

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵՆՆՈՒՈՒԳԻԱԿԱՆ
ԿԵՆՏՐՈՆ

ԿՆՅԱԶՅԱՆ ԱՐԱՄ ՄԱՑԱԿԱՆԻ

**ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ ՕԺՏՎԱԾ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ N,O,S-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԻՆԳԱՆՂԱՍԱՆԻ
ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ԿՐԱ**

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2012

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

КНЯЗЯН АРАМ МНАЦАКАНОВИЧ

**СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
НА БАЗЕ N,O,S-СОДЕРЖАЩИХ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

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 2012

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Հայաստանի պետական ագրարային համալսարանի գիտական խորհրդում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Փ.Ենգոյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Խ.Գյուլնազարյան

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Ի.Մարկոսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսական պաշտպանությունը կայանալու է 2012 թ. հունիսի 8-ին ժամը 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔ ՊՏ կենտրոնում գործող ԲՈՀ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26): Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔ ՊՏԿ-ի գրադարանում: Սեղմագիրն առաքված է 2012 թ. մայիսի 8-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական

քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ.Մ.Սակարյան

Тема диссертации утверждена на ученом совете Государственного аграрного университета Армении

Научный руководитель:

доктор хим. наук

А.П.Енгоян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук

А.Х.Гюльназарян

доктор хим. наук

А.И.Маркосян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 8-го июня 2012 г. в 13⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010 органической химии, действующего в НТЦ ОФХ НАН РА (0014, г.Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 8 мая 2012 г.

Ученый секретарь специализированного

совета, к.х.н.

Г.М.Макарян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Գյուղատնտեսական մշակաբույսերի բարձր և երաշխավորված բերքի ստացումը մեր ժամանակներում հնարավոր դարձավ նրանց մշակման ինտենսիվ տեխնոլոգիաների կիրառմամբ՝ հիմնված հանքային պարարտանյութերի և պեստիցիդների օգտագործման վրա: Վերջիններս, սակայն, կարող են դիտվել որպես բույսերի պաշտպանության այլընտրանք չունեցող միջոցներ միայն այն դեպքում, եթե դրանք բավարարում են գյուղատնտեսության և էկոլոգիայի հարաձուռն պահանջները: Նոր ստեղծված պատրաստուկները պետք է ցուցաբերեն բարձր արդյունավետություն մշակաբույսերի տարբեր հիվանդությունների և վնասատուների նկատմամբ, լինեն անկայուն շրջակա միջավայրում, ունենան ցածր թունակականություն, իսկ երկարատև օգտագործման դեպքում դրանց քայքայման արդյունքում առաջացած մեթաբոլիտները գեղծ լինեն մութագեն, քաղցկեղածին և տերատոգեն ազդեցություններից: Բացի դրանից, ինչպես դեղամիջոցների, այնպես էլ պեստիցիդների կիրառման ընթացքում վնասակար օրգանիզմները կայունություն են ձեռք բերում օգտագործվող պատրաստուկների նկատմամբ, ինչը նվազեցնում է դրանց ազդեցության արդյունավետությունը:

Նշված խնդիրները անհրաժեշտ են դարձնում պեստիցիդների զինանոցի սիստեմատիկ համալրումը ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված նոր պատրաստուկներով: Առավել կարևոր է պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված օրգանական միացությունների հայտնաբերումը նախկինում չուսումնասիրված համակարգերում: Դա է պատճառը, որ արդյունավետ և շրջակա միջավայրի համար համեմատաբար անվտանգ պեստիցիդների մշակումը բավականին բարդ ու դժվարալույծ հիմնահարց է, և պատահական չէ, որ այն դարձել է ժամանակակից սինթետիկ օրգանական քիմիայի կարևոր արդիական խնդիրը:

Աշխատանքի նպատակը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական նպատակն է եղել մշակել 3-այլիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-3H-թիազոլ-5-իլ-կարբոնաթթվի հիդրազիդի հիմքի վրա պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված N,O,S-հետերոատոմներ պարունակող հինգանդամանի (տրիազոլ, օքսադիազոլ, թիադիազոլ) չկոնդենսված բիցիկլիկ նոր համակարգերի սինթեզի մատչելի եղանակներ, ուսումնասիրել դրանց փոխարկումները, կառուցվածքային առանձնահատկությունները, ինչպես նաև կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի առանձնահատկությունները:

Գիտական նորույթը: Մշակվել է բարձր ելքերով թիազոլ-5-արիլսուլֆոնիլմիզանյութերի ստացման նոր եղանակ: 3-Ալիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-3H-թիազոլ-5-իլ-կարբոնաթթվի հիդրազիդի հիմքի վրա սինթեզվել են N,O,S-պարունակող չկոնդենսված նոր, նախկինում չուսումնասիրված, բիցիկլիկ համակարգեր, որոնցում թիազոլային օղակը անմիջականորեն միացած է տրիազոլային, օքսադիազոլային և թիադիազոլային ցիկլերին: Կատարված սպեկտրալ ուսումնասիրությունների հիման վրա հաստատվել է, որ հետերոցիկլման արդյունքում գոյացած 2-մերկապտա-, 2-ամինա- և 2-ալիլամինաածանցյալների դեպքում առկա են թիոն-թիոլային կամ ամին-իմինային տաուտոմերային հավասարակշռություններ, որոնց դիրքը շեղվում է՝ կախված տեղակալիչների բնույթից: Ելնելով դրանց տաուտոմերային կառուցվածքից՝ առաջարկվել են եղա-

նակներ այդ միացությունների ռեգիոսելեկտիվ (էկզոցիկլիկ կամ էնդոցիկլիկ հետերոատոմների մոտ) ալկիլման կամ ացետիլման համար: Մշակվել են երկու ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող 4-ամինա-5-թիօքսո-[1,2,4]-տրիազոլային ածանցյալների ինչպես S-տեղակալման, այնպես էլ ամինախմբի հաշվին Շիֆֆի հիմքերի ստացման եղանակներ: Ցույց է տրվել, որ բրոմացետոֆենոնի հետ փոխազդելիս՝ ռեակցիոն կենտրոններ են հանդիսանում միաժամանակ և՛ SH, և՛ NH₂ խմբերը, որոնք հանգեցնում են տրիազոլային օղակի հետ կոնդենսված 1,3,4-թիադիազինային ցիկլի առաջացմանը: Մշակվել է 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-3H-թիազոլ-5-իլ-էթանոնների սինթեզի եղանակ՝ ջրային միջավայրում ալկիլդիթիոկարբամատների և 3-քլորպենտադիոն-2,4-ի փոխազդեցությամբ: Հաստատվել է, որ էթանոններից ստացված օքսիմները և դրանց O-տեղակալված (ալկիլ, ազինիլ) ածանցյալները հանդես են գալիս երկու Z- և E- տարածական իզոմերների ձևով, որոնց քանակական հարաբերությունը կախված է տեղակալիչների մոլեկուլների չափերից:

Կիրառական նշանակությունը: Մշակվել են բարձր էլքերով N,O,S-պարունակող, նախկինում չուսումնասիրված, չկոնդենսված բիցիկլիկ համակարգերի ստացման մատչելի եղանակներ: Լաբորատոր փորձարկումների արդյունքում սինթեզված համակարգերի շարքում հայտնաբերվել են ինչպես առանձին ածախթանիչ կամ ֆունգիցիդային բարձր ակտիվությամբ, այնպես էլ միաժամանակ այդ երկու հատկություններով օժտված միացություններ: Փորձարկման տվյալները որոշակի եզրակացությունների են հանգեցրել ստացված նյութերի կառուցվածքի և դրանց կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի վերաբերյալ՝ կախված մոլեկուլում երկու ցիկլերի՝ թիազոլ և տրիազոլ (օքսադիազոլ, թիադիազոլ) և դրանց տեղակալիչների բնույթից: Սինթեզված նյութերից առավել ակտիվները առանձնացվել են դաշտային փորձարկումների համար: Ատենախոսական աշխատանքում ստացված միացությունները գործնական հետաքրքրություն են ներկայացնում ոչ միայն որպես պոտենցիալ պեստիցիդներ, այլ նաև որպես մատչելի էլանյութեր նոր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզի համար:

Հրատարակությունները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 3 գիտական հոդվածներում, 4 միջազգային գիտաժողովներում՝ International Conf. “Biotechnology and health”-4 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2010; 2-nd International Conference on Organic Chemistry “Advances in Heterocyclic Chemistry” Tbilisi-2011, 2-nd International conference of young scientists “Chemistry today-2012”. Tbilisi-2012, Հայկական քիմիական ընկերության 2-րդ “Новые материалы и процессы”(с международным участием) և Ռուս-Հայկական (Սլավոնական) պետական համալսարանի 5-րդ տարեկան գիտաժողովին:

Ատենախոսական աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքով 125 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, **աղյուսակներից**, եզրակացություններից, գրական ցանկից (260 հղում) և հավելվածից:

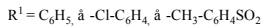
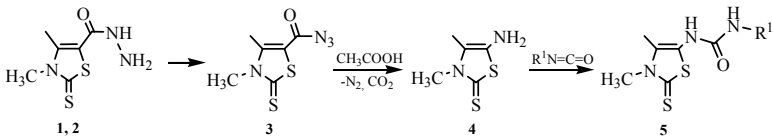
ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆՆԱԿԱՌԹՅՈՒՆ

ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ ՕԺՏԿԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ N,O,S-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԻՆՔԱՆՂԱՍԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

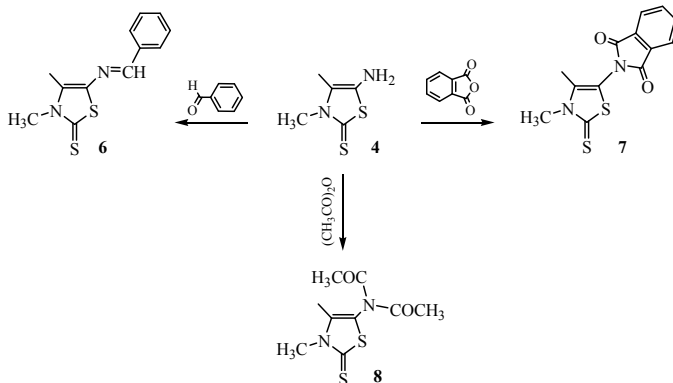
Սինթեզի տեսանկյունից ատենախոսական աշխատանքի նպատակն է եղել 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-թիազոլ-5-իլ կարբոնաթթվի հիդրազիդի հիմքի վրա մշակել նախկինում չուսումնասիրված N,O,S-հետերոատոմներ պարունակող (տրիազոլ, օքսադիազոլ, թիադիազոլ), չկոնդենսված բիցիկլիկ համակարգերի ստացման մատչելի եղանակներ:

Պեստիցիդների պրոբլեմային լաբորատորիայում նախկինում իրականացվել են լայնածավալ աշխատանքներ 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-թիազոլիլ-5-իլ կարբոնաթթվի ազիդների փոխարկումների ուղղությամբ: Այս ազիդները ամենատարբեր նուկլեոֆիլների հետ առաջացնում են կարբամինաթթվի, միզանյութի, սեմիկարբազիդի ածանցյալների մեծ շարք, որոնցում հայտնաբերվել են բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված մի խումբ միացություններ՝ աճախթանիչներ, ֆունգիցիդներ, հերբիցիդներ: Հարկ է նշել, որ արիլսուլֆամիդների հետ փոխազդեցությունը, որը կբերեր ակնկալվող բարձր հերբիցիդային ակտիվությամբ արիլսուլֆոնիլմիզանյութերի առաջացմանը, կա՛մ չի ընթացել կա՛մ վերջնանյութերը ստացվել են շատ ցածր ելքերով:

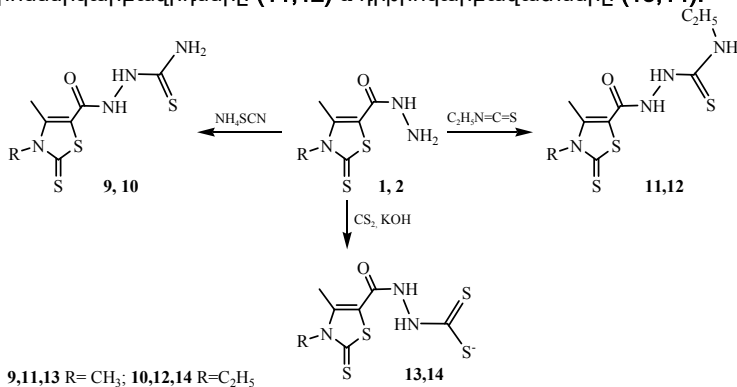
Նպատակային թիազոլ-5-արիլսուլֆոնիլմիզանյութերի սինթեզը մեր կողմից իրականացվել է մեկ այլ եղանակով: Նախ համապատասխան ազդից (3) սառցային քացախաթթվում տաքացնելիս ստացվել է 5-ամինա-3,4-դիմեթիլ-3H-թիազոլ-2-թիոնը (4), իսկ վերջինս արիլ- կամ արիլսուլֆոնիլիզոցհամատների հետ բավականին բարձր ելքերով առաջացրել է համապատասխան միզանյութերը (5):



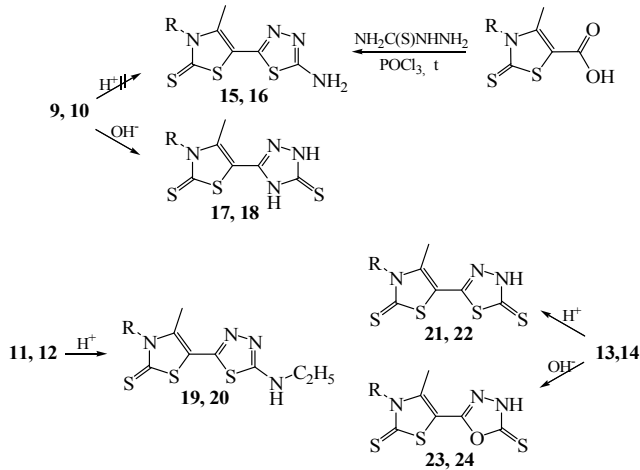
Իրականացվել է 5-ամինաթիազոլի (4) փոխազդեցությունը բենզալդեհիդի, քացախանհիդրիդի և ֆտալանհիդրիդի հետ, արդյունքում ստացվել են համապատասխան բենզիլիդենամինա- (6), N,N-դիացետիլամինա- (7) և 1,3-դիօքսոդիհիդրոլիլ- (8) ածանցյալները: Սինթեզված միացությունների (3-8) կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ, ¹H և ¹³C ՄՄՌ սպեկտրային տվյալներով:



Ացիլհիդրազիդները հանդիսանում են բազային ելանյութեր հինգանդամանի հետերոցիկլերի (տրիազոլ, օքսադիազոլ, թիադիազոլ) սինթեզների համար: Այդ նպատակով 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-թիազոլ-5-իլ կարբոնաթթվի հիդրազիդի (1,2) հիմքի վրա ստացվել են համապատասխան թիոսեմիկարբազիդները (9,10), 4-էթիլթիոսեմիկարբազիդները (11,12) և դիթիոկարբազատները (13,14):

