

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ԱՆԻ ԱՐՇԱԿԻ

Ն,S,O-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂԵՐԿՈՒ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՀԱՄԱԴՐՈՒԹՅԱՄԲ ՉԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ԱՃԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ.ՕՕ.Օ3-«Օրգանական քիմիա» մասնագիտությունը ամբ
քիմիական գիտություններին թեկնածուի զիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսությունը

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

Ե Ր Ե Վ Ա Ն - 2017

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

ГРИГОРЯН АНИ АРШАКОВНА

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ С СОЧЕТАНИЕМ ДВУХ N,S,O-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 - "Органическая химия"

ЕРЕВАН – 2017

Ատենախոսությունը անթեման հաստատվել է 33 ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական դեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Փ.
Ենգոյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր Մ.Ս Սարգսյան
քիմ. գիտ. թեկնածու Ա.Լ.
Գյուլբուդաջյան

Առաջատար կազմակերպչություն՝

պետական համալսարան Երևանի

Ատենախոսությունը պաշտպանությունը կայանալու է 2017թ. սեպտեմբերի 29-ին, ժամը 15⁰⁰-ին 33 ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող 33 ԲՈՅ-ի քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատություն պող. 26):

Ատենախոսությունը կարելի է ծանոթանալ 33 ԳԱԱ ՕԴԲԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2017թ. օգոստոսի 29-ին :
Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ.
Գ.Մ.Մակարյան

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

Научный руководитель:

доктор хим. наук, профессор А.П. Енгоян

Официальные оппоненты:

доктор. хим. наук М.С Саргсян
кандидат хим. наук А.Л. Гюльбудагян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 29 сентября 2017 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-

технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА. Автореферат разослан 29 августа 2017 г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.х.н.

Г.М.Макарян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Երկրագնդի աճող բնակչությանը և նրան դամթերքով ապահովելու անհրաժեշտությունը ներկայումս ամենակարևոր խնդիրներինց մեկն է: Այդ պրոբլեմի լուծումն անմիջականորեն կապված է մշակաբույսերի բերքատվության բարձրացման հետ, ինչը հնարավոր է իրականացնել հանքային պարարտանյութերի և պեստիցիդների կիրառման հիման վրա: Վերջիններիս լայն օգտագործումը պայմանավորված է դրանց բարձր տևտեսակալարողյունավետությամբ: Սակայն պեստիցիդների ոչ խելամիտ օգտագործումը կարող է հանգեցնել լուրջ բնապահպանական հետևանքների՝ կապված հողի և ջրի աղտոտման, ինչպես նաև սննդամթերքի մեջ դրանց մնացորդների և քայքայման արգասիքների կուտակման հետ: Բացի այդ, պեստիցիդների երկարատև կիրառման ընթացքում վնասակար օրգանիզմները կայունություն են ձեռք բերում օգտագործվող պատրաստուկների նկատմամբ: Նշված անցանկալի երևույթներն անհրաժեշտ են դարձնում դրանց սիստեմատիկ համալրումը ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված և բնապահպանական պահանջներին բավարարող նոր պատրաստուկներով: Առավել կարևոր է պեստիցիդային ակտիվությունը օժտված օրգանական միացությունների հայտնաբերումը նոր համակարգերի ածանցյալների շարքերում, որոնց նկատմամբ վնասատուները դեռ ձեռք չեն բերել կայունություն: Այս խնդիրը բավական բարդ ու դժվարալուծ հիմնահարց է և պատահական չէ, որ այն դարձել է ժամանակակից սինթետիկ օրգանական քիմիայի կարևոր խնդիրներից մեկը:

N,S,O-3 էտերոատոմներ պարունակող հինգ- և վեցանդամանի հետերոցիկլերի ածանցյալների շարքերում հայտնի են բազմաթիվ

կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ, որոնք կիրառվում են ինչպես բժշկության, այնպես էլ գյուղատնտեսության մեջ: 1,3,4-թիադիազոլի, 1,3,4-օքսադիազոլի, պիրազոլի, պիրիմիդինի և 1,3,5-տրիազինի հիմքի վրա մշակվել և գյուղատնտեսության մեջ օգտագործվում են բույսերի պաշտպանության բազմաթիվ քիմիական միջոցներ: Բացի այդ, վերջին երկու-երեք տասնամյակներում նկատվում է հետաքրքրու-թյան զգալի աճ այդ հետերոցիկլերի ածանցյալների նկատմամբ: Միևնույն ժամանակ, գրականության մեջ սակավ են տվյալները պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությունը ունեցող օժտված այնպիսի միացությունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում պարունակում են միաժամանակ երկու կամ ավել նշված հետերոցիկլեր, մինչդեռ այդ նոր համակարգերում հնարավոր է հայտնաբերել պեստիցիդային ակտիվությունը օժտված նորարդյուն և ավետպատրաստուկներ:

Սշխատանքի նպատակը:

Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական նպատակն է եղել 1,3,4-թիադիազոլ -2,4-դիթիոնի հիման վրա մշակել պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությունը ունեցող օժտված N,O,S-հետերոատոմներ պարունակող հինգ-և վեցանդամանի (1,3,4-օքսադիազոլ, պիրազոլ, պիրիմիդին և 1,3,5-տրիազին) չկոնդենսված բիցիկլիկ և տրիցիկլիկ նոր համակարգերի ածանցյալների սինթեզի մատչելի եղանակներ, ուսումնասիրել դրանց փոխարկումները, պեստիցիդային և ածակարգավորիչ հատկությունները, ինչպես նաև կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի առանձնահատկությունները:

Գիտական նորոչյթը:

ՄՄԲ սպեկտրների տվյալների հիման վրա ապացուցվել է, որ ելային 3-արիլ -1,3,4-թիադիազոլի դին -2,5-դիթիոններին և 5-S-ալկիլ - տեղակալված 1,3,4-թիադիազոլ -2(3H)-թիոններին ալկիլումն ընթանում է ծծմբի առումի մոտ: Դրանց S-պենտան -2,4-դիոններին հետերոցիկլմամբ առաջանում են 3,5-դիմեթիլ -1H-պիրազոլ -4-իլ -թիո -1,3,4-թիադիազոլ -2(3H)-թիոնները և դրանց N-տեղակալված պիրազոլի ածանցյալները: Մշակվել են այդ շարքերի քաջախաթթվային էսթերների և համապատասխանացնող հիդրազիդների սինթեզի նոր եղանակներ: Վերջիններին փոխարկումները հանգեցրել են մի

շարք նորացրելի կ'աճանցյալներին, ինչպես նաև մոլեկուլներում ծծմբի ատոմի, մեթիլենթիոկամ օքսոմեթիլենթիոխմբերի միջոցով միացած 1,3,4-թիադիազոլիկ պիրազոլային կամ 1,3,5-օքսադիազոլային ցիկլերի համադրությամբ չկոնդենսված բիցիկլիկ համակարգերի ածանցյալներին առաջացմանը:

Հաստատվել է, որ և 3-արիլ-, և 5-S-ալկիլ տեղակալված 1,3,4-թիադիազոլ-ներին ացետոհիդրազիդները պետան-2,4-դիոնի հետ փոխազդելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման, իսկ ացետոքացախաթթվի էսթերի հետգոյացնում են ացիկլիկ ածանցյալներ:

Ապացուցվել է, որ նույն ացետոհիդրազիդներին ոչ սիմետրիկ ազին-2,4-դիքլորպիրիմիդինի ռեակցիան ընթանում է 4-դիդրքիլոքլորի ատոմի հաշվին: Ազինային օղակի մյուս քլորի ատոմի հաշվին իրականացված փոխարկումները բերել են տարբեր ացիկլիկ ածանցյալներին առաջացման, իսկ դրանցից 2-հիդրազինիլ ազինի հետերոցիկլման արդյունքում սինթեզվել են մոլեկուլում երեք հետերոցիկլեր պարունակող չկոնդենսված համակարգեր: Մշակվել են ազիններին և 1,3,4-օքսադիազոլի համադրությամբ չկոնդենսված բի-և տրիցիկլիկ համակարգերի սինթեզի եղանակներ՝ ելնելով քլորտեղակալված ազիններին, ստացված համապատասխան թիոլներին: Հայտնաբերվել են սինթեզված միացություններին կառուցվածքի և ածախթանի չակտիվություն միջև եղած կապի առանձնահատկությունները:

Գործնական նշանակությունը: 1,3,4-թիադիազոլ-2(3H)-թիոններին և դրանց 5-S-ալկիլ տեղակալված ածանցյալներին հիման վրա մշակվել են դրանց նոր, նախկինում չուսումնասիրված ացիկլիկ, ինչպես նաև երկու կամ երեք հետերոցիկլերի համադրությամբ չկոնդենսված համակարգերի ածանցյալներին բարձր ելքերով ընթացող նպատակային սինթեզի մատչելի եղանակներ: Լաբորատոր վեգետացիոն ուսումնասիրությունների ընթացքում սինթեզված միացություններին շարքերում հայտնաբերվել են աճակարգավորիչ ակտիվությունամբ օժտված բազմաթիվ նոր պատրաստուկներ: Վերջիններին առանձնացվել են 80%-ից ավել աճախթանիչ ակտիվություն ունեցող արբերած 22 միացություններ՝ դրանցից

ը ն տր վ ա ծ ամ ե ն ա ար դ յ ու ն ա վ ե տ
պատրաստուկներին դաշտային փորձարկումներին
հետագա իրականացման նպատակով: Սինթեզված
համակարգերը ոչ միայն հեռանկարային են նոր
ածխթանիչ ակտիվություն ունեցող միացու-
թյուններին հայտնաբերման ուղղությամբ, այլ
նաև գործնականում կարող են հիմք
հանդիսանալ նոր կենսաբանորեն ակտիվ
միացություններին ստացման համար:

Յրատարակությունները: Ատենախոսակա-
նաշխատանքի հիմնական բովանդակությու-
նն արտացոլված է 7 գիտական հոդվածներում և 5
միջազգային գիտաժողովներին զեկուլյացներում:

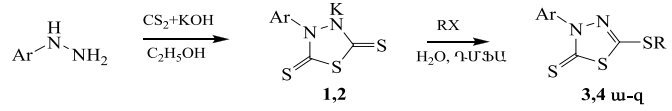
Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսակա-
նաշխատանքի հիմնական դրույթները
ներկայացվել են հետևյալ 5 միջազգային
գիտաժողովներում. III Международная конференция "Новые направления в
химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013г.); III International conference on
organic chemistry "Organic synthesis-driving force of life development" (Tbilisi, 2014); III
Всероссийская научная конференция (с международным участием) "Успехи синтеза и
комплексобразования" (Москва, 2014 г.); International congress on heterocyclic chemistry
"KOST-2015" (Moscow, 2015); V International conference of young scientists "Chemistry today-
2016" (Tbilisi, 2016).


