

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

## **ՇԱԽՆՈՎԱ ՌՈՁԱ ՍԵՐԳԵՅԻ**

### **ԱԶԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄՔԻ ՎՐԱ ՆՈՐ ՉԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ԲԻ- և ՏՐԻՑԻԿԼԻԿ ՀԵՏԵՐՈՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և ԴՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆ**

Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների  
թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

**Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր**

**ԵՐԵՎԱՆ – 2017**

---

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

**ШАИНОВА РОЗА СЕРГЕЕВНА**

### **СИНТЕЗ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ГЕТЕРОСИСТЕМ НА БАЗЕ АЗИНОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**ЕРЕВАН – 2017**

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

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ա.Փ. Ենգոյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Ի. Մարկոսյան

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Ս. Առաքելյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2017 թ. դեկտեմբերի 22-ին, ժամը 13<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2017 թ. նոյեմբերի 22-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

А.И. Маркосян

доктор. хим. наук

А.С. Аракелян

**Ведущая организация:**

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 22-го декабря 2017 г. в 13<sup>00</sup> 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 22-го ноября 2017 г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.х.н.

Г.М. Макарян

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

**Աշխատանքի արդիականությունը:** Հետերոցիկլիկ միացությունների քիմիայի կարևոր խնդիրներից է համարվում կենսաբանորեն ակտիվ նոր միացությունների որոնումը և սինթեզը, որոնք լայն կիրառություն կունենան դեղագործության, բժշկության, գյուղատնտեսության և արդյունաբերության մեջ:

Գյուղատնտեսական մշակաբույսերի բարձր բերքն ապահովելու գործում կարևոր նշանակություն ունի հանքային պարարտանյութերի և պեստիցիդների օգտագործումը: Վերջիններս պետք է ունենան բարձր արդյունավետություն և ցածր թունականություն, արագ քայքայվեն հողում, ինչպես նաև ստացվեն մատչելի ելանյութերից, որն էլ կապահովի պատրաստուկների նվազագույն ինքնարժեքը և տնտեսական շահույթը:

Պեստիցիդների տևական օգտագործման ժամանակ վնասակար օրգանիզմները դրանց նկատմամբ ձեռք են բերում կայունություն: Բացի այդ, ժամանակակից պեստիցիդներին ներկայացվում են բնապահպանական խիստ պահանջներ, քանի որ կիրառվող պեստիցիդները և դրանց մետաբոլիտները ժամանակի ընթացքում ներգործում են շրջակա միջավայրի վրա և կարող են կուտակվել սննդամթերքի մեջ: Արդիական է ոչ միայն շրջակա միջավայրի համար հնարավորինս անվտանգ քիմիական միջոցների սինթեզն, այլև դրանց արտադրությունն էկոլոգիապես մաքուր եղանակներով՝ ելնելով միջազգային հանրության կողմից ընդունված «Կանաչ քիմիայի» պահանջներից: Այս ամենն անհրաժեշտ է դարձնում պեստիցիդների զինանոցի սիստեմատիկ համալրումն ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված և բնապահպանական պահանջներին բավարարող նոր պատրաստուկներով: Առավել կարևոր է պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված օրգանական միացությունների այնպիսի նոր համակարգերի ածանցյալների հայտնաբերումը, որոնց նկատմամբ վնասակար օրգանիզմները և հիվանդությունների հարուցիչները դեռևս կայունություն ձեռք չեն բերել:

Բնական և սինթետիկ ծագում ունեցող բազմաթիվ պատրաստուկների հիմքում ընկած են հինգ- և վեցանդամանի հետերոցիկլիկ օղակ պարունակող կենսաբանորեն ակտիվ միացությունները, որոնք կիրառվում են ինչպես բժշկության, այնպես էլ գյուղատնտեսության մեջ: Պիրիդազինի, պիրիմիդինի, 1,3,5-տրիազինի, պիրազոլի, 1,3,4-օքսադիազոլի, 1,3,4-թիադիազոլի և թիազոլի հիման վրա մշակվել և գյուղատնտեսության մեջ օգտագործվում են բույսերի պաշտպանության բազմաթիվ քիմիական միջոցներ: Բացի այդ, վերջին երկուերեք տասնամյակներում նկատվում է հետաքրքրության զգալի աճ այդ հետերոցիկլերի ածանցյալների նկատմամբ: Միևնույն ժամանակ գրականության մեջ սակավ են տվյալները պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված այնպիսի միացությունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում պարունակում են միաժամանակ երկու կամ ավել նշված հետերոցիկլերից, մինչդեռ այդ նոր համակար-

գերում հնարավոր է հայտնաբերել պետսիցիդային ակտիվությամբ օժտված նոր արդյունավետ պատրաստուկներ:

**Աշխատանքի նպատակը:** Մշակել ազինային (պիրիդազին, պիրիմիդին և տրիազին), պիրազոլային, 1,2,4-տրիազոլային, 1,3,4-օքսադիազոլային, 1,3,4-թիադիազոլային և թիազոլային օղակների համադրությամբ հետերոցիկլիկ համակարգերում նոր ածանցյալների սինթեզի մատչելի եղանակներ, կիրառելով նաև էկոլոգիապես անվտանգ միկրոալիքային ճառագայթման մեթոդը, ուսումնասիրել դրանց փոխարկումները, կառուցվածքային առանձնահատկությունները, կենսաբանական ակտիվությունը, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի օրինաչափությունները, սինթեզել մի քանի ակտիվությունների համադրությամբ օժտված միացություններ:

**Գիտական նորույթը:** Պիրազոլիպիրիդազինի և օքսիպիրիդազին-3-ոնի հիմքի վրա մշակվել են անմիջականորեն կամ հետերոատոմի (S,O) միջոցով միացած երկու, երեք և չորս տարբեր հետերոցիկլերի համադրությամբ չկոնդենսված համակարգերի նոր ածանցյալների բարձր ելքերով ընթացող սինթեզի մատչելի եղակներ: Այդ շարքի որոշ միացությունների սինթեզն իրականացվել է միկրոալիքային ճառագայթների ազդեցության տակ և հաստատվել, որ համեմատած սինթեզի ավանդական եղանակների հետ, այս մեթոդով ռեակցիաներն ընթանում են ավելի բարձր ելքերով և առավել կարճ ժամանակահատվածում:

ՄՄՌ-<sup>1</sup>H և <sup>13</sup>C սպեկտրների տվյալների հիման վրա ապացուցվել է, որ սինթեզված միացությունների շարքերում պիրիդազինի, 1,3,4-օքսադիազոլի, 1,3,4-թիադիազոլի և 1,2,4-տրիազոլի ցիկլեր պարունակող թիօքսոածանցյալների ակլիլումն ընթանում է թիոլային ծծմբի ատոմի մոտ: ՄՄՌ-<sup>1</sup>H և <sup>13</sup>C սպեկտրների և ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների հիման վրա հաստատվել է, որ 6-հիդրազինիլպիրիդազինի և 4-հիդրազինիլպիրիմիդինի հետերոցիկլումները հանգեցնում են կոնդենսված տրիազոլպիրիդազինային և տրիազոլպիրիմիդինային համակարգերին, իսկ 6-մեթիլ-2-թիօքսո-2,3-դիհիդրոպիրիմիդին-4-ոնի և 3-քլորպետտան-2,4-դիոնի հետ ռեակցիան ընթանում է ծծմբի ատոմի մոտ և ստացված արգասիքի հետերոցիկլումը հանգեցնում է 2-ացետիլ-3,7-դիմեթիլ-5H-թիազոլ[3,2-a]-պիրիմիդին-5-ոնին:

**Գործնական նշանակությունը:** Մշակվել են նախկինում չուսումնասիրված նոր տիպի կոնդենսված տրիազոլպիրիդազինների և չկոնդենսված պիրազոլիլ-պիրիդազինների, թիոպիրիդազինների, օքսիպիրիդազինների պիրազոլիլ-, օքսադիազոլիլ-, ազինիլ- ածանցյալների, ինչպես նաև կոնդենսված տրիազոլ-, թիազոլպիրիմիդինների և չկոնդենսված պիրազոլիլ-, թիազոլիլ-, օքսադիազոլիլ- և թիադիազոլիպիրիմիդինների ածանցյալների ստացման մատչելի եղանակներ: Մշակվել են մի շարք միացությունների միկրոալիքային ճառագայթների ազդեցությամբ ընթացող սինթեզի եղանակներ, որոնց դեպքում առավել կարճ ժամանակահատվածում ստացվել են բարձր ելքերով արգասիքներ, ինչը կարող

է նպաստել նպատակային միացությունների ինքնարժեքի նվազմանը: Սինթեզված միացությունների նախնական լաբորատոր վեգետացիոն փորձարկումների արդյունքում հայտնաբերվել են ածախթանիչ հատկություններով օժտված բազմաթիվ միացություններ: Վերջիններից առանձնացվել են 80%-ից ավել ածախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերած 35 միացություններ, որոնցից ամենակատիվ պատրաստուկներն ընտրվել են հետագա դաշտային փորձարկումների համար: Սինթեզված միացություններից ութը ցուցաբերել են 40-80% հերբիցիդային ակտիվություն 3 կգ/հա չափաքանակներով: Սինթեզներն իրականացվել են մատչելի ելանյութերի հիման վրա, ինչը հնարավորություն է տալիս ոչ բարդ փոխարկումների միջոցով ցածր ինքնարժեքով ստանալ նոր ածակարգավորիչներ: Բացի այդ, ստացված միացությունները կարող են գործնական հետաքրքրություն ներկայացնել որպես մատչելի ելանյութեր նոր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզի համար:

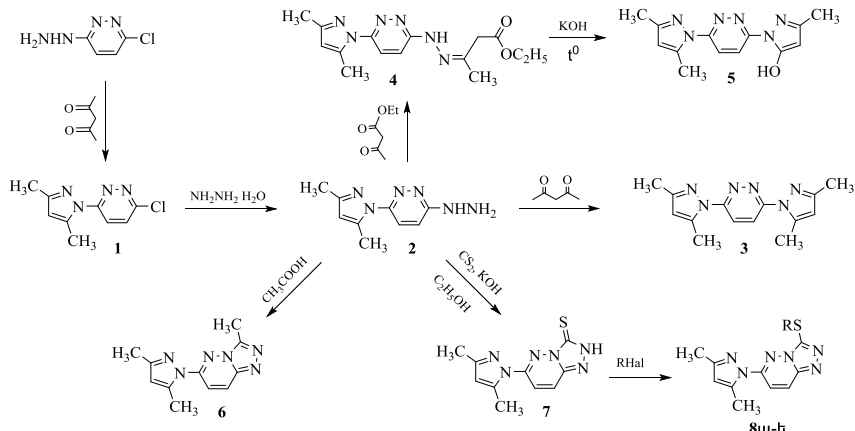
**Հրապարակությունները:** Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է 10 գիտական հոդվածներում և 4 միջազգային գիտաժողովների զեկույցներում:

**Աշխատանքի փորձարկումը:** Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 4 միջազգային գիտաժողովներում. III Всероссийская научная конференция (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексообразования” (Москва, 2014); 3-rd International conference of organic chemistry (ICOC-2014) “Organic synthesis – driving force of life development” (Tbilisi, 2014); V Международная конференция СВС2015 “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты” (Санкт-Петербург, 2015); 5-th International Conference of Young Scientists “Chemistry today-2016” (Tbilisi, 2016); Международная научно-практическая конференция “Проблемы и достижения современной науки” (Чехия, Прага, 2016); Международная научно-практическая конференция “Современная наука: проблемы и перспективы развития” (Таджикистан, Душанбе, 2016):

**Արենախոսության կառուցվածքը:** Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 144 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (250 հղում) և պարունակում է 2 նկար ու 9 աղյուսակ:

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

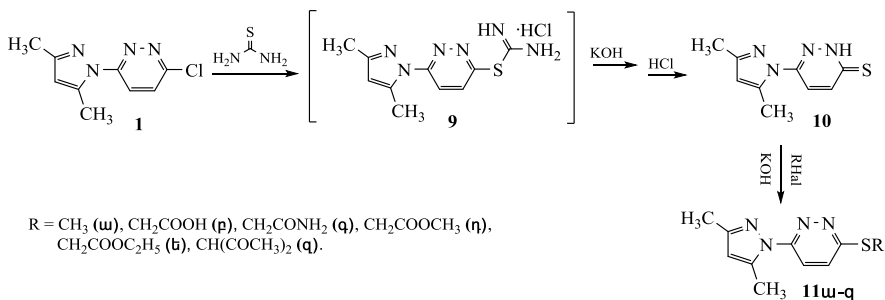
Որպես ելանյութ օգտագործվել է 3-քլոր-6-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պիրիդազինը (1), որից ստացված 2 միացությունը 2,4-պենտանդիոնի հետ փոխազդելիս ենթարկվում է հետերոցիկլման և առաջացնում եռցիկլիկ 3 միացություն:



նը, իսկ ացետոքացախաթթվի էթիլ էսթերի հետ՝ **4** հիդրազոնոբուխանատը, որը հիմնային միջավայրում եռացնելիս վեր է անվում **5** ցիկլիկ արգասիքի:

Ելային **2** հիդրազիդն ենթարկվել է հետերոցիկլման CH<sub>3</sub>COOH-ով, որն հանգեցրել է կոնդենսված **6** տրիագլուպիրիդազինին, իսկ CS<sub>2</sub>-ով KOH-ի ներկայությամբ, բացարձակ էթանոլի միջավայրում սինթեզվել է կոնդենսված **7** տրիագլուպիրիդազինթիոնը: Վերջինը կարող է գտնվել թիուլային կամ թիոնային տաուտոմերային ձևերում, որի ալկիլումն ընթանում է թիուլային ձևի ձմբի ատոմի մոտ, քանի որ ըստ ՄՄՌ-<sup>13</sup>C սպեկտրի տվյալների տաուտոմերի C=S կրկնակի կապի ածխածնի ատոմի ազդանշանն անհետանում է և դիտվում են S-ալկիլ խմբերին բնորոշ նոր կլանումներ:

Թիուպիրիդազինների ածանցյալների շարքում առկա են ածակարգավորիչ բարձր ակտիվությամբ օժտված միացություններ, ուստի հետաքրքիր էր իրականացնել ելային **1** պիրազոլիլլուպիրիդազինի փոխարկումը **10** թիօքսապիրազոլիլպիրիդազինի: Վերջինիս ալկիլումը հանգեցնում է համապատասխան **11ա-զ** ալկիլթիո ածանցյալների:



Ինչպես **7**, այնպես էլ **10** միացության մեջ առկա է թին-թիոլային տառուտմերիա, իսկ ավելի մանր նեակցիաներն ընթանում են SH խմբի ջրածնի ատոմի հաշվին, ինչը հաստատվել է ՄՄՌ-<sup>1</sup>H և <sup>13</sup>C սպեկտրների տվյալներով:

Նշված բոլոր փոխարկումներն իրականացվել են սինթետիկ ավանդական և միկրոալիքային (ՄԱ) ճառագայթման մեթոդներով:

Աղյուսակ 1

**1-11** Միացությունների սինթետիկ ավանդական մեթոդների համեմատումը ՄԱ ճառագայթման մեթոդի հետ

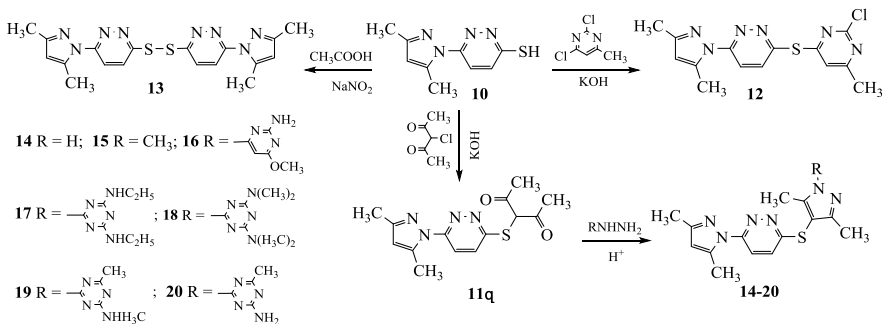
Միացություն	Ավանդական մեթոդներ		Միկրոալիքային ճառագայթում	
	Ջերմաստիճան, °C (ռեակցիայի տևողություն)	Ելք, % (լուծիչ)	ռեակցիայի տևողություն (րոպե)	Ելք, % (լուծիչ)
<b>1</b>	78-80, (5 ժ)	84, (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	10	92, (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
<b>2</b>	110-115, (10 ժ)	82, (դիօքսան)	30	88, (դիօքսան)
<b>3</b>	25, (24 ժ)	85, (CH <sub>3</sub> COOH)	10	85, (CH <sub>3</sub> COOH)
<b>4</b>	25, (24 ժ)	96, (CH <sub>3</sub> COOH)	3	0*, (CH <sub>3</sub> COOH)
<b>5</b>	90-95, (3 ժ)	60, (H <sub>2</sub> O)	30	60, (CH <sub>3</sub> COOH)
<b>6</b>	115-118, (8 ժ)	59, (CH <sub>3</sub> COOH)	30	90, (CH <sub>3</sub> COOH)
<b>7</b>	75-80, (10 ժ)	81, (CS <sub>2</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	3	0*, (CS <sub>2</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
<b>8ա</b>	50-55, (4-5 ժ)	77, (ԴՄՖԱ)	15	84, (ԴՄՖԱ)
<b>8բ</b>	55-60, (6-8 ժ)	63, (ԴՄՖԱ)	10	67, (ԴՄՖԱ)
<b>8գ</b>	55-60, (6-8 ժ)	50, (ԴՄՖԱ)	15	67, (ԴՄՖԱ)
<b>8դ</b>	40-45, (3-5 ժ)	58, (ԴՄՖԱ)	15	81, (ԴՄՖԱ)
<b>8ե</b>	40-45, (3-5 ժ)	62, (ԴՄՖԱ)	3	0*, (ԴՄՖԱ)
<b>9</b>	55-60, (3-5 ժ)	92, (ացետոն)	3	0*, (ացետոն)
<b>10</b>	25, (1 ժ)	80, (H <sub>2</sub> O)	10	76, (H <sub>2</sub> O)
<b>11ա</b>	25, (24 ժ)	87, (H <sub>2</sub> O)	15	95, (H <sub>2</sub> O)
<b>11բ</b>	78-80, (2 ժ)	77, (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	30	77, (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
<b>11գ</b>	50-55, (3 ժ)	70, (ԴՄՖԱ)	10	88, (ԴՄՖԱ)
<b>11դ</b>	50-55, (3 ժ)	70, (ԴՄՖԱ)	10	74, (ԴՄՖԱ)
<b>11ե</b>	50-55, (3 ժ)	86, (ԴՄՖԱ)	10	35, (ԴՄՖԱ)
<b>11զ</b>	25, (24 ժ)	80, (ԴՄՖԱ)	3	0*, (ԴՄՖԱ)

\*Ռեակցիայի արգասիքի խեղճացում:

Աղյուսակ 1-ի տվյալներից պարզ է դառնում, որ ՄԱ ճառագայթման մեթոդն առավել արդյունավետ է և՛ արգասիքների ելքի և՛ ռեակցիայի տևողության առումով:

Իրականացվել է **10** մերկապտոածանցյալի փոխազդեցությունը 2,4-դիքլոր-6-մեթիլպիրիմիդինի հետ: Ըստ ՄՄՌ-<sup>13</sup>C սպեկտրների տվյալների տեղակալման ռեակցիան ընթանում է պիրիմիդինային օղակի չորրորդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին, որի արդյունքում ստացվում է եռցիկլիկ **12** միացությունը: Նույն **10**

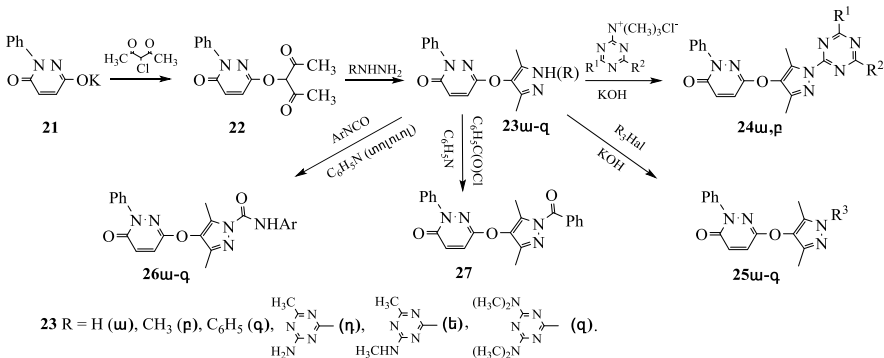
մերկապտածանցյալի դիմերման արդյունքում գոյանում է 1,2-բիս(6-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պիրիդազին-3-իլ)դիսուլֆանը (**13**):



**10** Միացության կալիումական աղի և 3-քլորապենտան-2,4-դիոնի փոխազդեցությունից ստացվում է **11q** դիկետոածանցյալը: Վերջինս փոխազդելով հիդրազինսուլֆատի հետ ենթարկվում է հետերոցիկլման՝ առաջացնելով համապատասխան **14** NH-պիրազոլիլ ածանցյալը, իսկ տեղակալված հիդրազինների հետ՝ համապատասխան **15-20** N-տեղակալված ածանցյալները:

**17** Միացության օրինակի վրա իրականացվել է նաև հանդիպակաց սինթեզ՝ **14** NH-պիրազոլիլ ածանցյալի կալիումական աղի և բիս-էթիլամինտորիազինի չորրորդային ամոնիումային աղի փոխազդմամբ:

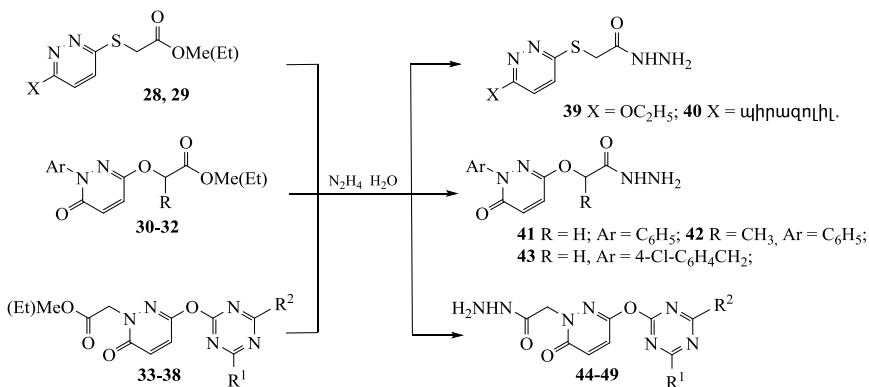
Իրականացվել են **23ա-զ** պիրազոլիլօքսիպիրիդազինների սինթեզը և **23ա** NH-պիրազոլիլօքսիպիրիդազինի փոխարկումները, որոնց արդյունքում ստացվել են **24ա,բ**, **25ա-զ**, **26ա-զ** և **27** միացությունները:



Հետաքրքիր էր ուսումնասիրել նաև այն միացությունները, որտեղ պիրիդազինային օղակը միացած է ացետոհիդրազինիլ խմբին ծծմբի, ազոտի կամ

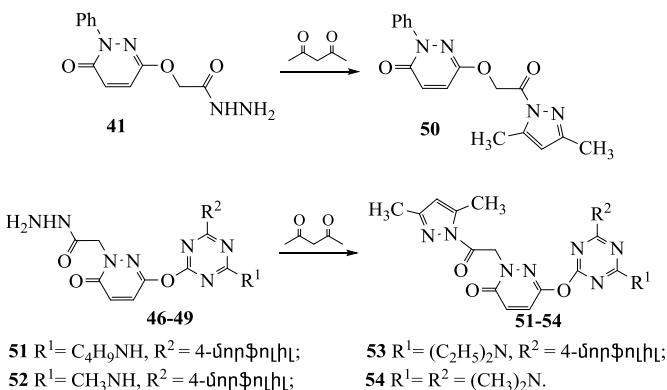


թթվածնի ատոմի միջոցով և ուսումնասիրել հետերոատոմների ազդեցությունը նյութերի կենսաբանական հատկությունների վրա: Այդ նպատակով **28-38** էսթերներից սինթեզվել են համապատասխան **39-49** հիդրազիդները:



**44** R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH, R<sup>2</sup> = 4-մորֆոլիլ; **47** R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>NH, R<sup>2</sup> = 4-մորֆոլիլ; **45** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = *hq*n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH;  
**48** R<sup>1</sup> = (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N, R<sup>2</sup> = 4-մորֆոլիլ; **46** R<sup>1</sup> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NH, R<sup>2</sup> = 4-մորֆոլիլ; **49** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N.