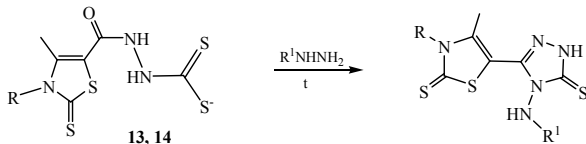


Իրականացվել են սինթեզված երեք շարք միացությունների թթվային և հիմնային հիդրոլիզները: Հաստատվել է, որ խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում 20 °C-ում 11,12 և 13,14 միացությունների ներմուկուլային հետերոցիկլման արդյունքում առաջանում են համապատասխանաբար 2-էթիլամինա- (19,20) և 2-թիոքսո-[1,3,4]-թիադիազոլները (21,22): Սակայն նույն պայմաններում մեզ չի հաջողվել իրականացնել 2-ամինա-[1,3,4]-թիադիազոլների (15,16) սինթեզը համապատասխան թիոսեմիկարբազիդներից (9,10):



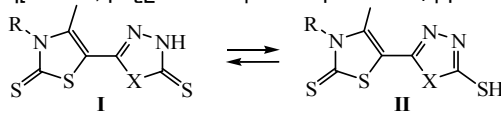
Նպատակային 2-ամինա-[1,3,4]-թիադիազոլները (**15,16**) սինթեզվել են 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-թիազոլ-5-կարբոնաթթվի և թիոսենիկարբազիդի խառնուրդը ֆոսֆորի օքսիքլորիդում եռացնելիս: 5-թիոքսո-[1,2,4]-տրիազոլները (**17,18**) և 2-թիոքսո-[1,3,4]-օքսադիազոլները (**23,24**) ստացվել են ելային համակարգերից (**9,10,13,14**) կալիումի հիդրօքսիդի 10% ջրային լուծույթում եռացնելով:

Դիթիոկարբազատները (**13,14**) հիդրազինհիդրատի և ֆենիլհիդրազինի հետ փոխազդելիս առաջացրել են համապատասխանաբար 5-թիոքսո-4-ամինա- (**25,26**) և 5-թիոքսո-4-ֆենիլամինա-[1,2,4]-տրիազոլներ (**27,28**):



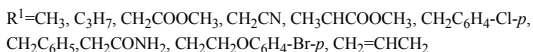
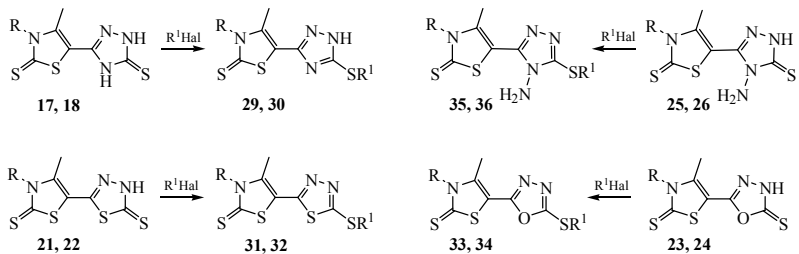
25,20 R¹= H; 27,28 R¹= C₆H₅

Սինթեզված թիոքսածանցյալների մոլեկուլներում (**17,18,21-24**) կարող է ընթանալ թիոլ-թիոնային տաուտոմերային պրոցես (**I⇌II**): Այդ նյութերի ¹³C ՄՄՌ սպեկտրներում թիազոլային օղակի C=S կապի ազդանշանի տիրույթում դիտվում է C=S կապի ևս մեկ կլանում, ինչը համապատասխանում է թիոնային (**I**) ձևին:



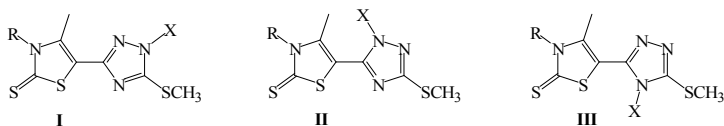
Բազմաթիվ փորձերի արդյունքների հիման վրա մեր կողմից մշակվել և առաջարկվել են այն անհրաժեշտ օպտիմալ պայմանները (լուծիչ, ջերմաստիճան),

որոնց դեպքում իրականացվել են թիոնային ածանցյալների՝ նուկլեոֆիլ տեղակալման ռեակցիաները: Հաստատվել է, որ ջրային լուծույթում կամ չոր ացետոնում ամենատարբեր հալոգենիդների ազդեցությամբ սենյակային ջերմաստիճանում ակտիվումը ընթանում է բացառապես թիոլային ձևի հաշվին, և բարձր էլքերով առաջանում են S-ակլիլածանցյալները: Դրա ապացույցներն են ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում երկրորդ C=S կապի ազդանշանի անհետացումը, ինչպես նաև ^1H ՄՄՌ սպեկտրներում հետերոատոմին միացած ակլիլտեղակալիչների քիմիական շեղումների արժեքները:



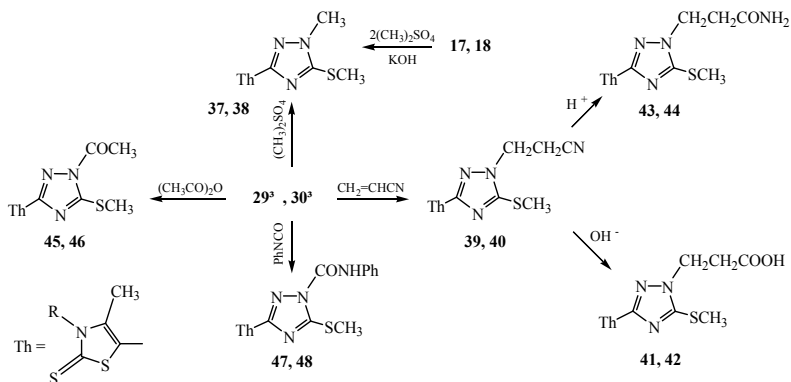
Քանի որ մեր առջև նպատակ էր դրվել իրականացնել քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած փոխադարձ կապի ուսումնասիրությունը, ապա ակտիվման ռեակցիաների ժամանակ հիմնականում օգտագործվել են նույն տեղակալիչները:

Առանձնակի հետաքրքրություն են ներկայացրել **29,30** միացությունների հետագա փոխարկումները, քանի որ տեղակալումը տեսականորեն կարող էր ընթանալ էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմներից յուրաքանչյուրի մոտ, ինչի արդյունքում կառաջանային տարբեր կառուցվածքներով միացություններ (**I**, **II**, **III**):



Որպես մոդելային միացություններ ընտրվել են այդ շարքի SCH_3 -ածանցյալները (**29a,30a**), որոնց փոխազդեցությունը դիմեթիլսուլֆատի, բացալսանհիդրիդի, ֆենիլիզոցիանատի և ակրիլոնիտրիլի հետ հանգեցրել է համապատասխան N^1 -մեթիլ- (**37,38**), N^1 -ացետիլ- (**39,40**), N^1 -ֆենիլամիդո- (**41,42**) և N^1 -ցիանէթիլածանցյալների (**43,44**) առաջացմանը: Վերջինների թթվային և հիմնային հիդրոլիզից ստացվել են համապատասխան ամիդները (**45,46**) և թթուները (**47,48**):

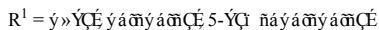
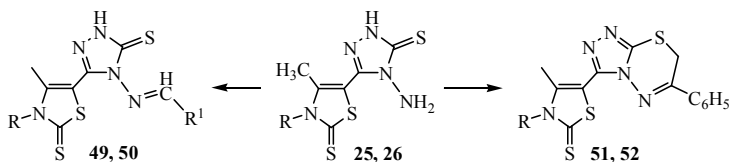
37,38 միացությունները ստացվել են նաև հանդիպակաց սինթեզով՝ **17,18**-ի և դիմեթիլսուլֆատի (1:2 մոլային հարաբերությամբ) փոխազդեցությամբ: Պետք է շեշտել, որ N-ածանցյալները, ի տարբերություն S-ածանցյալների, ստացվում են միայն տաքացնելիս:



Սինթեզված N-տեղակալված ածանցյալների (37,48) և մոդելային (29ա,30ա) միացությունների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրներում երկու հետերոցիկլերի (թիազոլ և տրիազոլ) ածխածնի ատոմների քիմիական շեղումները համընկնում են, ինչը ապացուցում է դրանց նույնատիպ կառուցվածքը:

Համաձայն գրականության տվյալների 5-մեթիլտուլֆանիլ-[1,2,4]-տրիազոլների N-տեղակալված ածանցյալների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրներում C₅ ատոմի ազդանշանները I, II և III կառուցվածքներում ընկած են համապատասխանաբար 149.6–153.1 մ.բ., 157.7–160.7 մ.բ. և 145.4–146.1 մ.բ. տիրույթներում: Մեր կողմից սինթեզված (29ա,30ա և 37-42) միացությունների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրներում այդ ածխածնի ատոմի ազդանշանը ընկած է 153.94-154.90 մ.բ. տիրույթում, ինչը համապատասխանում է I կառուցվածքին:

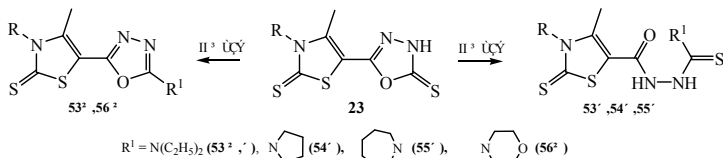
4-Ամինա-[1,2,4]-տրիազոլ-5-թիոնները (25,26) բենզալդեհիդի, ֆուրֆուրոլի և 5-նիտրոֆուրֆուրոլի ազդեցությամբ սպիրտում խիտ աղաթթվի ներկայությամբ 4 ժ եռացնելիս առաջացնում են Շիֆֆի հիմքեր (49,50)։



25,26 միացությունները 75% էթանոլում բրոմացետոֆենոնի հետ փոխազդելիս (70-80 °C) ռեակցիային մասնակցում են միաժամանակ երկու ֆունկցիոնալ խմբեր (SH և NH₂), որի արդյունքում առաջացնում է տրիազոլային ցիկլի հետ կոնդենսված 1,3,4-թիադիազինի օղակ (51,52):

Ուսումնասիրվել է նաև 2-թիոքսո-[1,3,4]-օքսադիազոլային ածանցյալի (23) և ալիֆատիկ, ցիկլիկ ու հետերոցիկլիկ երկրորդային ամինների փոխազդեցությունը պրոպանոլում 100-110°C ելանյութերի 1:2 մոլային հարաբերությամբ: Հաստատվել

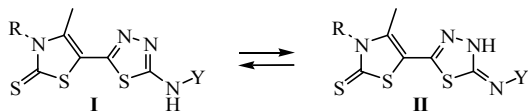
է, որ կախված ամինի բնույթից՝ առաջանում են ինչպես 2-ամինա-(**U**), այնպես էլ 4-տեղակալված թիոսեմիկարբազիդի (**P**) ածանցյալներ, որոնց կառուցվածքը ապացուցվել է ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրային տվյալներով:



Այսպես, դիէթիլամինի դեպքում (**53**) **U:P** հարաբերությունը՝ 3:1-ի է, պիրոլիդինի (**54**) և ազեպանի (**55**) դեպքում գերակշռում է **P** ձևը, իսկ մորֆոլինի (**56**) դեպքում ստացվում է միայն **U** ձևը:

Գրականության մեջ կան տվյալներ, որ ամինա-, ալկիլամինա- և ացետիլ-ամինաթիազոլի կամ թիադիազոլի ածանցյալներից շատերը օժտված են հակաբորբոքային, հակասնկային, հակաուռուցքային, հերբիցիդային, ակարիցիդային և այլ ակտիվությամբ: Այս առումով, հետաքրքիր էր իրականացնել 2-ամինա-(**15,16**) և 2-էթիլամինաթիադիազոլների (**19,20**) հետագա փոխարկումները կենսաբանորեն ակտիվ նոր միացությունների ստացման ակնկալիքով:

Այս միացությունների մոլեկուլներում առկա է $-\text{N}=\text{C}-\text{NH}-$ ամիդինային խումբ, և կախված շարժունակ ջրածնի ատոմի դիրքից՝ դրանք կարող են հանդես գալ ամինային (**I**) և իմինային (**II**) ձևերով: Այդ պատճառով անհրաժեշտ էր ոչ միայն հաստատել

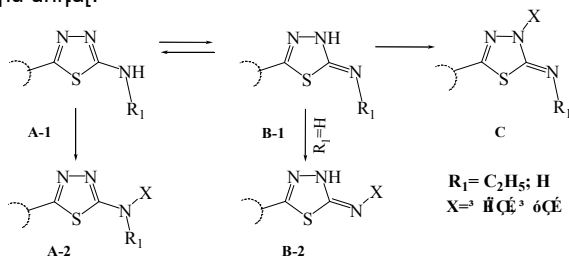


դրանց տաուտոմերային կառուցվածքը, այլ նաև որոշել տեղակալման դիրքը ստացված միացություններում, որը կարող է ընթանալ ինչպես էկզոցիկլիկ, այնպես էլ էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմների մոտ: Բացի դրանից՝ մոլեկուլներում կարող են ընթանալ նաև այլ դինամիկ պրոցեսներ (արգելակված պտույտներ ամիդային, էկզոցիկլիկ C-N և երկու հետերոցիկլները միացնող C-C կապերի շուրջը):

Նշված դինամիկ պրոցեսները ուսումնասիրելու համար ամենատեղեկատվական են համարվում ^1H և ՄՄՌ սպեկտրալ մեթոդները: Այնուամենայնիվ, եթե այդ մեթոդներով միանշանակ ապացուցվել է 2-ալկիլամինաածանցյալների ամինային կառուցվածքը, ապա 2-ացիլամինա- և 2-ալկիլացիլամինա-[1,3,4]-թիադիազոլների դեպքում գրական տվյալները բավականին հակասական են:

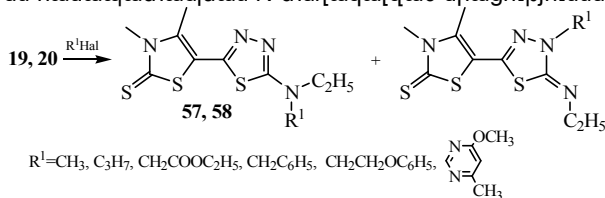
Մեր կողմից սինթեզված էլային 2-էթիլամինաածանցյալների (**19,20**) ^1H ՄՄՌ սպեկտրներում մեթիլենային և NH խմբերի պրոտոնների միջև դիտվող սպին-

սպինային փոխազդեցությունը ($J=5.3 \text{ Հg}$) հաստատում է դրանց ամինային կառուցվածքը (**A-1**) (**1**): Հետևաբար այդ միացությունները կարող են հանդիսանալ որպես ամինային մոդել:



Սինթեզված 2-ամինաածանցյալներին (**15,16**) նույնպես կարելի է վերագրել ամինային կառուցվածք (**A-1**), քանի որ դրանց 1H ՄՄՌ սպեկտրներում առկա են NH_2 -ի երկարտոնային ազդանշաններ ($7.2-7.3$ մ.բ), իսկ ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում թիադիազոլային օղակի ածխածնի ատոմների քիմիական շեղումները համընկնում են 2-էթիլամինաածանցյալների նույն ածխածնի ատոմների քիմիական շեղումների հետ:

2-էթիլամինաածանցյալները (**19,20**) ալկիլ (արիլ, ալկենիլ, բենզիլ, ազինիլ) հալոգենիդների ազդեցությամբ KOH -ի ներկայությամբ ացետոնում տաքացնելիս առաջացնում են համապատասխան N-տեղակալված միացություններ:



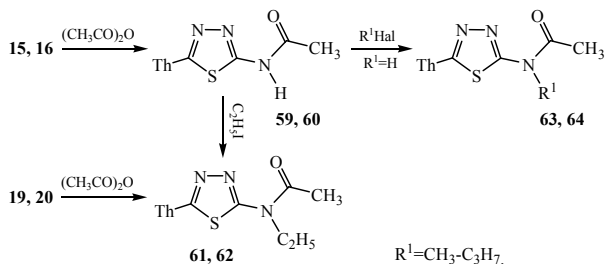
Սինթեզված (**57,58**) միացությունների 1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում առկա են ռեզոնանսային կլանումների երկու խումբ՝ ինտեգրալային ինտենսիվությունների $\sim 10:1$ հարաբերությամբ, որոնք համապատասխանում են երկու իզոմերներին: Վերջիններիս միջև տեղի չի ունենում դինամիկ անցում, քանի որ մինչև 140 °C տաքացնելիս սպեկտրներում ազդանշանների տեսքի կամ դիրքի որևէ փոփոխություն չի դիտվում: Հետևաբար, կառուցվածքային իզոմերները համապատասխանում են [1,3,4]-թիադիազոլի էքզոցիկլիկ և էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմների մոտ տեղակալված երկու ածանցյալներին: 2-Դիէթիլամինաածանցյալների (**57բ,58բ**) 1H ՄՄՌ սպեկտրներում երկու էթիլ խմբերի քիմիական շեղումները համընկնում են: ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում դիտվում են միայն գերակշռող իզոմերի կլանումները, որոնք համընկնում են 2-էթիլածանցյալի կլանումների հետ: Այս տվյալները ապացուցում են, որ ալկիլումը ընթացել է հիմնականում էքզոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ:

Ալկիլման մյուս արգասիքների դեպքում, կախված տեղակալիչի բնույթից, այդ իզոմերների հարաբերությունը փոփոխվում է, սակայն հիմնականում գերակշռում է էքզոցիկլիկ տեղակալումը:

ՄՄՌ սպեկտրներում կլանումների երկրորդ խումբը վերագրվում է 3-N-ալկիլման արգասիքներին (**C**): Դրա ապացույցն այն է, որ ^1H ՄՄՌ սպեկտրներում էթիլ- և ալկիլ տեղակալիչների NCH_2 խմբի ազդանշանները շեղված են համապատասխանաբար ուժեղ և թույլ դաշտեր՝ ամինային ձևի համեմատ:

2-Բենզիլտեղակալված արգասիքի (**57q**) ՄՄՌ սպեկտրներում նույնպես առկա են երկու իզոմերների ազդանշաններ, սակայն ժամանակի ընթացքում դիտվում է անակնկալ իզոմերիզացման երևույթ՝ բենզիլային խմբի միգրացիա էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմից էքզոցիկլիկ մոտ (**C** \rightarrow **A-2** անցում): Ֆենոքսիէթիլածանցյալի դեպքում կատարվում է հակառակ պրոցեսը՝ ամինային ձևի մի մասը իզոմերիզացվում է իմինային ձևի (**A-2** \rightarrow **C** անցում): Նմանատիպ միգրացիա գրականության մեջ նկարագրվել է միայն մեկ աշխատանքում տոզիլային խմբի համար:

Ելանյութային 2-ամինա- (**15,16**) և 2-էթիլամինա-[1,3,4]-թիադիազոլային ածանցյալները (**19,20**) քացախանիդրիդի միջավայրում տաքացնելիս ($100-110^\circ\text{C}$) առաջացնում են համապատասխան 2-ացետիլամինա- (**59,60**) և 2-N-էթիլացետիլամինաածանցյալներ (**61,62**): Ալկիլացետիլամինաածանցյալների հանդիպակաց սինթեզ իրականացնելու նպատակով **59,60** միացությունները ենթարկվել են ալկիլման ԴՄՖԱ-ում՝ սենյակային ջերմաստիճանում, որի արդյունքում ստացվել են **61-64** միացությունները:



2-էթիլամինա-[1,3,4]-թիադիազոլի ացետիլումից ստացված արգասիքների (**61,62**) ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում առկա է միայն մեկ իզոմերին համապատասխանող ազդանշանների խումբ: ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում դիտվում է կարբոնիլային ածխածնի տրիպլետային սպին-սպինային փոխազդեցությունը NCH_2 խմբի պրոտոնների հետ ($^3J = 4.2 \text{ Հg}$): Այդ նյութերի ԻԿ սպեկտրներում կարբոնիլ խմբի կլանման հաճախությունը ($1650-1658 \text{ սմ}^{-1}$) համընկնում է ամինային կառուցվածքի համար բերված գրական տվյալներին: Այս փաստերը միանշանակ հաստատում են, որ 2-էթիլամինաածանցյալների (**19,20**) ացետիլումը ընթանում է բացառապես էքզոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ, և ստացված 2-էթիլացետամիդները ունեն ամինային կառուցվածք (**A-2**):

Ինչպես նշվել էր, N-ալկիլացետամիդները (**63,64**) սինթեզվել են նաև այլ ճանապարհով: Սկզբում 2-ամինատեղակալված 1,3,4-թիադիազոլներից (**15,16**) ստացվել են համապատասխան ացետիլացված ածանցյալները (**59,60**), որոնք ենթարկվել են հետագա ալկիլման (**63,64**):

^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում **59,60** և **61,62** նյութերի ացետիլ խմբերի և հետերոցիկլերի ածխածնի ատոմների կլանումների դիրքերը գործնականում համընկնում են: Բացի դրանից՝ դիտվում է կարբոնիլային ածխածնի սպին-սպինային փոխազդեցությունը NH պրոտոնի հետ ($^3J=2.5$ Հց): Այս տվյալները խոսում են 2-ացետիլամինաածանցյալների (**59,60**) ամինային կառուցվածքի (**A-1**) օգտին:

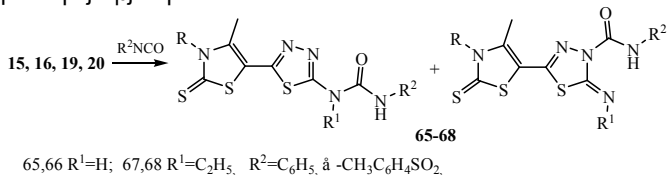
2-Ացետիլամինաածանցյալների ակիլումից հետո գոյացած որոշ միացությունների (**63ա,բ,64գ**) ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում ինտենսիվությունների 4:1 հարաբերությամբ երկու խումբ ռեզոնանսային կլանումների առկայությունը ցույց է տալիս, որ տեղակալումը ընթացել է և՛ էքզոցիկլիկ, և՛ էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմների մոտ: Փոքր ինտենսիվությամբ ազդանշանների քիմիական շեղումները շատ մոտ են ամինային (**A-2**) կառուցվածք ունեցող միացությունների (**61,62**) համապատասխան արժեքներին: Կլանումների երկրորդ խումբը պատկանում է 3-N-տեղակալված (**C**) արգասիքներին: Վերջինների ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում ամենամեծ շեղումները ամինային ձևի համեմատ դիտվում են C-2, C-5, C=O և C(O)CH₃ ածխածնի ատոմների ազդանշանների համար (համապատասխանաբար՝ + 4, -7.5, + 4.5, և +10.0 մ.բ.):

Երկու իզոմերների կառուցվածքը հաստատվել է նաև ԻԿ սպեկտրների տվյալների հիման վրա, որոնցում դիտվում են կարբոնիլ խմբի իմինային ձևի 1598-1615 սմ⁻¹ (զուգորդված) և ամինային ձևի 1661-1665 սմ⁻¹ երկու կլանումներ:

Ներկայացված սպեկտրային տվյալները ապացուցում են, որ 2-ացետիլամինա-ածանցյալների (**59,60**) ակիլուման ժամանակ գերակշռում է էնդոցիկլիկ տեղակալումը:

Մնացած մյուս միացությունների (**63գ,64ա**) ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում դիտվում են միայն 3-N-տեղակալված արգասիքների կլանումներ՝ չնայած նրան, որ ակիլուման պայմանները բոլոր դեպքերում նույնն էին:

Իրականացվել է էլային թիադիազոլների (**15,16,19,20**) և իզոցիանատների փոխազդեցությունը տոլուոլում 115-120 °C-ում պիրիդինի կատալիտիկ քանակների առկայությամբ:



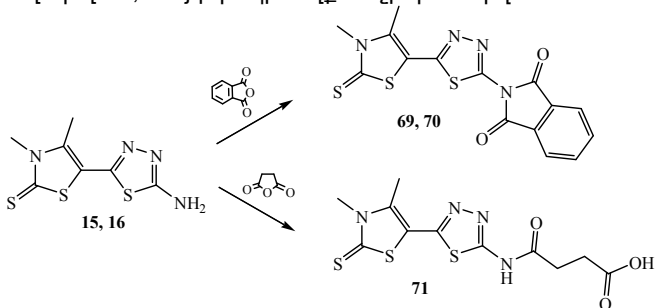
2-N-էթիլ-N-արիլմիզանյութի ածանցյալների (**67,68**) ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում դիտվում են ռեզոնանսային կլանումների երկու խումբ՝ ինտենսիվությունների 6:1 հարաբերությամբ: Գերակշռող իզոմերի ամինային կառուցվածքը (**A-2**) ապացուցվում է այն հանգամանքով, որ դրա ՄՄՌ սպեկտրներում ազդանշանների քիմիական շեղումները, ինչպես նաև ԻԿ սպեկտրներում կարբոնիլային խմբի կլանումների հաճախությունները, շատ մոտ են **61,62** միացությունների համապատասխան ազդանշանների արժեքներին:

Կլանումների երկրորդ խումբը պատկանում է սինթեզված միացությունների իմինային ձևին (**C**):

N-Արիլմիզանյութի ածանցյալների (**65,66**) և ամինային կառուցվածք ունեցող **61,62** միացությունների ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում C-5 ածխածնի ատոմի կլանումների քիմիական շեղումները շատ մոտ են: Մոտ են նաև **65,66** և **59,60** նյութերի ԻԿ սպեկտրներում կարբոնիլային խմբի կլանումների հաճախությունները ($1717\text{-}1719\text{ սմ}^{-1}$ և $1697\text{-}1706\text{ սմ}^{-1}$ համապատասխանաբար): Այս փաստերը վկայում են, որ N-արիլմիզանյութի ածանցյալները (**65,66**) հիմնականում հանդես են գալիս ամինային ձևով (**A-2**):

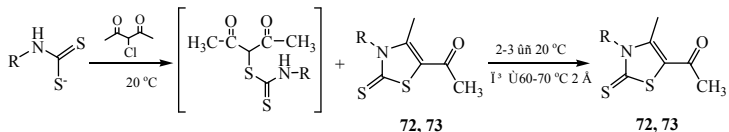
71 և **59,60** նյութերի ^1H , ^{13}C ՄՄՌ և ԻԿ սպեկտրների նմանատիպ համեմատությունը նույնպես հանգեցնում է **71** միացությունների ամինային կառուցվածքին (**A-2**):

Ուսումնասիրվել է նաև 2-ամինա-[1.3.4]-թիադիազոլի փոխազդեցությունը ֆտալանհիդրիդի և սաթաթթվի անհիդրիդի հետ: Հաստատվել է, որ ֆտալանհիդրիդի հետ 1:2 մոլային հարաբերությամբ $220\text{-}225\text{ }^\circ\text{C}$ միահալելիս առաջանում է 2-([1.3.4]-թիադիազոլ-2-իլ)-իզոինդոլ-1,3-դիոնը, իսկ նույն պայմաններում սաթաթթվի անհիդրիդի հետ՝ բաց շղթայով միացություն: Վերջինիս կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ, ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրային տվյալներով: Այսպես, ԻԿ և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում առկա են երկու տարբեր կարբոնիլային խմբերի կլանումներ, իսկ ^1H ՄՄՌ սպեկտրներում դիտվում են CH_2CH_2 խմբին համապատասխանող երկու տրիպլետային ազդանշաններ և OH ու NH պրոտոնների լայնացված սինգլետային կլանումներ: Նշված երկու ռեակցիաների տարբեր ընթացքը, ըստ երևույթին, կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ ֆտալանհիդրիդի մոլեկուլում կարբոնիլային խմբերի և բենզոլային օղակի զուգորդման հետևանքով C(O)-O կապը ավելի քիչ է բևեռացված, քան սաթաթթվի անհիդրիդի մոլեկուլում, և այդ կապի ձեղքում չի կատարվում:



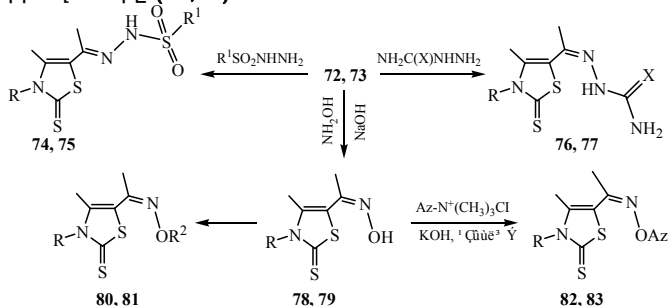
Նախկինում լաբորատորիայի աշխատակիցների կողմից հաստատվել էր, որ ալկիլդիթիոկարբամատների և α -քլորացետոքացախաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությունից ջրային միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանում առաջանում է միայն բաց շղթայով ածանցյալը, որը $100\text{-}110\text{ }^\circ\text{C}$ -ում եռացնելիս ներմոլեկուլային հետերոցիկլման հետևանքով վերածվում է 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-թիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերի: Այս առումով հետաքրքիր էր ուսումնասիրել նույն դիթիոկարբամատների և 3-քլոր-պենտան-2,4-դիոնի

փոխազդեցությունը: Փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ սենյակային ջերմաստիճանում ջրում այդ փոխազդեցությունն ընթանում է շատ արագ, բայց անջատված արգասիքը, բացի սպասվող բաց շղթայով միացությունից, պարունակում է նաև ներոլեկուլային հետերոցիկլունից առաջացած կետոնը (**72, 73**):



Այդ խառնուրդի բենզոլային էքստրակտը 2-3 օր 20 °C-ում պահելիս կամ 60-70 °C-ում 2 ժ. տաքացնելիս առաջանում է միայն ցիկլիկ կետոնը:

Իրականացվել են կետոնային խմբին բնորոշ մի շարք փոխարկումներ: Ջրային միջավայրում, սենյակային ջերմաստիճանում, 20% HCl-ի ներկայությամբ սինթեզվել են արիլսուլֆոնիլհիդրազոնները (**74,75**), իսկ սեմի- և թիոսեմիկարբազիդների հետ ջրում 4-5 ժ. եռացնելիս՝ համապատասխան սեմի- և թիոսեմիկարբազոնները (**76,77**):

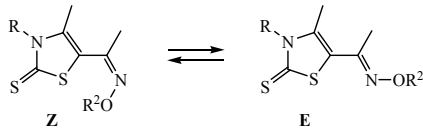


X = O, S R¹ = C₆H₅, ȁ -CH₃C₆H₄, R₂ = CH₃, CH₂COOCH₃, CONHPh
Az = »ñĭ ĩ »Ŧ ĩ³ ĩ² ĩ ĩ ĩĉ ½ĈŸĭ³ Ûȁ ĈñĈĈ ĈŸ