Ատենախոսակա ն աշխատանքի կառուցվածքը:
Ատենախոսակա ն աշխատանքը շարադրված է
համակարգչային շարվածքի 127 էջի վրա և
կազմված է ներածությու-
նից, գրական
ակնարկից, արդյունքներին քննարկումից, փորձ-
նական մասից, եզրակացությու-
ն ու ն ն եր ի զ, օ գ տ ա գ ո ժ վ ա ծ գ ր ա կ ա ն ու թ յ ա ն ց ա ն կ ի զ (305 հ ո ղ ու մ)
և պարունակում է 7աղյուցակ:

Ա Շ Խ Ա Տ Ա Ն Ք Ի Յ Ի Մ Ն Ա Վ Ա Ն Բ Ո Վ Ա Ն Դ Ա Կ ՈՒ Թ Յ ՈՒ Ն Ը

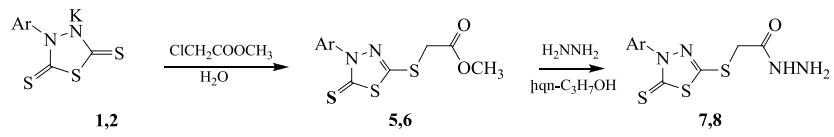
Որպես հիմնականելանյութ օգտագործվել են
1,2 3-N-արիլ -1,3,4-թիադիազոլ -2,5-դիթիոններին
կալիումական աղերը, որոնք ստացվել են 3-N-
արիլ հիդրազիններին, ծծմբածխածնի և ալկալո-
լի խազդմամբ սպիրտային միջավայրում 8-10 ժ
եռացնելիս: Ստացված աղերը մեղմ
պայմաններում փոխազդում են ալկիլ հալոգե-
նիդներին հետ, առաջացնելով համապատասխան **3,4ա-**
գ ալկիլածանցյալներ: Ստացված արգասիքներին
կառուցվածքն ապացուցվել է ՄՄՌ սպեկտրներին
տվյալներին հիման վրա: **3,4ա-գ** միացություններին
ՄՄՌ ¹³C սպեկտրներում դիտվում է միայն
մեկական ազդանշան 184.43-185.37 մ.բ. տիրույթում,

որը համապատասխանում է մեկ C=S կրկնակի կապի ածխածնի ատոմին: ՄՄՌ-ի սպեկտրներում ներմուծվող տեղակալիչների շրջանի ատոմների կլանումների քիմիական շեղումները համապատասխանում են ծծմբի ատոմին միացած ալկիլային խմբերին: Այս փաստերն հաստատում են, որ ալկիլումներն թափել է ծծմբի ատոմի մոտ:



R = CH₃ (ա); CH₂CONH₂ (բ); CH₂CONHPh (գ); CH(CH₃)CONHC₆H₄Cl (դ);
 CH₂COOH (ե);  (զ). Ar = Ph (1,3); PhCH₂ (2,4), X = Cl, SO₂(CH₃)₂.

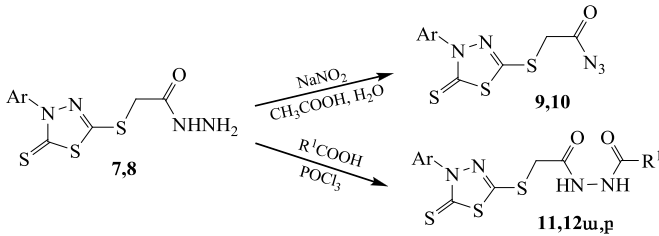
Բազմաթիվ փորձերի արդյունքում հաստատվել է, որ 1,2 թիոնների ռեակցիան քլորքացախաթթվի մեթիլ էսթերի հետ բացառապես ընթանում է շրային միջավայրում նատրիումի հիդրօքսիդի էկվիմոլային և տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ: Տույց է տրվել, որ ստացված 5,6 էսթերների հիդրազինոլիզն ընթանում է միայն իզոպրոպիլ սպիրտի միջավայրում հիդրազին հիդրատի էկվիմոլային քանակների ազդեցությամբ, որի արդյունքում գոյանում են համապատասխան 7,8 հիդրազինները:



Ar = C₆H₅ (1,5,7); C₆H₅CH₂ (2,6,8).

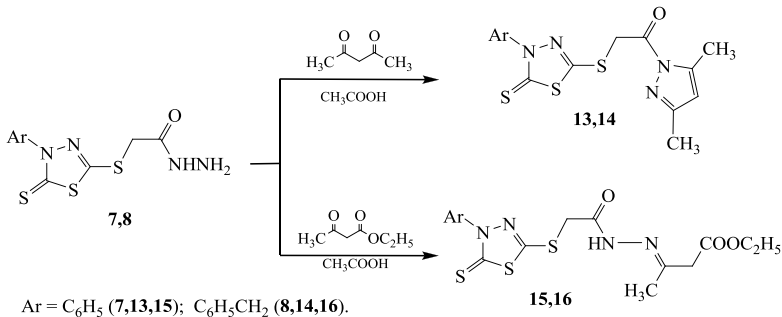
S-S տեղակալված ածանցյալների շարքն ընդլայնելու նպատակով իրականացվել են 7,8 հիդրազինների որոշ փոխարկումներ: Այդ միացությունները փոխազդելով նատրիումի նիտրիտի հետ շրային միջավայրում, քացախաթթվի ներկայությամբ, առաջացնում են համապատասխան 9,10 ազիդներ, իսկ բենզոական թթվի և քլորքացախաթթվի հետ սենյակային

ջեղմաստիճանում POCl_3 -ի միջավայրում 20-22 $^\circ\text{C}$ թողնելիս քարձրել քերով ստացվում են **11,12ա,բ** ացիլաճանցյալները:



$R^1 = \text{Ph}$ (ա); CH_2Cl (բ). $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**7,9,11**); $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**8,10,12**).

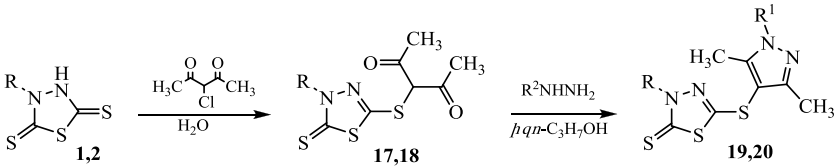
Իրականացվել է **7,8** հիդրազիդների փոխազդեցությունն ացետիլացետոնի և ացետոքացախաթթվի էթիլ էսթերի հետ: Յատատվել է, որ ացետիլացետոնի հետ ռեակցիան ընթանում է հետտրոցիկլմամբ, որի արդյունքում առաջանում են համապատասխան **13,14** 1-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)-2-(4-(արիլ-5-թիօքսոն-4,5-դիհիդրո-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)էթան-1-ոլները: Յետտրոցիկլումը քարձրել քերով ընթանում է սառցային քացախաթթվի միջավայրում, **12-14** $^\circ\text{C}$ ընթացքում սենյակային ջեղմաստիճանում: Ի տարբերություն դրա, նույն պայմաններում հիդրազիդների ռեակցիան ացետոքացախաթթվի էսթերի հետ հանգեցնում է **15,16** ացիկլիկ արգասիքների՝ 3-(2-((4-արիլ-5-թիօքսոն-4,5-դիհիդրո-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)ացետիլ)հիդրազոնոլ-իլ)արագաթթվի էթիլ էսթերների առաջացմանը:




$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**7,13,15**); $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**8,14,16**).

Յետաքրքրությունն են առաջացնում **13,14** պիրազոլիլ թիադիազոլ էթանոլների աճանց-

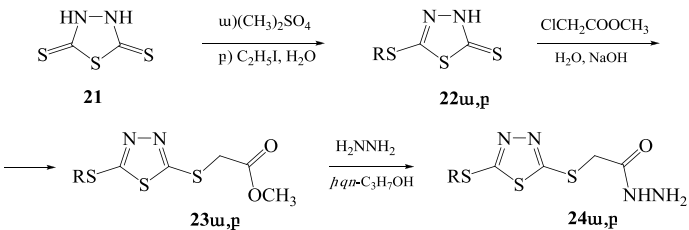
յալ ների նման միացու թյ ու ն ները, որոնց մոլեկուլ ներում պիրազոլային օղակը միացած կլինի թիադիազոլային ցիկլին անմիջապես ծծմբի ատոմի միջոցով: Այդ նպատակով նախ` էլ-ային **1,2** դիթիոն ների և քլորացետիլացետոնի փոխազդմամբ սինթեզվել են համապատասխան **17,18** S-պենտան-2,4-դիոն ները, որոնց հետեորոցիկլիմամբ հիդրազինի կամ տեղակալված հիդրազին ների հետ ստացվել են նպատակային N-տեղակալված **19,20ա-ե** 5-((3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-4-իլ)թիո)-1,3,4-թիադիազոլ ները:



R = C₆H₅ (**1,17,19**); CH₂C₆H₅ (**2,18,20**).