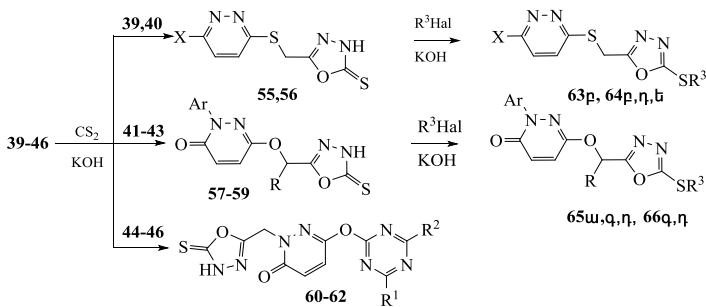
Սինթեզված **41,46-49** ացետոհիդրազիդների հետերոցիկլումը պենտան-2,4-դիոնի հետ հանգեցրել է համապատասխան **50-54** պիրազոլիլ ածանցյալների:



Հետաքրքիր էր նաև այնպիսի համակարգերի ստացումը, որտեղ պիրիդազինային ցիկլը համակցված է 1,3,4-օքսադիազոլային օղակի հետ: **39-46** Ացետոհիդրազիդների և CS<sub>2</sub>-ի փոխազդեցությունը հանգեցնում է հետերոցիկլման՝ **55-62** միացությունների առաջացմամբ:

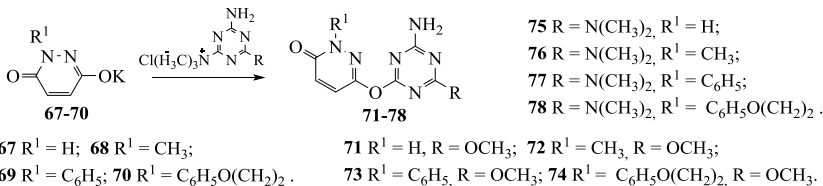
Իրականացվել է սինթեզված **55-59** 1,3,4-օքսադիազոլիլ ածանցյալների ակիլումը:

Նկարագրված միացությունների սինթեզներն իրականացվել են նաև ՄԱ ճառագայթման մեթոդով: Այս դեպքերում նույնպես արձանագրվել է արգասիքների ելքերի աճ և ռեակցիայի տևողության կտրուկ նվազում:

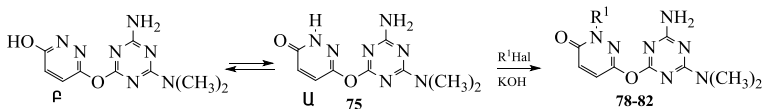


$\text{R}^3 = \text{CH}_3$  (ա),  $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  (բ),  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$  (գ),  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$  (դ),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2$  (ե) .

Տարբեր ազինային հետերոցիկլների համադրությամբ միացությունների շրջանակն ընդլայնելու նպատակով իրականացվել է **67-70** միացությունների փոխազդեցությունը 2-մեթոքսի(դիալկիլամինո)-4-ամինո-1,3,5-տրիազինի տրիմեթիլամոնիումային աղերի հետ, որի արդյունքում ստացվել են **71-78** 1,3,5-տրիազինի լոքսիալիդիդազինի ածանցյալները:



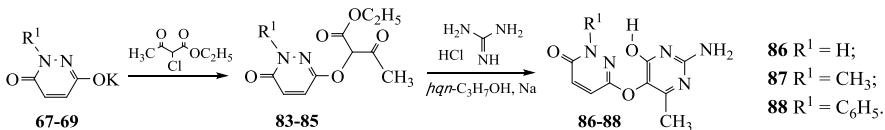
Ցույց է տրվել, որ **75** միացության ալկիլումն ընթանում է պիրիդազինային ցիկլի ազոտի ատոմի մոտ (**Ա ձև**), ինչը հաստատվել է ՄՄՌ-<sup>1</sup>H սպեկտրների տվյալներով և հանդիպակաց սինթեզով:



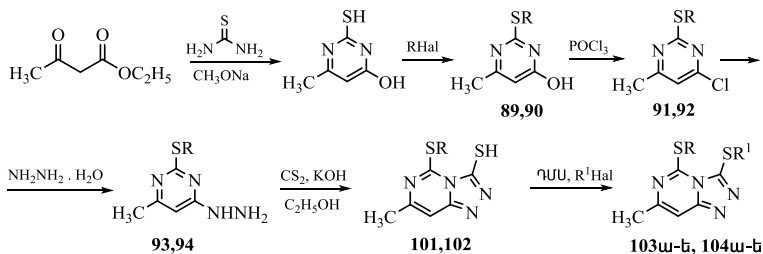
$78 \text{ R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2; 79 \text{ R}^1 = \text{CH}_2\text{CONH}_2; 80 \text{ R}^1 = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5; 81 \text{ R}^1 = \text{m-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2)_2; 82 \text{ R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2.$

Երկրորդ ազինային օղակի ազդեցությունը կենսաբանական հատկությունների վրա ուսումնասիրելու նպատակով 1,3,5-տրիազինային ցիկլը փոխարինվել է պիրիմիդինային ցիկլով: Այդ իսկ պատճառով սինթեզված **83-85** պիրիդազինի լոքսիալիդազինի էսթերները փոխազդեցության մեջ են դրվել

գումանիդինի հիդրոքլորիդի հետ, որի արդյունքում ստացվել են **86-88** 5-տեղա-կալված պիրիդազինիլթքսիպիրիմիդինները:



Միացությունների կառուցվածքի և դրանց կենսաբանական ակտիվությունների միջև եղած կապի ուսումնասիրման նպատակով հետազգա աշխատանքները շարունակվել են պիրիմիդինի և այլ հետերոցիկլների համադրությամբ ացիլիկ և ցիկլիկ կոնդենսված համակարգերի ածանցյալների նպատակային սինթեզների ուղղությամբ: Որպես ելանյութ օգտագործվել է 2-մերկապտո-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլը, որը պարունակում է ջրածնի երկու շարժուն ատոմ, հետևաբար այն կարող է հանդես գալ տարբեր տաուտոմերային ձևերով, իսկ դրա ալկիլումը կարող է ընթանալ S, O և N հետերոատոմների մոտ: Իրականացվել է **89,90** 2-S-տեղակալված ածանցյալների սինթեզը, որոնց քլորացումը POCl<sub>3</sub>-ով բերում է **91** և **92** միացությունների առաջացմանը: Վերջիններս փոխարկվել են համապատասխան **93,94** հիդրազինիլ ածանցյալների:



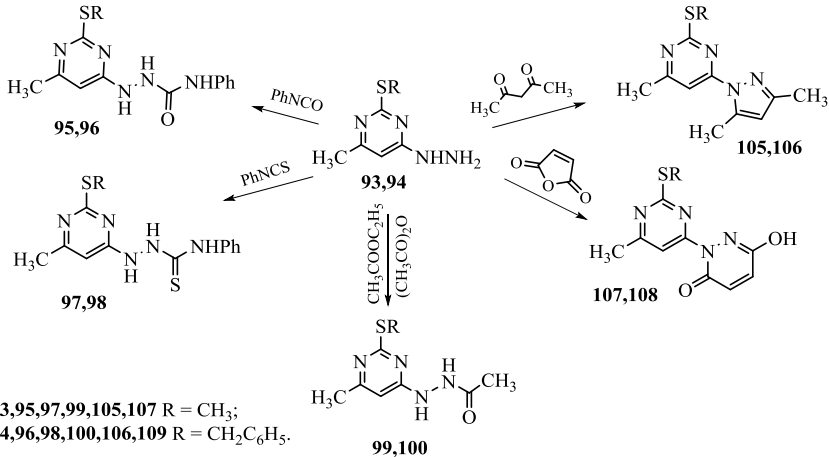
**89,91,93,101,103** R = CH<sub>3</sub>; **90,92,93,102,104** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> (ա), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (բ), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (գ), CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> (դ), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (ե).

