диалкил)аминных заместителей, соединения находятся в виде смеси стабильных конформеров, образующихся вследствие внутреннего заторможенного вращения вокруг экзоциклической связи C–N, что обусловлено взаимодействием электронной орбитали свободной электронной пары экзоциклического атома азота с *p*-орбиталями триазинового цикла.

На базе хлоразинилпиридазинов осуществлен синтез соответствующих изохинолиниевых солей и их последующее превращение в тиолы. Алкилированием последних получен большой ряд сульфанилзамещенных производных.

Впервые получен ряд производных пиразолилтиопиридазинов, а также новых гетероциклических систем с сочетанием в молекулах трех гетероциклов, связанных между собой через атомы кислорода или серы – оксипиридазонилтиопиридазинилазины и пиразолилтиопиридазинилазины.

Для повышения экономической рентабельности целевых синтезов применялись доступные и, по возможности, дешевые исходные продукты, проводилось варьирование условий протекания реакций для повышения их выходов, в ряде случаев изучалась возможность осуществления экологически безопасных методов синтеза в соответствии с требованиями “зеленой химии”.

В результате предварительного биологического скрининга установлено выраженное ростостимулирующее воздействие целого ряда синтезированных соединений на рост культур. Обнаружены некоторые закономерности связи между строением этих соединений и их активностью. Наиболее активные из них были подвергнуты более глубокому изучению и в настоящее время находятся на стадии полевых испытаний.

KARAPETYAN ARMEN VARDAN

SYNTHESIS OF POTENTIALLY PESTICIDAL ACTIVE DERIVATIVES IN THE SERIES OF AZINYLOXYPYRIDAZONES AND AZINYLTHTIOPYRIDAZINES

Summary

The increase of crops harvest is one of the most urgent challenges of our time, which is achieved by the widespread use of fertilizers and means of plant protection. However, the violation of technology use can lead to serious environmental consequences associated with the pollution of soil, water, and their subsequent accumulation in foodstuffs. In addition to this, at prolonged use of pesticides the harmful organisms develop a resistance to chemical substances. To eliminate these undesirable effects becomes necessary the permanent updating of new plant protection chemicals according environmental requirements. For this reason, the development of new effective preparations is one of the most important tasks of modern organic chemistry.

In the series of azines (triazine and pyrimidine) a large number of physiologically active compounds that have been used in medicine and agriculture is revealed. The arsenal of such substances, synthesized on the base of pyridazine, is considerably limited; however, in the recent two to three decades, interest in them is growing. At the same time in the literature practically there are no data about the compounds, in molecules of which are simultaneously present azine and pyridazine cycles, which can be of practical interest in the plan of the search for new preparations with the potential pesticidal and growth regulatory activity, and with respect to which there is no resistance of crop pests.

In connection with this the aim of the thesis was to develop accessible and efficient methods for the synthesis of new, previously unexplored heterocyclic systems with a combination in the molecules pyridazine and azine rings the realization of their functionalization, biological screening of the obtained compounds, the development of relationship between their structure and physiological activities, the selection of the most active preparations for further field trials.

As a result of these studies, a new efficient method for the synthesis of azinyloxy pyridazones by interaction of azines quaternary ammonium salts with potassium salts of oxy pyridazones is developed. By spectral and chemical methods it was established that in the oxy pyridazine-6-one molecule the substitution occurs through the OH group.

The synthesis of N-substituted azinyloxy pyridazones is realized both by interaction between azines quaternary ammonium salts and potassium salts of N-substituted oxy pyridazone and alkylation of azinyloxy pyridazones with various

alkylating agents. It is established that alkylation of N- or O-substituted oxypyridazines with various alkyl halides takes place mostly through NH group, but the reaction of azines quaternary ammonium salts or dichloro derivatives with N-substituted oxypyridazines with high yields afforded products of oxypyridazines O-substitution. In the same way in the case of 3-substituted pyridazinyl-6-thiols, azines S-substituted derivatives are synthesized. The conformational stability of synthesized oxypyridazines is investigated by dynamic NMR spectroscopy technique. Found that in the presence of alkyl(dialkyl)-amino substituents in the second and fourth positions of azine cycle, the compounds represent a mixture of stable conformers, resulting from hindered internal rotation around the exocyclic C–N bond, due to the interaction of the free electron pair orbital of exocyclic nitrogen atom with *p*-orbitals of triazine ring.

On the basis of chloroazinyloxy pyridazines the synthesis of corresponding isothiuronium salts and their subsequent transformation into thiols are carried out. By alkylation of the latter a large series of S-substituted derivatives is obtained.

For the first time a series of pyrazolythiopyridazines derivatives is obtained, as well as new heterocyclic systems with combination of three heterocycles in the molecules, linked via oxygen or sulfur atoms: oxypyridazonylthiopyridazinylazines and pyrazolythiopyridazinylazines.

To enhance the economic viability of target synthesis the available and, if possible, cheap starting materials were used, the varying of reaction conditions was carried out to improve their yields. In some cases, the feasibility of environmentally safe methods of synthesis in accordance with the requirements of "green chemistry" was explored.

At preliminary biological screening the expressed growth stimulant action of number of synthesized compounds on the growth of crops was established. Some patterns of relationship between the structure of these compounds and their activity were discovered. The most active ones were subjected to a deeper study and are currently at the stage of field trials.