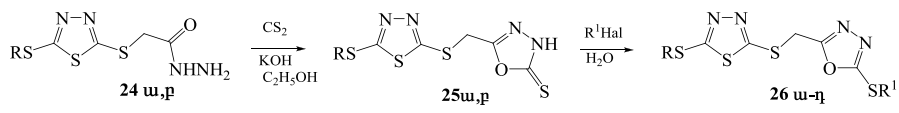
R¹ = H (**ա**); CH₃ (**բ**); C₆H₅ (**գ**); *ω*-CH₃-C₆H₄-SO₂ (**դ**); H₂N- (**ե**).

Ստացված միացու թյ ու ն ների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվությունը միջնետղած կապի ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզվել են **22ա,բ** S-ակիլ տեղակալված 1,3,4-թիադիազոլի ածանցյալ ները: Թիոն ների փոխազդեցությունը քլորքացախաթթվի մեթիլ էսթերի հետ և ստացված արգասիքների հիդրազինոլիզը նույն պեսընթանում է բացառապես վերը նկարագրված մեր կողմից մշակված եղանակով, որի արդյունքում առաջանում են **23ա,բ** էսթերները և համապատասխան **24ա,բ** հիդրազինները:



R=CH₃ (**22ա-24ա**); R=C₂H₅ (**22բ-24բ**).

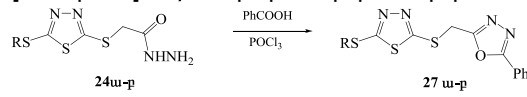
Սինթեզված **24ա,բ** հիդրազիդները ենթարկվել են հետերոցիկլման ածխածնի դիսուլֆիդի և KOH-ի ներկայությամբ՝ հիդրազիդ : KOH : CS₂-1:1:2 մոլային հարաբերությամբ բացարձակ էթանոլի միջավայրում, որի արդյունքում առաջացել են **25ա,բ** 5-((5-ալկիլթիո)-1,3,4-օքսադիազոլ-2(3H)-թիո)մեթիլ-1,3,4-օքսադիազոլ-2(3H)-թիոնները : Վերջիններս ալկալիների փոխազդման արդյունքում ստացված ադերը տարբերալկիլող ազենտերի հետ առաջացնում են համապատասխան **26ա-դ** ալկիլթիո-1,3,4-օքսադիազոլային ածանցյալներ :



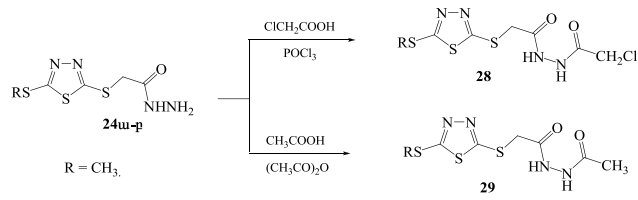
R=CH₃ (25ա,26ա,26գ); C₂H₅ (25բ,26բ,26դ); R¹=CH₃ (26ա,26բ); CH₂CONH₂ (26գ,26դ).

26ա-դ.

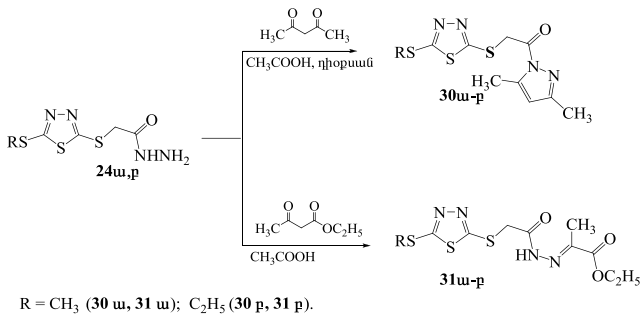
Ալկիլթիո ածանցյալների տառևտոմերային կառուցվածքն, ինչպեսև 1,3,4-թիադիազոլների դեպքում, հաստատվել է ՄՄԲ սպեկտրների տվյալների հիման վրա: Ուսումնասիրվել է **24ա,բ** հիդրազիդների փոխազդեցությունը տարբեր կարբոնաթթուների հետ: Բենզոականթթվի հետ եռեակցիանը նթանում է POCl₃-ի միջավայրում, և արդյունքում առաջանում են 5-ֆենիլտեղակալված 1,3,4-օքսադիազոլային օղակ պարունակող **27ա,բ** միացությունները: Հակառակ դրան, նույն հիդրազիդների եռեակցիան քլորթթթվի և քացախթթվի հետ հանգեցնում է ացիկլիկ կառուցվածքով **28,29** արգասիքների:



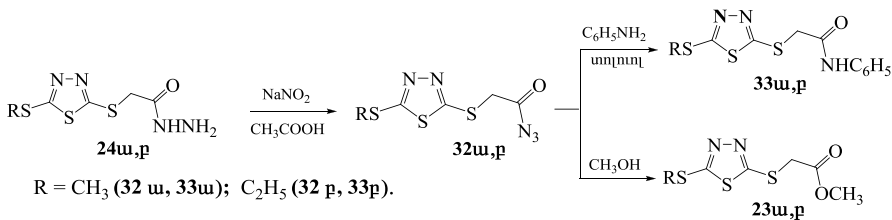
R = CH₃ (27ա); C₂H₅ (27բ).



Իրականացվել է նույն **24ա,բ** հիդրոպոզիոնների փոխազդեցությունը դիկարբոնիլային միացությունների հետ: Պարզվել է, որ նշված միացությունների ռեակցիան ացետիլացետոնի հետ ընթանում է հետերոցիկլմամբ, որի արդյունքում առաջանում են **30ա,բ** 1-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)-2-((5-(ալկիլթիո)1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)էթան-1-ոններ: Այն ընթանում է դիօքսանում 60-70 °C-ում 5-6 ժ տաքացնելիս: Նույն արգասիքը ստացվել է նաև սենյակային ջերմաստիճանում սառցային քացախաթթվի միջավայրում 12-14 ժ թողնելիս: Սակայն ացետոքացախաթթվի էսթերի հետ փոխազդելիս հիդրոպոզիոները չեն ենթարկվում հետերոցիկլման, այլ ստացվում են կոնդենսման **31ա,բ** ացիկլիկ արգասիքներ:

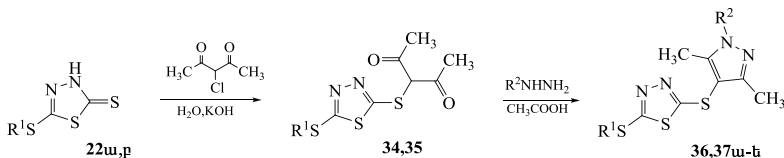


s-S էդակալված ածանցյալների շարքն ընդլայնելու նպատակով նախ **24ա,բ** ացետոհիդրոպոզիոնից և նատրիումի նիտրիտից քացախաթթվի ներկայությամբ սինթեզվել են **32ա,բ** ազիդները: Վերջինների փոխազդեցությունը մեթանոլի և ալիլի նի հետ ընթանում է անոմալ և, ըստ Կոլբրիոսի սպասվող միզանյութի և ուրետանի ածանցյալների փոխարեն, առաջանում են **33ա,բ** ալիլիդներ կամ էլ ային **23ա,բ** էսթերներ:



33w,p Անիլիդի ներքին ստացվում է նաև ելային 5-(ալկիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2(3H)-թիոնի ներքին և 2-թլոր-N-ֆենիլացետամիդի անմիջական փոխազդմամբ:

22w,p 5-(Ալկիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2(3H)-թիոնի հիման վրա իրականացվել են նպատակային սինթեզներ երկու հետերոցիկլերի համադրությամբ միացությունների ստացման նպատակով, որոնցում այդցիկլերը միացած են ծծմբի ատոմի միջոցով: Նախ՝ ելային թիոնների թլորացետիլացետոնի հետ փոխազդելիս առաջացնում են **34,35** S-պետան-2,4-դիոններ, որոնց հետերոցիկլում մտարբեր տեղակալված հիդրազինների փոխարինում է **36,37w-ե** N-տեղակալված պիրազոլիլթիոթիադիազոլների գոյացմանը:

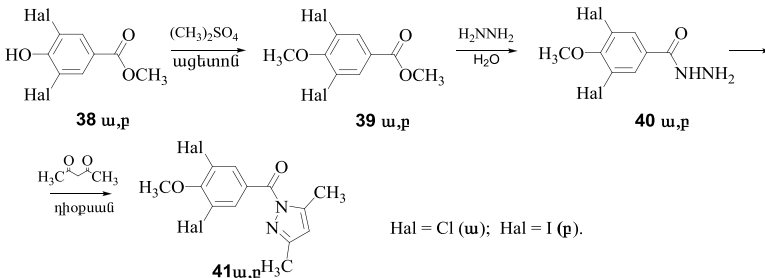


R¹ = CH₃ (**22,34,36**); R¹ = C₂H₅ (**22,35,37**).

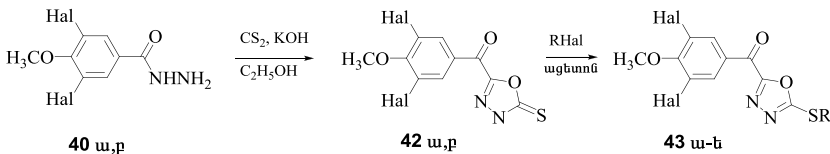
R² = H (**w**); CH₃ (**p**); C₆H₅ (**q**); *o*-CH₃-C₆H₄-SO₂ (**n**); H₂N- (**t**).