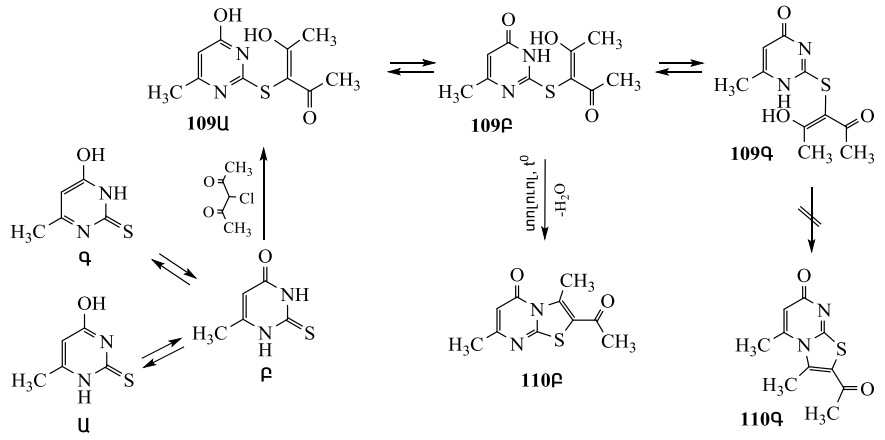
Ելային **93,94** հիդրազինները փոխազդեցության մեջ են դրվել CS<sub>2</sub>-ի հետ, որի արդյունքում, համաձայն ՄՄՌ-<sup>1</sup>H և <sup>13</sup>C, մասս-սպեկտրների տվյալների, առաջանում են կոնդենսված բիցիկլիկ միացություններ՝ թիոլային (**101**) կամ թիոնային (**102**) տաուտոմերային ձևերով: Վերջիններիս ալկիլումից ստացվում են 3-S-տեղակալված **103, 104** ածանցյալները, որոնց կառուցվածքը հաստատվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների հիման վրա:

Ստացված **93,94** հիդրազինները ֆենիլիզո(իզոթիո)ցիանատների հետ գոյացնում են համապատասխան **95,96** սենիկարբազինները և **97,98** թիոսենիկարբազինները, իսկ քացախաթթվի անհիդրիդի հետ՝ **99,100** ացետոհիդրազինները:

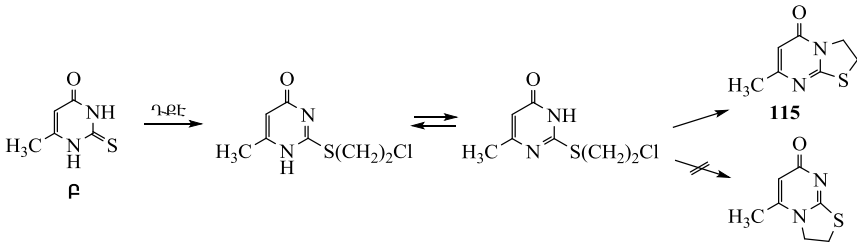
Ուսումնասիրվել է նաև ելային **93,94** հիդրազիդների հետերոցիկլումը պենտան-2,4-դիոնի և մալեինանհիդրիդի ազդեցությամբ, ինչը հանգեցրել է համապատասխան **105,106** պիրազոլիլ և **107,108** պիրիդազինիլ ածանցյալների առաջացմանը:



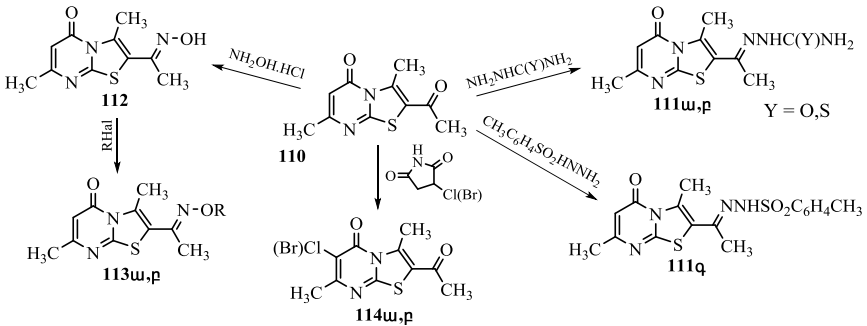
**101,102** Կոնդենսված համակարգում տրիագլային օղակը 1,3-թիագլային ցիկլով փոխարինելու նպատակով 6-մեթիլ-2-թիօքսո-2,3-դիհիդրոպիրիմիդին-4(1H)-ոնը (**Բ**) ռեակցիայի մեջ է դրվել 3-քլորպենտան-2,4-դիոնի հետ: Ըստ ՄՄՌ-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C և ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների տեղակալման ռեակցիան ընթանում է ծմբի ատոմի մոտ: Ստացված միացությունը ենթարկվել է ցիկլման և դեհիդրատացման, որի արդյունքում գոյանում է **110Բ** թիագլուպիրիմիդին-5-ոնը:



Իրականացվել է նաև **Բ** միացության փոխազդեցությունը 1,2-դիքլորէթանի հետ: Ըստ ՄՄՌ և մասս-սպեկտրների տվյալների հաստատվել է, որ ստացվել է 7-մեթիլ-2,3-դիհիդրո-5H-թիազոլո[3,2-a]պիրիմիդին-5-ոնը (**115**):



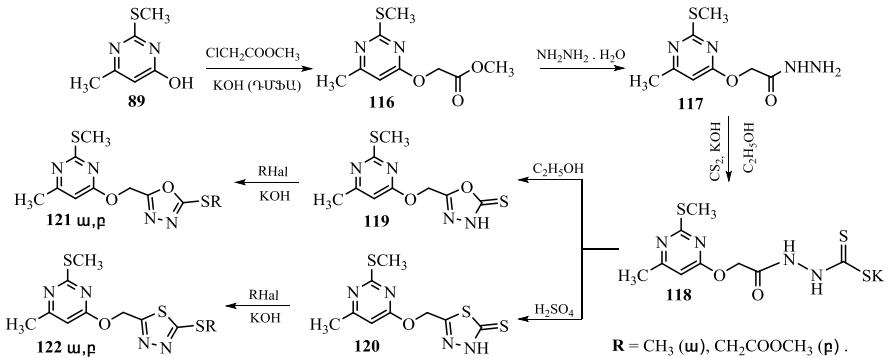
**110** Միացության կետոնային խմբի հաշվին իրականացվել են որոշ փոխարկումներ, որոնց արդյունքում ստացվել են **111ա-գ**, **112**, **113ա,բ** և **114ա,բ** միացությունները:



**113** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**ա**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**բ**): **114** Hal = Cl (**ա**), Br (**բ**).