Վերը բերված միջարք սինթեզների արդյունքում ստացված միացություններում պիրազոլային կամ 1,3,4-օքսադիազոլային ցիկլերը միացած են 1,3,4-թիադիազոլային օղակին ծծմբի ատոմի, մեթիլթիո-կամ կարբոնմեթիլթիո-խմբերի միջոցով: Նյութերի կառուցվածքի նորանց կենսաբանական հատկությունները միջնադարյան սուլմասիբելու համար հետաքրքիր էր 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլը փոխարինել բենզոլային օղակով: Որպես սելանյութ օգտագործվել են **38w,p** 3,5-դիհիմադոնները:

տեղակալված 4-հիդրօքսիբենզոնակալ թթվի մեթիլ էսթերները: Դրանց **39ա,բ** մեթիլացված արգասիքները հիդրազի հիդրատի ջրային լուծույթով փոխարկվեցին համապատասխան **40ա,բ** հիդրազիդներին: Վերջիններս ացետիլացետոնի հետ դիօքսանոլմամաջացնում են **41ա,բ** (3,5-դիհալոգեն-4-մեթօքսիֆենիլ)(3,5-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրո-1H-պիրազոլ-1-իլ)մեթանոններ:



40ա,բ հիդրազիդներին, ծծմբածխածնի և կալիումի հիդրօքսիդի խառնուրդը բացարձակ էթանոլում եռացնելիս գոյանում են **42ա,բ** (3,5-դիհալոգեն-4-մեթօքսիֆենիլ)(5-թիօքսո-4,5-դիհիդրո-1,3,4-օքսադիազոլ-2-իլ) մեթանոններ: Ցուլյցետրվել, որ նշված ռեակցիանը թանոլմեռնադեմոնստրի: 1:1:2 մոլային հարաբերության դեպքում մինչև H₂S-ի անջատման ավարտը: Ստացված օքսադիազոլները հիմքերի հետ առաջացնում են աղեր, որոնց ակտիվումն հանգեցնում է համապատասխան **43ա,բ** ակտիվ տեղակալված ածանցյալներին:

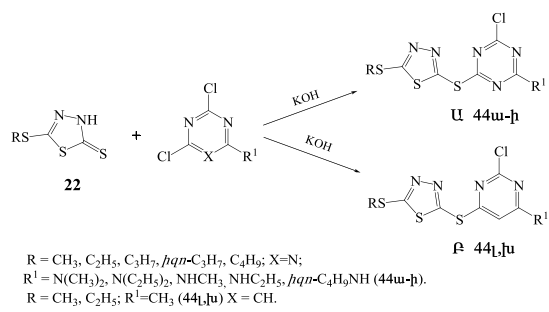


Hal = Cl (**43ա-դ**); R = CH₃ (**ա**); CH₂CONH₂ (**բ**); CH₂COOCH₃ (**գ**); 4-Cl-C₆H₄CH₂ (**դ**); Hal = I (**43ե**); R = CH₂COOCH₃.

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլի փոխարինումը բենզոլային օղակով բերում է ածախթանիչ ակտիվության նվազմանը: Այդ պատճառով հետագա աշխատանքներն իրականացվել են

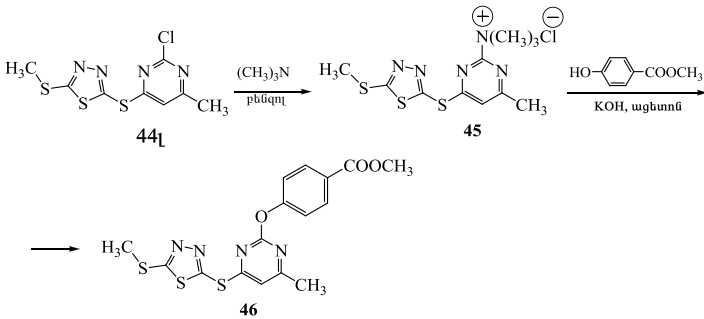
մ ո լ ե կ ու լ լ ն երի կ ազ մ ու մ \$ ա ր մ ա կ ո \$ ո ր ա զ ի ն ն ե ր (պիրիմիդին, 1,3,5-տրիազին) ներմուծելու ուղղությամբ՝ ազինիլթիո-1,3,4-թիադիազոլ ների շարքի նորածանցյալ ների ստացման համար: Այդ նպատակով 5-ալկիլթիո-3H-1,3,4-թիադիազոլ -2-թիոնը փոխազդեցության մեջ է դրվել 2,4-դիքլոր-ազին ների հետ, որի արդյունքում առաջացել են միացություններ, որոնցում ազինային ցիկլը միացած է թիադիազոլի օղակի հետ ծծմբի ատոմի միջոցով:

Տրիազինային օղակում քլորի ատոմները սիմետրիկ են դասավորված և դրանցից յուրաքանչյուրի տեղակալումը բերում է նույն արգասիքի: Սակայն պիրիմիդինի դեպքում քլորի ատոմները քիմիապես համարժեք չեն և տեղակալումը կարող է ընթանալ ինչպես ցիկլի երկրորդ, այնպես էլ չորրորդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին: Ելնելով ՄՄՌ¹³C սպեկտրներում տեղակալիչ ների կողմից պիրիմիդինի ածխածնի ատոմների քիմիական շեղումների տվյալները հիման վրա ապացուցվել է, որ ռեակցիայի արդյունքում ստացվում է 2-((2-քլոր-6-մեթիլպիրիմիդին-4-իլ)թիո)-5-(մեթիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլը (**44Բ** ձևը):

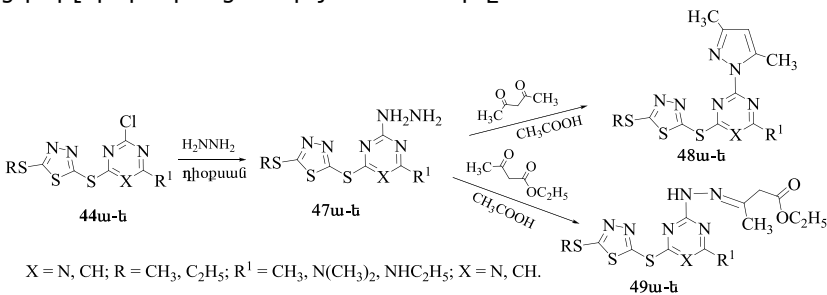


Պիրիմիդինի 2-րդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին տեղակալման ռեակցիայի ընթացքը հեշտացնելու և արգասիքի ելքը առավելագույնս բարձրացնելու համար **44լ** միացությունը նախ փոխազդեցության մեջ է դրվել տրիմեթիլամինի հետ: Ստացված **45** (6-մեթիլ-4-((5-(մեթիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)պիրիմիդին-2-իլ)տրիմեթիլամոնիումի քլորիդում տրիմեթիլամոնիումային խումբը շատավելի մեղմ պայմաններում տեղակալվում է արիլ օքսի

խմբով, որի արդյունքում առաջանում է համապատասխան **46O**-արիլ ածանցյալը:



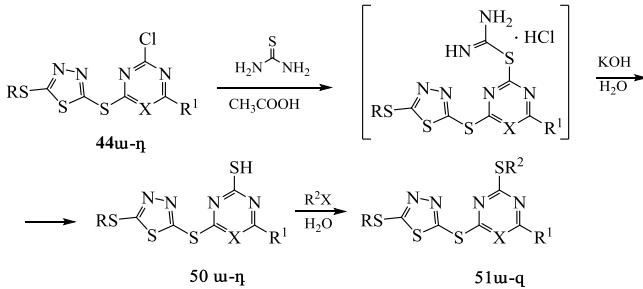
Ազինային օղակի մեջ երրորդ հետերոցիկլը ներմուծելու նպատակով **44I** քլորածանցյալները փոխադրեցուծյան մեջ են դրվել հիդրազինի հետ: Ստացված **47** միացուցյունները պետան -2,4-դիոնի հետ ռեակցելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման, որի արդյունքում առաջանում են մուլեկուլում երեք տարբեր ֆարմակոֆորցիկլեր պարունակող **48u-ե** միացուցյունները: Դրան հակառակ, նույն հիդրազինի հետ փոխադրելով պետեոքացախաթթվի էսթերի հետ հետերոցիկլման չեն ենթարկվում, այլ գոյանում են **49u-ե** ացիկլիկ միացուցյունները:



X = N, CH; R = CH₃, C₂H₅; R¹ = CH₃, N(CH₃)₂, NHC₂H₅; X = N, CH.

Թրոալկիլ տեղակալիչով ազիններիցիկլեր սինթեզելու նպատակով նախիրականացվել է **44u-ե** քլորազինային միացուցյունների ռեակցիան թիոմիզանյութի հետ աղաթթվի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ: Այնուհետև, գոյացած միջանկյալ թիոնոլոնիումային աղերը

ն ե ա կ ց ի ո ն խ ա մ ն ու լ ը դ ու մ ե ն թ ա ր կ վ ե լ ե ն
 ք ա յ ք ա յ մ ա ն կ ա լ ի ու մ ի հ ի դ ր օ ք ս ի դ ո վ , ո թ ի
 ար դ յ ու ն ք ու մ ս տ ա ց վ ե լ ե ն ն ա պ ա տ ա կ ա յ ի ն **50ա-դ**
 թ ի ո ա ծ ա ն ց յ ա լ ն ե ր ը : Վ ե ր ջ ի ն ն ե ր ի ա լ կ ի լ մ ա մ ք
 գ ո յ ա ն ու մ ե ն հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն **51ա-զ**
 ա լ կ ի լ թ ի ո ա զ ի ն ա յ ի ն ա ծ ա ն ց յ ա լ ն ե ր ը :



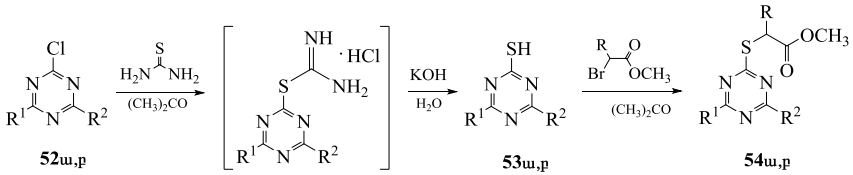
X = N; R = CH₃, C₂H₅; R¹ = N(CH₃)₂; X = CH; R = CH₃, C₂H₅; R¹ = CH₃;
 R² = CH₃; CH₂CONH₂.

Վ ե ր ը 2 ա ր ա դ ր վ ա ծ ս ի ն թ ե զ ն ե ր ու մ
 ն ա պ ա տ ա կ ա յ ի ն ար գ ա ս ի ք ն ե ր ն ս տ ա ց վ ե լ ե ն ե լ ա յ ի ն
 հ ի ն գ ա ն դ ա մ ա ն ի հ ե տ ե ր ո ց ի կ լ ի
 \$ ու ն կ ց ի ո ն ա լ ա ց մ ա ն և հ ե տ ա գ ա հ ե տ ե ր ո -ց ի կ լ մ ա ն
 մ ի ջ ո ց ո վ : Ե ր կ ու և ե ր ե ք \$ ար մ ա կ ո \$ ո թ հ ե տ ե ր ո -
 ց ի կ լ ե ր ի ց կ ա զ մ վ ա ծ հ ա մ ա կ ար գ ե ր կ ար ե լ ի Է
 ս ի ն թ ե զ ե լ ե լ ն ե լ ո վ ք լ ո թ տ ե դ ա կ ա լ վ ա ծ ա զ ի ն -
 ն ե ր ի ց :

Յ ա յ տ ն ի Է , ո թ 4,6-ք ի ս -ա լ կ ի լ (դ ի ա լ կ ի լ)ա մ ի ն ա -1,3,5-
 տ թ ի ա զ ի ն ա յ ի ն \$ ր ա գ մ ե ն տ ը
 գ յ ու լ ա տ ն տ ե ս ու թ յ ա ն մ ե ջ կ ի ր ա մ վ ո դ ք ա գ մ ա թ ի վ
 հ ե ր ք ի ց ի դ ն ե ր ի և ա ճ ա կ ար գ ա վ ո թ ի չ ն ե ր ի
 մ ո լ ե կ ու լ ն ե ր ի ք ա դ ա դ թ ի չ մ ա ս ն Է կ ա գ մ ու մ : Ա յ դ
 պ ա տ ճ ա մ ո վ ո թ պ ե ս ե լ ա ն յ ու թ օ գ ա տ գ ո թ ծ վ ե լ Է

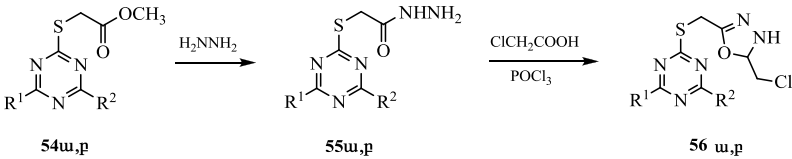
52ա,բ 2-ք լ ո թ -4,6-ա լ կ ի լ (դ ի ա լ կ ի լ)ա մ ի ն ա -1,3,5-տ թ ի -
 ա զ ի ն ն ե ր ը , ո թ ո ն ք վ ե ր ա ծ վ ե լ Է **53ա,բ** 2-թ ի ո լ ն ե ր ի
 մ ի ջ ա ն կ յ ա լ թ ի ո ու թ ո ն ի ու մ ա յ ի ն ա դ ե թ ի և դ թ ա ն ց
 հ ե տ ա գ ա ք ա յ ք ա յ մ ա մ ք , ը ս տ վ ե ր ը ք ե ր վ ա ծ ե դ ա -
 ն ա կ ի : Վ ե ր ջ ի ն ն ե ր ը ա լ կ ի լ վ ե լ ե ն

բ թ ո մ ք ա ց ա խ ա թ թ վ ի կ ա մ ք թ ո մ պ թ ո պ ի ո ն ա թ թ վ ի մ ե -
 թ ի լ Է ս թ ե թ ն ե ր ո վ ա մ ա ջ ա ց ն ե լ ո վ հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն
54ա,բ 2-(4,6-ա լ կ ի լ (դ ի ա լ կ ի լ)ա մ ի ն ա -[1,3,5]տ թ ի ա զ ի ն -2-ի լ -
 թ ի ո)ք ա ց ա խ ա թ թ վ ի կ ա մ պ թ ո պ ի ո ն ա թ թ վ ի մ ե թ ի լ
 Է ս թ ե թ ն ե ր :



R = H, CH₃; R¹ և R² = ակլիլամինա, դիակլիլամինա.

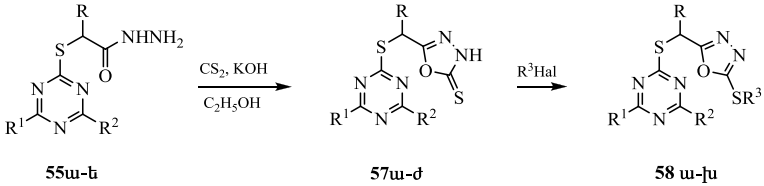
Սի ն թ ե գ վ ա ծ **54w,p** է ս թ եր ն եր ը հ ի դր ազ ի ն ի հ ե տ փոխազդեցիկ գոյացնում են համապատասխանաբար **55w,p** քացախաթթվի և պրոպիոնաթթվի հիդրազիդներ: Վերջինները ենթարկվել են հետերոցիկլման քլորքացախաթթվով POCl₃-ի ներկայությամբ, որը հանգեցրել է **56w,p** 2-(1-(5-քլորմեթիլ-4,5-դիհիդրո-1,3,4-օքսադիազոլ-2-իլ)էթիլթիո)-4,6-բիս-ալկիլ (դիալկիլ)ամինա-[1,3,5]-տրիազինների առաջացմանը:



R¹ = R² = N(CH₃)₂ (**56w**); R¹ = (CH₃)₂N, R² = մոնֆոլին (**56p**).

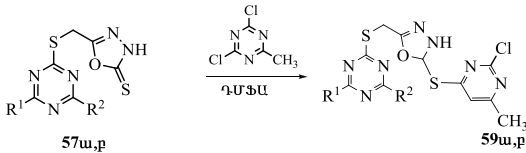
Միացույթներն են մոլեկուլներում 1,3,4-օքսադիազոլիլ-2-թիօքսոխումբ ներմուծելու նպատակով **55w,p** հիդրազիդները փոխազդեցության մեջ են դրվել ծծմբածխածնի և կալիումի հիդրօքսիդի հետ քացարձակ էթանոլի միջավայրում 5-6 ժ տաքացնելու պայմաններում: Բազմաթիվ փորձերը ցույց տվեցին, որ այս ռեակցիան ամենաբարձր ելքով ընթանում է այն դեպքում, երբ փոխազդող ռեագենտները (հիդրազիդ : KOH : CS₂) վերցվում են 1:1:2 մոլային հարաբերությամբ: Ստացված թիոլները հեշտույթամբ ալկիլվում են՝ առաջացնելով համապատասխան **58ա-խ** ալկիլթիոածանցյալները: **57ա-ժ** թիոլների և դրանց ալկիլված արգասիքների **58ա-խ** տոմսերային կառուցվածքը, ինչպես և վերը քննարկված դեպքերում,

Ն ո լ յ ն պ ե ս կ ա տ ա ր վ ե լ է Մ Մ Ռ ^{13C} ս պ ե կ տ ր ն ե ր ի ս վ յ ա լ ն ե ր ի հ ի մ ա ն վ ր ա :



R = H, CH₃; R¹ և R² = N(CH₃)₂, CH₃NH, C₂H₅NH, *hqn*-C₃H₇NH; *hqn*-C₄H₉NH; O(CH₂CH₂)₂N;
R³ = CH₃; CH₂CONH; CH₂COOCH₃; CH₂C₆H₄Cl.

Մ ո լ ե կ ո լ լ ի կ ա զ մ ի մ ե ջ և ս մ ե կ \$ ա ր մ ա կ ո \$ ո ր ա զ ի ն ա յ ի ն ց ի կ լ ն ե ր մ ո լ ծ ե լ ո լ ն պ ա տ ա կ ո վ **57w,բ** թ ի ո ն ն ե ր ը փ ո խ ա զ դ ե ց ո լ թ յ ա ն մ ե ջ ե ն դ ր վ ե լ 2,4-դ ի ք լ ո ր -6-մ ե թ ի լ պ ի ր ի մ ի դ ի ն ի հ ե տ, ո ր ի ա ր դ յ ո լ ն ք ո լ մ ս տ ա ց վ ե լ ե ն ե ր ե ք չ կ ո ն դ ե ն ս վ ա ծ հ ե տ ե ր ո ց ի կ լ ե ր ի ց կ ա զ մ վ ա ծ **59w,բ** 2-(2-ք լ ո ր -6-մ ե թ ի լ պ ի ր ի մ ի դ ի ն -4-ի լ)թ ի ո ա ծ ա ն ց յ ա լ ն ե ր ը :



R¹ = R² = N(CH₃)₂ (**59w**); R¹ = R² = N(CH₂CH₂)₂O (**59բ**) .