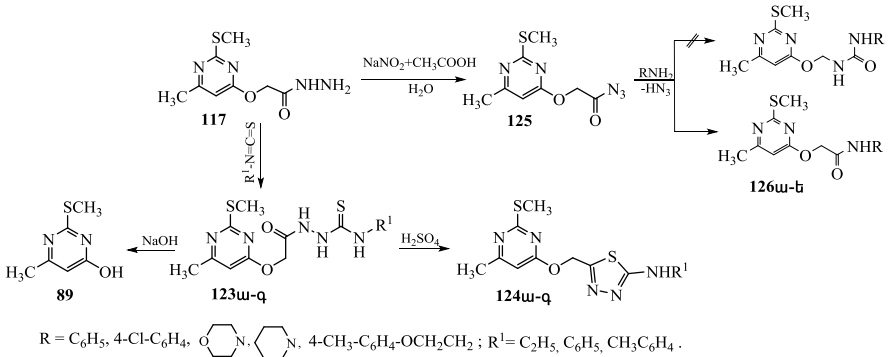
Իրականացվել են 6-մեթիլ-2-(մեթիլթիո)պիրիմիդին-4-ոլի (**89**) մի շարք փոխարկումները, որոնք հանգեցրել են **116**, **117** և **118** միացությունների առաջացմանը: Ուսումնասիրվել է կալիումի 2-(2-((6-մեթիլ-2-(մեթիլթիո)պիրիմիդին-4-իլ)օքսի)ացետիլ)իդրագին-1-կարբոլիթիոատի (**118**) հետերոցիկլումը: Պարզվել է, որ սպիրտային միջավայրում առաջանում է **119** օքսադիազոլթիոնային ածանցյալը, իսկ թթվային միջավայրում՝ **120** թիադիազոլթիոնային ածանցյալը:

ՄՄՌ <sup>1</sup>H և <sup>13</sup>C ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել, որ **119,120** միացությունները հանդես են գալիս թիոն-թիոլային տաուտոմերային ձևերով և հիմքի ներկայությամբ մեթիլացումն ընթանում է էլզոցիկլիկ ծծմբի ատոմի մոտ, որի արդյունքում ստացվում են համապատասխան **121ա,բ** և **122ա,բ** S-տեղակալված ածանցյալները:



Ուսումնասիրվել է նաև **117** միացության փոխազդեցությունը իզոթիոցիանատների հետ, արդյունքում գոյացած **123ա-զ** թիոսմիկարբազիդների հետերոցիկլումը թթվային միջավայրում հանգեցրել է **124ա-զ** թիադիազոլ-2-ամինների առաջացմանը, իսկ հիմնային հիդրոլիզի ժամանակ տեղի է ունենում O-C կապի ճեղքում, որն էլ հանգեցնում է ելային **89** միացությանը:

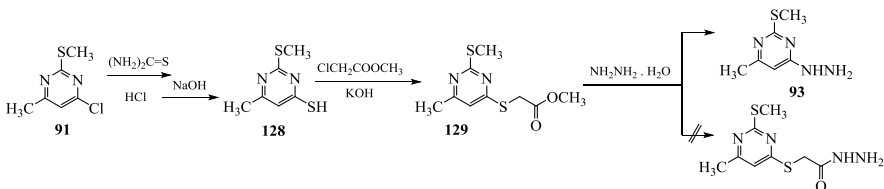
**117** Միացությունը վեր է ածվել **125** ացետիլազիդի: Վերջինս Կուրցիուսի վե-



րախմբավորման ռեակցիայի պայմաններում փոխազդեցության մեջ է դրվել ամինների հետ: Պարզվել է, որ տեղի է ունենում ոչ թե ազոտի անջատում և միզանյութի ածանցյալների առաջացում, այլ անջատվում է HN<sub>3</sub>, գոյացնելով ացետամիդներ: Այս փաստն ապացուցվել է ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների հիման վրա:

Սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրությունների համար նախկինում սինթեզված **117** պիրիմիդինի իզոքսիացետոհիդրազիդներում թթվածնի ատոմը փոխարինվել է ծծմբի ատոմով: Սինթեզն իրականացնելու համար **91** միացությունից ստացվել է միջանկյալ

թիուրոնիումային աղը, ապա **128** միացությունը, որից էլ համապատասխան **129** էսթերը: Վերջինիս հիդրազինոլիզը չբերեց ակնկալվող թիոքացախաթթվի հիդրազիդի առաջացմանը: Ըստ սպեկտրների տվյալների տեղի է ունենում C-S կապի ճեղքում և առաջանում է **93** հիդրազինոպիրիմիդինը:



## ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լաբորատոր-վեգետացիոն ուսումնասիրությունների ընթացքում սինթեզված միացությունների մեծ մասը ցուցաբերել է արտահայտված աճախթանիչ ակտիվություն: Որպես թեստ-օբյեկտ օգտագործվել է լոբին (*Phaseolus vulgaris* L.), իսկ ակտիվությունը համեմատվել է հետերոաուքսինի հետ (100% ակտիվություն):

Սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և իրականացված լաբորատոր-վեգետացիոն փորձարկումների արդյունքում հայտնաբերված աճախթանիչ ակտիվությունների միջև եղած կապի վերաբերյալ կարելի է անել հետևյալ եզրահանգումները.

- պիրազոլային օղակի ներմուծումը բերում է աճախթանիչ հատկությունների նվազմանը, սակայն պիրազոլի 1-N-դիրքում ալիլի կամ ազինիլ տեղակալիչի առկայության դեպքում աճախթանիչ ակտիվությունը մեծանում է;
- հերբիցիդային ակտիվության աճ նկատվում է երկու ազինային օղակներ պարունակող եռ- և քառացիկլիկ չկոնդենսված հետերոհամակարգերում;
- պիրիմիդինիլօքսիօքսադիազոլների մոտ օքսադիազոլային օղակի փոխարինումը թիադիազոլային օղակով բերում է աճախթանիչ ակտիվության աճի:

Ստացված միացությունների շարքերում հայտնաբերվել են արտահայտված աճախթանիչ և հերբիցիդային հատկություններով օժտված նյութեր: Այս արդյունքները վկայում են այն մասին, որ սինթեզված համակարգերը հեռաձևարային են այդ շարքերում բարձր աճակարգավորիչ հատկություններով օժտված նոր ածանցյալների հայտնաբերման համար:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Սինթեզված պիրիդազինի և պիրիմիդինի հիդրազիդների հետերոցիկլման արդյունքում ստացված նոր կոնդենսված և չկոնդենսված համակարգերի՝ 1,2,4-