Ս Ի Ն Թ Ե 2 Կ Ա Ե Մ Ի Ա Ց Ո Ի Թ Յ Ո Ի Ն Ն Ե Ր Ի Կ Ե Ն Ս Ա Բ Ա Ն Ա Կ Ա Ն Ա Կ Տ Ի Կ Ո Ի Թ Յ Ո Ի Ն Ը

Ո Բ ս ո լ մ ն ա ս ի ր վ ե լ է ն ս ի ն թ ե զ վ ա ծ ք ո լ ո ր մ ի ա ց ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր ի հ ե ր ք ի ց ի դ ա յ ի ն, \$ ո լ ն -գ ի ց ի դ ա յ ի ն և ա ճ ա խ թ ա ն ի չ հ ա տ կ ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր ը : Մ ո լ ա խ ո տ ե ր ի ա ճ ի, ի ն չ պ ե ս ն ա ն ս ն կ ա մ ա ր մ ի ն ն ե ր ի վ ր ա ո ր ո շ ա կ ի ճ ն շ ո ղ ա զ դ ե ց ո լ թ յ ո լ ն չ ի ա ր ձ ա ն ա զ ր վ ե լ : Մ ի ն ն ո լ յ ն ժ ա մ ա ն ա կ ս ի ն թ ե զ վ ա ծ մ ի ա ց ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր ը ց ո լ ց ա ք ե ր ե լ է ն ա ճ ա խ թ ա ն ի չ հ ա տ կ ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր : Փ ո ր ձ ա ր կ վ ո ղ մ ի ա ց ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր ի ա ճ ա կ ա ր զ ա վ ո ր ի չ ա կ տ ի վ ո լ թ յ ո լ ն ը ո ր ո շ վ ե լ է լ ա ք ո ր ա տ ո ր պ ա յ մ ա ն ն ե ր ո լ մ : Օ զ տ ա զ ո ր ծ վ ե լ է ն մ ի ա ց ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր ի 25 մ գ /լ և 50 մ գ /լ կ ո ն ց ե ն տ ր ա ց ի ա ն ե ր ո վ լ ո լ ծ ո լ յ ն ե ր , ս ո լ ս պ ե ն զ ի ա ն ե ր կ ա մ է մ ո լ լ ս ի ա ն ե ր : Ո ր պ ե ս թ ե ս տ օ ք յ ե կ տ վ ե ր ց վ ե լ է լ ո ք ի ն (*Phaseolus vulgaris* L.): Մ ի ա-

ց ու թյ ու ն ն եր ի ա կ տի վ ու թյ ու ն ը հ ա մ ե մ ա տ վ ե լ է ո Ր ա Ե տ ա լ ո ն օ գ տ ա գ ո Ր ծ վ ա ծ հ ե տ ե Ր ո ա ու ք ս ի ն ի ն ու յ ն կ ո ն ց ե ն տր ա ց ի ա ն ե Ր ո վ վ եր ց վ ա ծ լ ու ծ ու յ թ ն եր ի հ ե տ, ո Ր ո ն ց ա կ տի վ ու թյ ու ն ն ը ն դ ու ն վ ե լ է 100%:

4-Արիլ -5-թիոքսոլ -4,5-դիհիդրո -1,3,4-թիադիազոլի 2-թիոտեղակաված ածանցյալների շարքում բարձր ածախթանիչ ալտիվոթյունն (71.1-97.3%) ց ու ց ա բ եր ե լ ե ն ա ց ի կ լ ի կ տեղակալիչներով միացությունները (3ա,3գ,3դ,3ե,4ա,4բ,4դ,7,11բ), ը ն դ ո Ր ու մ առավել ալտիվ ե ն ե դ ե լ դ Ր ա ն ց 4-Ֆենիլ ածանցյալները: Համապատասխան պիրազոլիլ (19բ,19գ,19դ) կամ պիրազոլիլ թիոթեթանոնները (3գ,13,14) ց ու ց ա բ եր ե լ ե ն ա վ ե լ ի ց ա ծ Ր ա կ տի վ ու թյ ու ն ն :

2-S-Ալկիլ -1,3,4-թիադիազոլի 5-թիոտեղակաված միացություններին շարքում դիտվում են նմանատիպ օրիանչափություններ: Առավել ալտիվ ե ն ե դ ե լ հ ի մ ն ա-կ ա ն ու մ 5-րդ դիրքում ա ց ի կ լ ի կ տեղակալիչներով միացությունները (23ա, 24բ, 28ա, 32ա,32բ, 34ա): Երկրորդ հետերոցիկլի (1,3,4-օքսադիազոլի կամ պիրազոլի) ներմուծումը մոլեկուլի կազմի մեջ (25,26,30,36) բերում է ածախթանիչ ալտիվոթյան նվազմանը:

3,5-Դիհալոգեն -4-մեթօքսիբենզոաթթվի Եսթերները և հիդրազիդները (39, 40ա,բ), ո Ր ո ն ց մ ո լ ե կ ու լ լ ն եր ու մ 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլը փոխարինվել է արիլային օղակով, ց ու ց ա բ եր ու մ ե ն մ ի ջ ի ն չ ա փ ո վ ար տ ա հ ա յ տ վ ա ծ ա ճ ա խ թ ա ն ի չ հ ա տ կ ու թյ ու ն ն եր : Հ ի դ Ր ա գ ի դ ն եր ի ց ս տ ա ց վ ա ծ հ ա մ ա պ ա տ ա ս խ ա ն 1,3,4-օ ք ս ա դ ի -ա գ ո լ ա յ ի ն ա ծ ա ն ց յ ա լ ն եր ի (41-43) ա կ տի վ ու թյ ու ն ը մ ն ու մ է ն ու յ ն մ ա կ ար դ ա կ ի ն : Ա յ ս պ ի ս ո վ , 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլի փոխարինումն արիլային օղակով բացասական ազդեցություն է գործում ալտիվոթյան վրա: Հետևաբար, բարձր ածախթանիչ ալտիվոթյամբ միացություններին ո Ր ո ն մ ա ն ժ ա մ ա ն ա կ մ ո լ ե կ ու լ ու մ ա ն հ Ր ա ժ ե շ տ Ե պ ա հ պ ա ն ե լ 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլը:

Այս հետևությունները հաստատվում է այն փաստով, ո Ր ա գ ի ն ի լ թ ի ո -1,3,4-թիադիազոլներին շարքերում (44-49) ագիսային ցիկլի 2-րդ դիրքում ա ց ի կ լ ի կ տեղակալիչներ պարունակող միացություններին ալտիվոթյունը կտրուկ բարձրանում է, ո Ր ո շ դ ե պ ք եր ու մ հ ա ս ն ե լ ո վ 90-100%-ի (44լ,47բ,47դ):

Բարձր ակտիվություն (միևնույն 94.7%)
 ցուցաբերում են նաև մոլեկուլներում 1,3,4-
 օքսադիագոլային և 1,3,5-տրիագոլային
 օղակների համադրությամբ **57** միա-
 ցությունները, որոնցում նշված
 հետերոցիկլերը միացած են միմյանց հետ
 մեթիլթիո- կամ էթիլթիո- խմբերի միջոցով:
 Յաշվի առնելով այս փաստը սինթեզվեցին
 դրանց տարբեր S-տեղակալված ածանցյալները (**58**),
 այդ թվում նաև S-պիրիմիդինիլ տեղակալված
 միացությունները (**59**), որոնց ածախթանիչ
 ակտիվությունը նույնպես հասնում է 97.4%-ի:

ԵՃՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. ՄՄՌ հետազոտությունների հիման վրա
 ապացուցվել է, որ 3-արիլ-1,3,4-թիադիագոլիդին-2,5-
 դիթիոններին և 5-S-ալկիլ տեղակալված 1,3,4-թիադիա-
 գոլ-2(**3A**)-թիոններին ալկիլումն ընթանում է
 ծծմբի ատոմի մոտ: Պարզվել է, որ այս շարքի 5-S-
 պենտան-2,4-դիոնները հիդրագոլներին կամ
 տեղակալված հիդրագոլներին ազդեցության տակ
 հետերոցիկլում են առաջացնելով 3,5-դիմեթիլ-
 1H-պիրագոլ-4-իլթիո-1,3,4-թիադիագոլ-2(**3A**)-թիոններ
 և դրանց համապատասխան N-տեղակալված
 պիրագոլային ածանցյալները:

2. Ինչպես 3-N-տեղակալված, այնպես էլ 5-S-
 տեղակալված 1,3,4-թիադիագոլիոններին
 ռեակցիան քլորքացախաթթվի մեթիլ էսթերի հետ
 ընթանում է միմիայն ջրային միջավայրում
 նատրիումի հիդրօքսիդի էկզիմոլային և տրի-
 էթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի (ՏԵԲԱՔ)
 կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ, իսկ
 ստացված էսթերների հիդրագոլնոլիզն
 ընթանում է իզոպրոպիլ սպիրտի միջավայրում
 հիդրագոլի հիդրատի էկզիմոլային քանակի ազդե-
 ցությամբ: Նշված երկու շարքերի
 ացետոհիդրագոլները պենտան-2,4-դիոնի հետ
 փոխազդելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման,
 իսկ ացետոքացախաթթվի էսթերի հետ գոյացնում
 են գծային կառուցվածքով ածանցյալներ:
 Ացետոհիդրագոլները կարող են նաև հիմք
 հանդիսանալ մի շարք նոր, ինչպես նաև
 մոլեկուլներում ծծմբի ատոմի, մեթիլենթիո-
 կամ օքսոմեթիլենթիո- խմբերի միջոցով
 միացած 1,3,4-թիադիագոլի և պիրագոլային կամ 1,3,4-
 օքսադիագոլային ցիկլերի համադրությամբ