- տրիագուլի, 1,3,4-օքսադիագուլի և 1,3,4-թիադիագուլի ածանցյալները հանդես են գալիս թիոն-թիուլային տառաոմերային ձևերով, սակայն դրանց ալկիլումն ընթանում է թիուլային ձևի էկզոցիկլիկ ծծմբի ատոմի մոտ, որն էլ ապացուցվել է արգասիքների սպեկտրային տվյալների միջոցով:
2. Առաջին անգամ հաստատվել է, որ պիրագուլիլպիրիդագինի, 2-((6-օքսո-1-ֆենիլ-1,6-դիհիդրոպիրիդագին-3-իլ)օքսի)ացետոհիդրագիդի և 2-ֆենիլ-3-օքսոպիրիդագինի 5-S-տեղակալված 1,3,4-օքսադիագուլային ածանցյալների սինթեզն էկլոզիապես անվտանգ միկրոալիքային ճառագայթների ազդեցության տակ ընթանում է բարձր ելքերով և ավելի կարճ ժամանակահատվածում, քան սինթեզի ավանդական եղանակներով:
  3. 6-((4-Ամինո-6-(դիմեթիլամինո)-1,3,5-տրիագին-2-իլ)օքսի)պիրիդագին-3(2H)-ոնի ալկիլման արգասիքի սպեկտրային տվյալների հիման վրա, ինչպես նաև հանդիպակաց սինթեզով, ապացուցվել է, որ նմանատիպ համակարգերում տեղի է ունենում ոչ թե O-, այլ N-ալկիլում:
  4. Ապացուցվել է, որ 6-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրագուլ-1-իլ)պիրիդագին-3-թիուլի փոխազդեցությունը 2,4-դիքլոր-6-մեթիլ-պիրիմիդինի հետ ընթանում է վերջինիս 4-րդ և ոչ թե 2-րդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին:
  5. ՄՄՌ սպեկտրների և ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների հիման վրա ապացուցվել է, որ 6-մեթիլ-2-թիօքսո-2,3-դիհիդրոպիրիմիդին-4(1H)-ոնի և 3-քլորպենտան-2,4-դիոնի փոխազդեցությամբ ստացված 2-((2-հիդրօքսի-4-օքսոպենտ-2-են-3-իլ)թիո)-6-մեթիլպիրիմիդին-4(3H)-ոնի հետերոցիկլման արդյունքում հնարավոր իզոմերներից գոյանում է միայն 2-ացետիլ-3,7-դիմեթիլ-5H-թիագուլոլ[3,2-a]պիրիմիդին-5-ոնը, իսկ նույն ելանյութի և 1,2-դիքլորէթանի փոխազդման միջանկյալ արգասիքի՝ 2-((2-քլորոէթիլ)թիո)-6-մեթիլպիրիմիդին-4(3H)-ոնի հետերոցիկլումը հանգեցնում է 7-մեթիլ-2,3-դիհիդրո-5H-թիագուլոլ[3,2-a]-պիրիմիդին-5-ոն իզոմերին:
  6. ՄՄՌ սպեկտրային մեթոդով հաստատվել է, որ 2-((6-մեթիլ-2-(մեթիլթիո)պիրիմիդին-4-իլ)օքսի)ացետիլագիդի և ամինների ռեակցիան  $120^{\circ}\text{C}$ -ում, բացարձակ տոլուոլում և պիրիդինի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ ընթանում է ոչ թե ավանդական՝ Կուրցիուսի վերախմբավորման ուղիով, այլ տեղի է ունենում  $\text{HN}_3$ -ի անջատում և ացետամիդների գոյացում:
  7. Իրականացված լաբորատոր-վեգետացիոն ուսումնասիրությունների ընթացքում հայտնաբերվել են արտահայտված ածախթանիչ և հերբիցիդային ակտիվություններ ցուցաբերող, ինչպես նաև այդ երկու հատկությունների համադրությամբ բազմաթիվ միացություններ: Հիմնվելով ստացված արդյունքների վրա կարելի է փաստել, որ.
- ա) բոլոր ուսումնասիրված համակարգերում պիրագուլային օղակի ներմուծումը մոլեկուլի բաղադրության մեջ հիմնականում բերում է ածախթանիչ հատկությունների նվազմանը, սակայն պիրագուլի 1-N դիրքում 2-ամինո կամ 2-մոնո-ալկիլամինոտրիագինային տեղակալիչի առկայության դեպքում ածախթանիչ



- ակտիվությունը մեծանում է: Նմանատիպ 2,4-դիալկիլամինոածանցյալներն արդեն ցուցաբերում են հերբիցիդային հատկություններ;
- բ) հերբիցիդային ակտիվության աճ արձանագրվում է երկու ազինային օղակ պարունակող եռ- և քառացիկլիկ չկոնդենսված հետերոհամակարգերում;
- գ) պիրիմիդինի հիման վրա սինթեզված ածանցյալների շարքում առավել բարձր աճախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերում են դրա 2-S-տեղակալված 4-N-ֆենիլիդրագին-1-կարբօքսամիդը և 2-ամինո-1,3,4-թիադիազոլմեթիլօքսի ածանցյալները;
- դ) սինթեզված համակարգերը հեռանկարային են աճախթանիչ և հերբիցիդային հատկություններով օժտված նոր արդյունավետ պատրաստուկների հայտնաբերման համար, ինչպես նաև կարող են մատչելի ելանյութեր հանդիսանալ նոր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի նպատակային սինթեզների ժամանակ:

### **Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում.**

1. Шаинова Р.С., Гомкцяи Т.А., Карапетян А.В., Енгояи А.П. Синтез новых производных в ряду пиразолилпиридазинов. Третья всероссийская научная конференция (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексообразования". Тез. докл., Москва, 2014, ч. 1, с. 330.
2. Shainova R.S., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Synthesis and growth stimulant activity of (3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine derivatives. 3-rd International conference of organic chemistry (ICOC-2014) "Organic synthesis – driving force of life development". Tbilisi, 2014, p. 121-123.
3. Shainova R.S., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Synthesis of novel growth stimulators based on 6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridazine-3-thiol. V международная конференция CBC2015 "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". Тез. докл., Санкт-Петербург, 2015, с. 235.
4. Shainova R.S., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Synthesis and biological activity in a series pyridazine derivatives. V International Conference of Young Scientists "Chemistry today-2016". Tbilisi, 2016, p. 108-110.
5. Shainova R.S., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Synthesis and biological evaluation of novel 6-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)-2-phenylpyridazin-3(2H)-one derivatives. Международная научно-практическая конференция "Проблемы и достижения современной науки". Материалы конф., Чехия, Прага, 2016, т. 1, с. 10-16.
6. Shainova R.S., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Conventional and microwave-assisted synthesis of novel nonfused bi- and triheterocyclic

systems derivatives having plant growth stimulant activity based on pyridazine. Международная научно-практическая конференция “Современная наука: проблемы и перспективы развития”. Материалы конф., Душанбе, 2016, т. 1, с. 22-35.

7. Gomktsyan T.A., Shainova R.S., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Microwave assisted synthesis of novel nonfused and fused heterocyclic systems derivatives having plant growth stimulant activity based on 3-chloro-6-(3,5-di-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridazine. ChemXpress, 2016, v. 9, № 2, p.183-191.
8. Шаинова Р.С. Синтезы на основе 6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-тиола. Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, № 3, с. 350-356.
9. Шаинова Р.С. Синтез новых стимуляторов роста растений в ряду производных пиридазинилоксиазинов. Вестник РАУ, серия физ-мат. и естеств. наук, 2016, № 1, с. 81-87.
10. Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Shainova R.S., Yengoyan A.P. Synthesis of novel 2-((6-methyl-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)oxy)acetohydrazide derivatives and their growth stimulant properties. J. Chem., Biol. and Phys. Sci., Section A (Chemistry), 2016, v. 6, № 3, p. 1025-1033.
11. Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Shainova R.S., Tavalyan R.A., Ayvazyan A.G., Yengoyan A.P. Synthesis of novel derivatives on the basis of 4-hydrazinyl-6-methyl-2-(alkylthio)pyrimidines and their preliminary biological evaluation. Am. Chem. Sci. J., 2016, v. 16, № 3, p. 1-10.
12. Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Shainova R.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Yengoyan A.P. Synthesis and growth stimulant properties of 2-acetyl-3,7-dimethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one derivatives. J. Chem., 2017, p. 1-8.
13. Shainova R.S., Gomktsyan T.A., Karapetyan A.V., Yengoyan A.P. Synthesis of novel compounds with a combination of pyridazine, pyrazole and 1,3,5-triazine rings and preliminary evaluation of their plant growth stimulant activity. J. Chem. Res., 2017, v. 41, p. 205-209.
14. Енгоян А.П., Гомкцян Т.А., Карапетян А.В., Шаинова Р.С., Сравнение традиционных методов с методикой МВ облучения при синтезе новых биологически активных производных пиридазина. Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 199-217.

Шаинова Р.С., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П. Синтез новых биологически активных производных на базе 2-((6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)окси)ацетогидразида. III Международный конкурс научно-исследовательских работ “Перспективы науки-2016”. Материалы конкурса, Казань, 2016, т. 3, с. 95-102.

РОЗА СЕРГЕЕВНА ШАИНОВА

**СИНТЕЗ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ  
ГЕТЕРОСИСТЕМ НА БАЗЕ АЗИНОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

**Р Е З Ю М Е**

Целью диссертационной работы являлась разработка доступных и эффективных методов целенаправленного синтеза новых, ранее неописанных производных гетероциклических систем с сочетанием в молекулах азинов (пиридазин, пиримидин и 1,3,5-триазин) и различных азолов, на базе каждого из которых разработан целый ряд химических средств защиты растений, изучение их биологических свойств и выявление закономерностей связи между строением полученных соединений и их биологической активностью. Целью исследования явилось также осуществление синтезов под действием экологически безопасного микроволнового облучения и сравнение их результатов с традиционными методами синтеза. Помимо этого одной из целевых задач работы было выявление соединений с сочетанием одновременно двух различных активностей.

На основе пиразолилпиридазина и оксипиридазин-3-она разработаны простые и доступные методы синтеза новых производных целевых неконденсированных гетеросистем с сочетанием в молекулах двух и более гетероциклов, связанных между собой через атомы серы или кислорода. Синтез целого ряда этих производных также был осуществлен под действием микроволнового облучения. Было установлено, что при этом реакции протекают с более высокими выходами, а их продолжительность резко сокращается по сравнению с традиционными методами синтеза.

Идентификация синтезированных соединений осуществлялась с помощью современных физико-химических методов исследования ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ), данные которых позволили не только однозначно доказать их структуру, но и сделать выбор между возможными структурными изомерами или таутомерными формами полученных производных. Так, было доказано, что в ряду синтезированных соединений тиоксопроизводные пиридазина, 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола существуют в тионной таутомерной форме, а их алкилирование, в основном протекает, по экзоциклическому атому серы.

Исследование реакции замещения 6-((4-амино-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-она показало, что замещение происходит у атома азота, а не у атома кислорода гетероцикла. Взаимодействие 6-(3,5-диметил-

1*H*-пиразол-1-ил)пиридазин-3-тиола с 2,4-дихлор-6-метилпиримидином протекает по атому хлора 4-го, а не 2-го положения последнего.

Доказано, что при гетероциклизации 2-((2-гидроксид-4-оксопент-2-ен-3-ил)-тио)-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она, полученного взаимодействием 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она и 3-хлорпентан-2,4-диона, из возможных изомеров образуется лишь 2-ацетил-3,7-диметил-5*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он, а гетероциклизация промежуточного продукта реакции 2-((2-хлорэтил)тио)-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она, полученного реакцией того же исходного соединения с 1,2-дихлорэтаном, приводит к образованию соответствующего 7-метил-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она с насыщенным тиазольным циклом.

Было установлено, что при взаимодействии 2-((6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)окси)ацетилазида с аминами в условиях перегруппировки Курциуса реакция протекает не по традиционному пути, а сопровождается выделением  $\text{HN}_3$  с образованием ацетамидов.

Лабораторно-вегетационный скрининг показал, что синтезированные соединения проявляют выраженные ростостимулирующие свойства. Из них 35 веществ с наиболее высокой активностью (80% и более по сравнению с гетероауксином) были отобраны для более глубоких биологических исследований и дальнейших полевых испытаний. В ряду синтезированных соединений выявлены также вещества, которые в эксперименте одновременно проявили гербицидные свойства в нормах 3 *кг/га* (40-80%). Анализ связи между структурой полученных веществ и их биологическими свойствами позволяет сделать следующие заключения:

а) во всех исследованных системах введение в молекулу пиразольного цикла понижает ростостимулирующие свойства веществ, однако при наличии в 1-*N*-положении последнего 2-амино- или 2-алкиламино-1,3,5-триазина активность значительно повышается. Соответствующие 2,4-диалкил производные уже проявляют гербицидные свойства. Максимальной гербицидной активностью обладают неконденсированные системы с сочетанием двух или трех азиновых циклов;

б) в ряду производных пиримидина высокая ростостимулирующая активность выявлена у 2-*S*-замещенного 4-*N*-фенилгидразин-1-карбоксамиды и 2-амино-1,3,4-тиадиазолметилоксипроизводного;

в) синтезированные гетеросистемы не только перспективны в плане поиска новых росторегуляторов, но и могут служить в качестве прекурсоров при синтезе новых биологически активных соединений.

SHAINOVA ROZA SERGEY

## SYNTHESIS OF NON-FUSED BI- AND TRICYCLIC HETEROSYSTEMS ON THE BASIS OF AZINES AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THEIR DERIVATIVES

### Summary

The aim of the thesis was to develop accessible and effective methods for the targeted synthesis of new, previously undescribed derivatives of heterocyclic systems with a combination of azines (pyridazine, pyrimidine and 1,3,5-triazine) and various azoles in the molecules, which were used for development of a number of known chemical means of plant protection, to study their biological properties and identify the structure-biological activity relationship of the obtained compounds. The aim of the study was also the realization of syntheses under the influence of eco-friendly microwave irradiation and comparison of their results with traditional methods of synthesis. In addition, one of the goals of the work was to find out the compounds with a combination of two different activities simultaneously.

On the basis of pyrazolylpyridazine and oxypryridazin-3-one, the simple and accessible methods for the synthesis of new derivatives of target non-fused heterosystems with a combination of two or more heterocycles linked to each other through sulfur or oxygen atoms have been developed. Synthesis of a number of these derivatives was also carried out under the influence of microwave irradiation. It was found that in this case the reactions proceed with higher yields, and their duration is sharply reduced in comparison with the traditional synthesis methods.

The identification of synthesized compounds was carried out using the modern physico-chemical research methods ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis), whose data allowed not only to unambiguously prove their structure, but also to choose between possible structural isomers or tautomeric forms of obtained derivatives. Thus, it was proved that in the series of synthesized compounds the thioxo-derivatives of pyridazine, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole exist in the thion tautomeric form, and their alkylation mainly proceeds by exocyclic sulfur atom.

The study of substitution reaction of 6-((4-amino-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)pyridazine-3(2*H*)-one showed that the substitution occurs at the nitrogen, and not at the oxygen atom of the heterocycle. The reaction of 6-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridazine-3-thiol with 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine proceeds via the chlorine atom of the 4th and not the second position of pyrimidine.

It was proved that the heterocyclization of 2-((2-hydroxy-4-oxopent-2-en-3-yl)-thio)-6-methylpyrimidine-4(3*H*)-one, which was prepared by reaction of 6-methyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one with 3-chloropentane-2,4-dione, from the possible isomers only 2-acetyl-3,7-dimethyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one is formed, and the heterocyclization of the reaction intermediate 2-((2-chloroethyl)-thio)-6-methylpyrimidin-4 (3*H*)-one, obtained by the reaction of the same starting compound with 1,2-dichloroethane, afforded the corresponding 7-methyl-2,3-dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one with a saturated thiazole ring.

It was found that when 2-((6-methyl-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)oxy)acetyl azide reacts with amines under the Curtius rearrangement conditions, the reaction proceeds not according to the traditional route, but is accompanied with the release of  $\text{HN}_3$  and the acetamides formation.

Laboratory-vegetative screening showed that the synthesized compounds manifested pronounced growth-stimulating properties. Of these, 35 substances with the highest activity (80% or more, compared to heteroauxin) were selected for deeper biological study and further field trials. In the series of synthesized compounds, the substances which in the experiment showed simultaneously herbicidal properties in the application rates of 3 *kg/ha* (40-80%) were also revealed. An analysis of the relationship between the structure of the obtained substances and their biological properties makes it possible to draw the following conclusions:

a) in all the synthesized systems, the introduction of the pyrazole cycle into the molecule reduces the growth-stimulating properties of the substances, however, in the presence of 2-amino- or 2-alkylamino-1,3,5-triazine groups in the 1-*N*-position of pyrazole cycle, the activity rises significantly. The corresponding 2,4-dialkyl derivatives already exhibit herbicidal properties. The maximum herbicidal activity is manifested in non-fused systems with a combination of two or three azine cycles;

b) in the series of pyrimidine derivatives, a high growth-stimulating activity was revealed for 2-*S*-substituted 4-*N*-phenylhydrazine-1-carboxamide and 2-amino-1,3,4-thiadiazole-methyloxy derivatives;

c) the synthesized heterosystems are not only promising in terms of searching for the new plant growth regulators, but they can be used as precursors in the synthesis of new biologically active compounds.