չ կ ո ն դ ե ն ս վ ա ծ Բ ի ց ի կ լ ի կ հ ամ ա կ ար գ ե ռ ի
ա ծ ա ն ց յ ա լ ն ե ռ ի ս ի ն թ ե գ ի հ ամ ար :

3. Ն շ վ ա ծ ա ց ե տ ո հ ի դ ր ա գ ի դ ն ե ռ ի ռ ե ա կ ց ի ա ն
ա գ ի ն ` 2,4-դ ի -ք լ ո Ր պ ի Ր ի մ ի դ ի ն ի հ ե տ ը ն թ ա ն ու մ է 4-
ր դ դ ի Ր ք ի ք լ ո Ր ի ա տ ո մ ի հ ա շ վ ի ն , ի ն չ ն
ա պ ա ց ու ց վ ե լ է Մ Մ Ռ ս պ ե կ տ ռ ն ե ռ ի տ վ յ ա լ ն ե ռ ի
հ ի մ ա ն վ Ր ա : Ա գ ի ն ա յ ի ն օ ղ ա կ ի 2-ր դ դ ի Ր ք ի ք լ ո Ր ի
ա տ ո մ ի հ ա շ վ ի ն ի Ր ա կ ա ն ա ց վ ա ծ փ ո խ ար կ ու մ ն ե ռ ը
բ ե Ր ու մ է ն տ ար բ ե Ր ա ց ի կ լ ի կ ա ծ ա ն ց յ ա լ ն ե ռ ի
ա ռ ա ջ ա ց մ ա ն ը , ի ս կ 2-հ ի դ ր ա գ ի ն ի լ ա գ ի ն ի հ ե տ ե Ր ո -
ց ի կ լ մ ա ն ար դ յ ու ն ք ու մ գ ո յ ա ն ու մ է ն
մ ո լ ե կ ու լ լ ու մ ե Ր ե ք հ ե տ ե Ր ո ց ի կ լ ե Ր պ ար ու -
ն ա կ ո ղ չ կ ո ն դ ե ն ս վ ա ծ հ ամ ա կ ար գ ե ռ : Ա գ ի ն ն ե ռ ի ն
1,3,5-օ ք ս ա դ ի ա գ ո լ ի հ ամ ա դ Ր ու թ յ ա մ ք
չ կ ո ն դ ե ն ս վ ա ծ Բ ի - և տ Ր ի ց ի կ լ ի կ հ ամ ա կ ար գ ե ռ
հ ն ար ա վ ո Ր է ս ի ն թ ե գ ե լ ն ա ն ք լ ո Ր տ ե ղ ա կ ա լ վ ա ծ
ա գ ի ն ն ե ռ ի ց ս տ ա ց վ ա ծ հ ամ ա պ ա տ ա ս խ ա ն թ ի ո լ ն ե ռ ի
հ ի մ ա ն վ Ր ա :

4. Ս ի ն թ ե գ վ ա ծ մ ի ա ց ու թ յ ու ն ն ե ռ ի շ ար ք ե Ր ու մ
հ ա յ տ ն ա բ ե Ր վ ե լ է ն ա յ ն պ ի ս ի ն -ն ե Ր ը , Ր Ր ո ն ք
ց ու ց ա բ ե Ր վ է ն ար տ ա հ ա յ տ վ ա ծ Բ ար ծ Ր
ա ճ ա խ թ ա ն ի չ ա կ տ ի վ ու թ յ ու ն և կ ար ո ղ է ն
գ ո Ր ծ ն ա կ ա ն հ ե տ ա ք Ր ք Ր ու թ յ ու ն ն ե Ր կ ա յ ա ց ն ե լ ,
ի ս կ դ Ր ա ն ց կ ա ռ ու ց -վ ա ծ ք ի և ա ճ ա խ թ ա ն ի չ
ա կ տ ի վ ու թ յ ա ն մ ի ջ ն ե ղ ա ծ կ ա պ ի վ ե Ր ա բ ե Ր յ ա լ
կ ար ե լ ի է ա ն ե լ հ ե տ ն յ ա լ
ե գ Ր ա կ ա ց ու թ յ ու ն ն ե Ր ը .

ա) ա ճ ա խ թ ա ն ի չ ա կ տ ի վ ու թ յ ա ն կ ար ն ո Ր
պ ա յ մ ա ն է մ ո լ ե կ ու լ լ ու մ 1,3,4-թ ի ա -դ ի ա գ ո լ ա յ ի ն
օ ղ ա կ ի ա ղ կ ա յ ու թ յ ու ն ը ;

բ) ի ն չ պ ե ս 3-ար ի լ -, ա յ ն պ ե ս է լ 5-ա լ կ ի լ թ ի ո -1,3,4-
թ ի ա դ ի ա գ ո լ ն ե ռ ի շ ար ք ե -ր ու մ ա ռ ա վ ե լ ա կ տ ի վ է ն
ա ց ի կ լ ի կ 5-թ ի ո ա ծ ա ն ց յ ա լ ն ե Ր ը : Պ ի Ր ա գ ո լ ա յ ի ն
օ ղ ա կ ի ն ե Ր մ ու ծ ու մ ը մ ո լ ե կ ու լ ի կ ա ռ ու ց վ ա ծ ք ի
մ ե ջ , ի ն չ պ ե ս ն ա ն 1,3,4-թ ի ա դ ի ա գ ո լ ա յ ի ն օ ղ ա կ ի
փ ո խ ար ի ն ու մ ն ար ի լ խ մ Բ ո վ ն վ ա գ ե ց ն ու մ է
մ ի ա ց ու թ յ ու ն ն ե ռ ի ա ճ ա խ թ ա ն ի չ
ա կ տ ի վ ու թ յ ու ն ը ;

գ) Բ ար ծ Ր ա կ տ ի վ ու թ յ ա մ ք օ ժ տ վ ա ծ
ա ճ ա խ թ ա ն ի չ ն ե ռ ի հ ա յ տ ն ա բ ե Ր մ ա ն հ ամ ար
ի Ր ա կ ա ն ա ց վ ո ղ ու ս ու մ ն ա ս ի Ր ու թ յ ու ն ն ե Ր ը
հ ե ռ ա ն կ ար ա յ ի ն է շ ար ու ն ա կ ե լ
մ ո լ ե կ ու լ լ ն ե Ր ու մ 1,3,4-թ ի ա դ ի ա գ ո լ ա յ ի ն , 1,3,4-
օ ք ս ա դ ի ա գ ո լ ա յ ի ն և ա գ ի ն ա յ ի ն օ ղ ա կ ն ե ռ ի
հ ամ ա դ Ր ու թ յ ա մ ք մ ի ա ց ու թ յ ու ն ն ե ռ ի
շ ար ք ե Ր ու մ , Ր Ր ո ն ք ց ու ց ա բ ե Ր վ է ն
ա ռ ա վ ե լ ա գ ու յ ն ա կ տ ի վ ու թ յ ու ն ն :

**Ատենախոսու լ թ յ ա ն հ ի մ ն ա կ ա ն
բ ո վ ա ն դ ա կ ո լ թ յ ո լ ն ն ար տ ա ց ո լ վ ա ծ է հ ե տ ն յ ա լ
հ ի ր ա պ ար ա կ ո լ մ ն ե թ ո լ մ .**

1. Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Grigoryan A.A., Yengoyan A.P. Synthesis of novel dihalogeno-4-hydroxy-benzoic acids derivatives. III Международная научная конференция. Тез.докл., Пятигорск, 2013, p. 120.
2. Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Grigoryan A.A., Yengoyan A.P. Synthesis based on dihalogeno-4-hydroxy-benzoic acids esters. SOP Transactions on Organic Chemistry, 2014, v. 1, № 2, p. 1-7.
3. Григорян А.А. Синтез новых производных триадиазолил-2-илсульфанил-пиримидина. Вестник РАУ, сер. физмат. и естеств.наук, 2014, № 2, с. 46-51.
4. Амбарцумян Э.Н., Ворскаяян А.С., Григорян А.А., Енгоян А.П. Синтез новых производных би- и тригетероциклических систем на базе пиримидина. III Всероссийская научная конференция (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексообразования". Тез.докл., Москва, 2014, с. 145.
5. Grigoryan A.A., Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Yengoyan A.P. Synthesis of 5-triazinyl- sulfanylalkyl-3*H*-[1,3,4]-oxadiazol-2-thione derivatives. The 3-rd International Conference of Organic Chemistry (ICOC 2014) "Organic Synthesis-Driving Force of Life Development". Abs., Georgia, Tbilisi, 2014, p. 208-209.
6. Амбарцумян Э.Н., Ворскаяян А.С., Григорян А.А., Енгоян А.П. Синтез производных 5-([1,3,5]-триазинилтиоалкил)-[1,3,4]-оксадиазол-3*H*-2-тионов. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 4, с. 514-522.
7. Grigoryan A.A., Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Yengoyan A.P. Synthesis of nonfused bi- and triheterocyclic systems derivatives based on((2-chloro-6-methylpyrimidin(triazin)-4-yl)thio)-1,3,4-thiadiazoles. International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015". Abs., Moscow, 2015, p. 297.
8. Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Grigoryan A.A., Yengoyan A.P. Synthesis and biological evaluation of novel nonfused heterocyclic systems derivatives based on 5-(alkylthio)-1,3,4-thiadiazole-2(3*H*)-thions. J. Chem., Biol. Phys. Sci.; Section A; 2016, v. 6, № 2, p. 434-444.
9. Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Grigoryan A.A., Yengoyan A.P. Synthesis and biological activity of novel 5-(alkylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-thione derivatives. Am. Chem. Sci. J., 2016, v. 15, № 1, p. 1-9.
10. Григорян А.А. Синтез производных 3-арил-1,3,4-триадиазолидин-2,5-дитионов. Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, № 3, с. 341-349.
11. Григорян А.А., Амбарцумян Э.Н., Ворскаяян А.С., Енгоян А.П. Синтез производных 5-((пиразол-4-ил)тио)-1,3,4-триадиазола. Вестник, РАУ, сер. физ-мат. наук, 2016, № 2, с. 76-85.
12. Grigoryan A.A., Hambardzumyan E.N., Vorskanyan A.S., Yengoyan A.P. Synthesis and biological evaluation of 1,3,4-thiadiazole derivatives. 5-th

АНИ АРШАКОВНА ГРИГОРЯН

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ
С СОЧЕТАНИЕМ ДВУХ
N,S,O-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Р Е З Ю М Е

Основная цель диссертационной работы заключалась в разработке доступных и эффективных методов синтеза новых производных в ряду неконденсированных би- и трициклических систем с сочетанием в молекулах 1,3,4-тиадиазольного цикла с N,S,O-содержащими пяти- и шестичленными гетероциклами (1,3,4-оксадиазол, пиразол, пиримидин и 1,3,5-триазин) с потенциальной пестицидной активностью, а также исследовании пестицидных и рострегулирующих свойств синтезированных соединений и выявлении связи между их строением и биологической активностью.

Задача заключалась в поиске биологически активных производных путем модификации молекул исходных веществ, введения различных ациклических заместителей и гетероциклов, замены гетероциклов для выявления наиболее оптимальных структур с высокой биологической активностью.

В качестве исходных соединений применялись калиевые соли 3-арил-1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитионов и 5-S-алкиламещенных 1,3,4-тиадиазол-2(3H)-2-тионов. На основании данных ¹H и ¹³C ЯМР спектров доказано, что в растворе эти соединения существуют дитионной или тионной таутомерных формах, соответственно, однако их алкилирование протекает по атому серы тиольной формы. Разработан метод синтеза соответствующих эфиров и гидразидов уксусной кислоты. Исследования показали, что высокие выходы продуктов достигаются при проведении реакций исходных 1,3,4-тиадиазолов с хлоруксусной кислотой исключительно в водной среде в присутствии эквимолярного количества едкого натра и каталитических количеств триэтилбензиламмониевой соли, а последующий гидразиолиз— в среде пропанола под действием эквимолярного количества гидразингидрата.

Путем превращений полученных гидразидов синтезированы ряды ациклических соединений, а также производных неконденсированных бигетероциклических систем с сочетанием в молекулах 1,3,4-тиадиазольного кольца с пиразольным или 1,3,4-оксадиазольным циклами, связанными через атом серы или метилентио- и оксометилендио- группы.

Установлено, что при реакции ацетогидразидов как 3-арил-, так и 5-S-алкил-замещенных тиадиазолов с пентан-2,4-дионом происходит гетероциклизация с образованием пиразольного цикла, а при их взаимодействии с ацетоксусным эфиром в аналогичных условиях образуются ациклические продукты конденса-ции.

Для установления влияния тиадиазольного цикла на биологические свойства веществ последний был заменен на бензольное кольцо. Однако данные биологических испытаний показали, что такое изменение структуры молекул приводит к понижению активности.

Установлено, что реакция указанных ацетогидразидов с несимметричным азином (2,4-дихлорпиримидин) протекает по атому хлора в 4-ом положении пиримидина. Путем химических превращений, осуществленных за счет второго атома хлора во втором положении гетероцикла, синтезирован ряд ациклических производных, а гетероциклизацией соответствующего

гидразинилазина получены соединения, содержащие в молекулах три фармакофорные гетероциклы.

На базе тиолов, полученных из хлорзамещенных азинов, разработаны методы синтеза гетеросистем с сочетанием в молекулах 1,3,4-оксадиазольного и азинового гетероциклов.

Таким образом, на базе 3-арил- и 5-S-алкилзамещенных 1,3,4-тиадиазолинов разработаны доступные и протекающие с высокими выходами методы синтеза ранее неописанных ациклических соединений, а также производных неконденсированных би- и трициклических гетеросистем.

Предварительные лабораторно-вегетационные испытания показали, что синтезированные соединения не обладают заметной гербицидной или фунгицидной активностью, однако проявляют ярко выраженную ростстимулирующую активность. Из этого ряда соединений для дальнейших, более глубоких исследований и проведения полевых испытаний отобраны 22 соединения, стимулирующая активность которых была выше 80% по сравнению с широко используемым гетероауксином.

На основании проведенных структурных и биологических исследований сделаны следующие заключения о связи между строением синтезированных соединений и их биологической активностью:

1. важным условием стимулирующего действия на рост растений является наличие в молекуле 1,3,4-тиадиазольного цикла;

2. в рядах 3-арил- и 5-S-алкилтиозамещенных производных наиболее активными являются ациклические производные. Во всех случаях введение в молекулу пиразольного цикла, а также замена тиадиазольного фрагмента на арильную группу приводит к понижению активности;

3. для выявления новых эффективных ростостимуляторов перспективным является их поиск в ряду соединений с сочетанием в молекуле 1,3,4-тиадиазольного, 1,3,4-оксадиазольного и азинового циклов.

GRIGORYAN ANI ARSHAK

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NON-FUSED SYSTEMS DERIVATIVES WITH COMBINATION OF TWO N,S,O-CONTAINING HETEROCYCLES

SUMMARY

The main goal of the thesis was to develop accessible and effective methods for the synthesis of new derivatives with potential pesticidal activity in a series of non-fused bi- and tricyclic systems with a combination of 1,3,4-thiadiazole ring with N,S,O-containing five- and six-membered heterocycles (1,3,4-oxadiazole, pyrazole, pyrimidin and 1,3,5-triazine) in the molecules, as well as the study of pesticidal and growth regulating properties of synthesized compounds and the identification of the relationship between their structure and biological activity.

The task was to find biologically active derivatives by modifying the molecules of the starting materials, introducing various acyclic substituents and heterocycles, replacing heterocycles to identify the most optimal structures with high biological activity.

As starting compounds, potassium salts of 3-aryl-1,3,4-thiadiazolidine-2,5-dione and 5-S-alkylsubstituted 1,3,4-thiadiazole-2(3H)-2-ones were used. Based on the ^1H and ^{13}C NMR spectral data, it was shown that these compounds exist in solution in dithionic or thionic tautomeric forms, but their alkylation proceeds at sulfur atom of a thiol form. A method for the synthesis of the corresponding acetic acid esters and their hydrazides has been developed. On the basis of numerous

experiments, it was shown that the highest yields of products are achieved by carrying out the reactions of the starting 1,3,4-thiadiazoles with chloroacetic acid exclusively in the aqueous medium in the presence of an equimolar amount of sodium hydroxide and the catalytic amounts of the triethylbenzylammonium salt, and the subsequent hydrazinolysis - in propanol medium under the action of an equimolar amount of hydrazine hydrate.

By converting the resulting hydrazides, a series of acyclic compounds and derivatives of non-fused biheterocyclic systems with a combination of the 1,3,4-thiadiazole ring with pyrazole or 1,3,4-oxadiazole rings in the molecules linked through a sulfur atom and methylenethio or oxomethylenethio groups were obtained.

It was found that the heterocyclization occurs with the formation of a pyrazole ring during the reaction of pentane-2,4-dione with acetohydrazides of both 3-aryl and 5-S-alkyl-substituted thiadiazoles, but when the latter react with acetoacetate under similar conditions, acyclic products of condensation are formed.

To establish the effect of 1,3,4-thiadiazole moiety on the biological properties of the substances, this cycle was replaced by a benzene ring. However, biological test data have shown that such a change in the molecular structure leads to a decrease in activity.

It was found that the reaction of these acetohydrazides with unsymmetrical azines (2,4-dichloropyrimidine) proceeds via the chlorine atom of the 4th position of pyrimidine. By chemical transformations carried out due to the chlorine atom of the second position of the heterocycle, a number of acyclic derivatives were synthesized, and via heterocyclization of the corresponding hydrazinylazine afforded compounds containing three pharmacophore heterocycles in the molecules.

Based on thiols derived from chlorinated azines, methods for the synthesis of heterosystems with a combination of 1,3,4-oxadiazole and azine heterocycles have been developed.

Thus, on the basis of 3-aryl- and 5-S-alkyl-substituted 1,3,4-thiadiazole-thiones, the methods of efficient and high yields synthesis for new previously undescribed acyclic compounds and non-fused bi- and tricyclic heterosystems derivatives have been developed. The preliminary laboratory-vegetative tests have shown that the synthesized compounds do not have appreciable herbicidal or fungicidal activity, but they show pronounced plant growth-stimulating activity. From this series, 22 compounds, which stimulating activity was higher than 80% compared to the widely used heteroauxin, were selected for further deeper research and field trials.

Based on the structural and biological studies, the following conclusions were made about the relationship between the structure of synthesized compounds and their biological activity:

1. An important condition for the plant growth stimulating effect is the presence of 1,3,4-thiadiazole ring in the molecule.
2. Acyclic derivatives are the most active in the series of 3-aryl- and 5-S-alkylthio-substituted 1,3,4-thiadiazoles. In all cases, the introduction of a pyrazole ring into the molecule, as well as the replacement of the thiadiazole moiety with an aryl group, leads to a decrease in activity.
3. For the detection of new effective growth stimulators, it is promising to search for them in a series of compounds with a combination of 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole and azine cycles in the molecule.