Նշված կետոնների և քլորջրածնական հիդրօքսիլամինի փոխազդեցությունը սպիրտաջրային միջավայրում հիմքի ներկայությամբ 50-60 °C-ում բերել է համապատասխան օքսիմների (**78,79**) առաջացմանը, որոնցում ըստ ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների առկա են **Z**- և **E**- իզոմերներ 1:1 հարաբերությամբ:

Օքսիմների հետագա փոխարկումները դիմեթիլսուլֆատի հետ ջրում 20-25 °C-ում, քլորմեթիլացետատի հետ դիմեթիլֆորմամիդում, ազինիլտրիմեթիլամոնիումային քլորիդների հետ դիօքսանում 50-60 °C-ում և ֆենիլիզոցիանատի հետ տոլուոլում 110-115 °C-ում բերել են O-տեղակալված ածանցյալների առաջացմանը (**80-83**):

O-Տեղակալված ածանցյալների ՄՄՌ սպեկտրներում ևս դիտվում են կլանման ազդանշանների երկու խումբ, որոնք համապատասխանում են մոլեկուլների տարածական **Z**- և **E**- իզոմերներին, որոնց քանակական հարաբերությունը կախված է տեղակալիչների տարածական չափերից:



Մեծացնելով թթվածնի ատոմի մոտ գտնվող տեղակալիչի տարածական չափերը՝ E իզոմերի քանակը սկսում է գերակշռել (մինչև Z/E = 1:7):

ՄԻՆԹԵԶՎԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆ

Միացությունների կենսաբանական՝ ֆունգիցիդային և աճակարգավորիչ ակտիվությունը (արդյունավետությունը), որոշվել է լաբորատոր պայմաններում՝ օգտագործելով ֆիտոպաթոլոգիայում ընդունված մեթոդները:

Ֆունգիցիդային ակտիվությունը որոշվել է միացությունների 0.1%, 0.01% և 0.001% լուծույթների, սուսպենզիաների, էմուլսիաների համար, որպես տեսություն օգտագործվել է ցորենի քարամորիկ հիվանդության հարուցիչ *Tilletia tritici* սնկի քլամիդոսպորները:

Միացությունների ֆունգիցիդային ակտիվության ստուգման արդյունքում պարզվել է 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-1,3-թիազոլ-5-իլ-[1,2,4]-տրիազոլ-5-թիոնների և դրանց 5-S-տեղակալված (**9,10,23-36**) ածանցյալների ֆունգիցիդային ակտիվությունը քարամորիկի հարուցիչի դեմ 0.1% և 0.01% կոնցենտրացիաների դեպքում քլամիդոսպորների ճնշումը 100 % է, մինչդեռ ամենափոքր կոնցենտրացիայի 0.001 % դեպքում հարուցիչի աճը (**15, 29ա,գ,ե,է, 30ա, 37**) միացությունները ճնշել են 60-90 %: Երբ համեմատություն է անցկացվում 2-թիոքսո-3-ալկիլ-4-մեթիլթիազոլ-5-իլ-[1,2,4]-տրիազոլ-5-սուլֆանիլթանցյալների ռուցվածքի և ակտիվության միջև, պարզվում է, որ տրիազոլային օղակի միևնույն 5-S-տեղակալված ածանցյալների ֆունգիցիդային ակտիվությունը կախված է թիազոլային օղակի 3-N-տեղակալիչից, ըստ որում 3-N-CH₃ > 3-N-C₂H₅:

Օքսիմների և դրանց O-տեղակալված ածանցյալների (**80-83**) ֆունգիցիդային ակտիվությունը 0.1 %, 0.01 % կոնցենտրացիաներում կազմել է 100 %, իսկ 0.001 % կոնցենտրացիայում՝ 70-90 % (**83ե, 80գ, 82գ**):

Աճախթանիչ ակտիվությունը որոշվել է փորձարկվող միացությունների 25 մգ/լ և 50մգ/լ կոնցենտրացիաներով: Այս դեպքում ևս օգտագործվել են միացությունների լուծույթները, սուսպենզիաները, էմուլսիաները: Որպես տեսություն՝ վերցվել է լոբին, միացությունների համար որպես էտալոն օգտագործվել է հետերոաուքսինը նույն կոնցենտրացիաներով: Փորձի արդյունքները ցույց են տվել, որ 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-թիազոլ-5-իլ-[1,2,4]-տրիազոլ-5-թիոնները և դրանց S-տեղակալված ածանցյալները (**15,16,29,30,37,38**) ցուցաբերում են բարձր աճախթանիչ ակտիվություն, որոնց շարքում **15, 29ա,գ,ե,է, 30ա, 37** միացությունների 25 մգ/լ և 50 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում, ակտիվությունը կազմում է 65-95 %:

Երբ համեմատություն է անցկացվում 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսո-3H-1,3-թիազոլ-5-իլ-[1,2,4]-տրիազոլ-5-թիոնների և դրանց S-տեղակալված միևնույն

ածանցյալների կառուցվածքի և ակտիվության միջև, ապա այս դեպքում ևս նկատվում է նույն օրինաչափությունը՝ $3-N-CH_3 > 3-N-C_2H_5$:

Առանձնահատուկ պետք է նշել, որ **15, 29ա,գ,ե,է, 30ա, 37** միացությունները օժտված են միաժամանակ բարձր աճախթանիչ և ֆունգիցիդային ակտիվություններով, ինչը շատ կարևոր է տնտեսական արդյունավետության տեսանկյունից:

3-Ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-3H-թիազոլ-5-իլ-[1,3,4]-օքսա(թիա)դիազոլ-2-թիոնները և դրանց S-տեղակալված ածանցյալները (**21-24,31-34**) նույնպես ունեն աճախթանիչ բարձր ակտիվություն: Հաստատվել է, որ 25 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում այն ավելի բարձր է (70-95 %), քան 50 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում (60-70 %): Ստացված տվյալները հաստատում են նաև, որ այս համակարգերում, ի տարբերություն վերը նշվածի, $3-N-C_2H_5 > 3-N-CH_3$ (**31-34**):

Աճախթանիչ ակտիվության արժեքների համեմատությունը 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-3H-թիազոլ-5-իլ-[1,2,4]-տրիազոլ, [1,3,4]-օքսա(թիա)դիազոլների միևնույն S-ածանցյալների շարքում ցույց է տալիս, որ տրիազոլայինից օքսա(թիա)դիազոլային օղակներին անցման ժամանակ 3-N-էթիլթիազոլային միացությունների ակտիվությունը նվազում է, մինչդեռ 3-N-մեթիլի դեպքում այդ փոփոխությունն օրինաչափ չէ:

Օքսիմների և դրանց O-տեղակալված ածանցյալների (**80-83**) աճախթանիչ ակտիվությունը 25մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում 10-15 %-ով գերազանցում է էտալոնային հանդիսացող հետերոատոքսինի ակտիվությունը, իսկ 50 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում՝ 10-21 %-ով: Այստեղ ևս նկատվում է նույն օրինաչափությունը, այսինքն՝ $3-N-CH_3$ -ածանցյալներ $>$ $3-N-C_2H_5$ -ածանցյալներ:

ԵՃՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Մշակվել է թիազոլ-5-արիլսուլֆոնիլմիզանյութերի ստացման նոր եղանակ՝ 5-ամինա-3,4-դիմեթիլ-3H-թիազոլ-2-թիոնի և արիլսուլֆոնիլիզոցիանատների փոխազդեցությամբ: Ցույց է տրվել, որ, ի տարբերություն ընդունված եղանակների, արգասիքները ստացվում են բարձր ելքերով:

2. 3-Ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-3H-թիազոլ-5իլ-կարբոնաթթվի հիդրազիդի հիմքի վրա սինթեզվել են N,O,S-պարունակող չկոնդենսված նոր, նախկինում չուսումնասիրված, բիցիկլիկ համակարգեր, որոնցում թիազոլային օղակը անմիջականորեն միացած է տրիազոլային, օքսադիազոլային և թիադիազոլային ցիկլերին: Հաստատվել է, որ հետերոցիկլման արդյունքում ստացված օղակները ունեն թիոնային կառուցվածք: Մշակվել և առաջարկվել են այն անհրաժեշտ օպտիմալ պայմանները (լուծիչ, ջերմաստիճան), որոնց դեպքում նուկլեոֆիլ տեղակալումն ընթանում է ռեգիոսելեկտիվ՝ բացառապես թիոլային ձևից: Հաստատվել է, որ հետագա տեղակալումը ընթանում է միայն տաքացման պայմաններում տրիազոլային օղակի N¹ էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ:

3. Մշակվել են երկու ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող 4-ամինա-5-թիօքսո- [1,2,4]-տրիազոլային ածանցյալների ինչպես S-տեղակալման, այնպես էլ ամինախմբի հաշվին՝ Շիֆֆի հիմքերի ստացման եղանակներ: Բրոմացետոֆենոնի հետ փոխազդելիս՝ ռեակցիոն կենտրոններ են հանդիսանում միաժամանակ և՛ SH, և՛ NH₂ խմբերը, որոնք հանգեցնում են տրիազոլային օղակի հետ կոնդենսված 1,3,4-թիադիազինային ցիկլի առաջացմանը:

4. Ապացուցվել է թիազոլաթիադիազոլի 2-ամինա- և 2-թիլամինա- ածանցյալների ամինային տաուտոմերային կառուցվածքը: Հաստատվել է, որ վերջինների ալկիլումը ընթանում է միաժամանակ և էկզոցիկլիկ, և էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմների մոտ, էկզո-տեղակալման գերակշռությամբ: Նույն ելանյութերի ացետիլացման ժամանակ տեղակալումը ընթանում է միայն էկզոցիկլիկ ազոտի դիրքում: Ացետիլամինաածանցյալների ալկիլման ժամանակ առաջանում է էքզո- և էնդո-տեղակալված արգասիքների խառնուրդ, վերջինիս գերակշռությամբ:

5. Մշակվել է 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսո-5-իլ-էթանոնների սինթեզի եղանակ՝ ջրային միջավայրում ալկիլդիթիոկարբամատների և 3-քլորպենտադիոն-2,4-ի փոխազդեցությամբ: Հաստատվել է, որ էթանոններից ստացված օքսիմները և դրանց O-տեղակալված (ալկիլ, ազինիլ) ածանցյալները հանդես են գալիս երկու՝ Z- և E- տարածական իզոմերների ձևով, որոնց քանակական հարաբերությունը կախված է տեղակալիչների չափերից:

6. Նախնական լաբորատոր փորձարկումների արդյունքում, սինթեզված համակարգերում հայտնաբերվել են սելեկտիվ՝ ածախթանիչ կամ ֆունգիցիդային բարձր ակտիվությամբ, ինչպես նաև միաժամանակ այդ երկու հատկություններով օժտված միացություններ: Փորձնական տվյալների հիման վրա եզրակացություններ են արվել ստացված նյութերի կառուցվածքի և դրանց կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի վերաբերյալ, կախված երկու ցիկլերի՝ թիազոլ և տրիազոլ(օքսադիազոլ, թիադիազոլ) և դրանց մոլեկուլներում տեղակալիչների բնույթից: Կատարված ուսումնասիրություններից կարելի է եզրակացնել, որ սինթեզված նոր բիհետերոցիկլիկ համակարգերը շատ հեռանակարային են այդ շարքերում սելեկտիվ ֆունգիցիդային և ածախթանիչ ակտիվությամբ, ինչպես նաև միաժամանակ այդ երկու կարևոր հատկություններով օժտված նոր պատրաստուկների հայտնաբերման համար:

Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ հրապարակություններում

1. Элиазян К.А., Князян А.М., Пивазян В.А., Енгоян А.П. Синтез и превращения 5-амино-3,4-диметил-3H-тиазол-2-тиона Хим.ж.Армении 2010, т. 62, №4, с. 494-498.
2. Knyazyan A.M., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P. Synthesis of potentially bioactive 5-(5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-3-alkyl-4-methyl-3H-thiazole-2-thione derivatives // International Conf. "Biotechnology and health"-4 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2010, p 68-71.
3. Князян А.М. Синтез 3,4-диметил-2-тиоксо-5-ацетил-2,3-дигидротиазола и его производных с потенциальной пестицидной активностью. // Материалы 2-ой ноуч.

конф. Арм. Хим. общества(с международным участием) “Новые материалы и процессы” Ереван–Горис 2010 г., с.119.

4. Князян А.М., Элиазян К.А., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П. Синтез и биологическая активность 1-(3-алкил-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-этанов и их О-замещенных производных // Сборник научных статей 5-ой годичной конф-ции РАУ, Ереван-2010, с. 130-136.

5. Knyazyan A.M., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. Synthesis and pesticidal activity of 3-alkyl-4-methyl-5-(5-thioxo-1,2-dihydro-[1,2,4]triazol-3-yl)-3H-thiazole-2-thiones and their derivatives // 2-nd International Conference on organic Chemistry “Advances in Heterocyclic Chemistry” Tbilisi-2011, p. 44-46.

6. Knyazyan A.M., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. Synthesis and growth stimulant activity of 4-amino-5-(3-alkyl-4-methyl-2-thioxo-3H-thiazol-5-yl)-3H-[1,2,4]triazole-3-thiones derivatives // 2-nd International conference of young chemists ICYC-2012”. Tbilisi-2012, p. 44-45.

7. Князян А.М. Синтез биологически активных производных 5-(2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-[1,2,4]-триазол-3-тиона. // Хим.ж.Армении, 2012, т. 65, №1, с. 94-104.

8. Knyazyan A.M., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P. Synthesis and Growth Regulatory Activity of Novel 5-(3-Alkyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-thiazol-5-yl)-3H-[1,3,4]thiadiazole(oxadiazole)-2-thiones and their derivatives. // J. Heterocycl. Commun., 2012, v. 18, №2, p. 105-108.

КНЯЗЯН АРАМ МНАЦАКАНОВИЧ

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА БАЗЕ N,O,S-СОДЕРЖАЩИХ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Резюме

В настоящее время пестициды являются основными химическими средствами защиты культурных растений. Их недостатками являются два основных факта: отрицательное воздействие на окружающую среду, а также появление у вредных организмов резистентности по отношению к применяемым препаратам. По этой причине одной из важнейших задач синтетической органической химии является разработка новых экологически безопасных средств защиты растений, особенно среди новых рядов соединений. В связи с этим целью диссертационной работы являлась разработка доступных методов синтеза новых гетероциклических систем, исследование их превращений, структурных особенностей и физиологической активности, а также выявление закономерностей между строением полученных соединений и их биологическими свойствами.

Из гидразидов 3-алкил-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил карбоновой кислоты синтезированы азиды и далее 5-аминозамещенные производные, из которых реакцией с

арил(арилсульфонил)изоцианатами с высокими выходами получены соответствующие тиазол-5-арил(сульфонил)мочевины.

Гетероциклизацией тех же гидразидов синтезированы новые, ранее не описанные, N,O,S-содержащие неконденсированные бициклические системы, в которых тиазольное кольцо непосредственно связано с триазольным, оксадиазольным и тиadiaзольным циклами. ^1H и ^{13}C ЯМР спектральными методами установлена тионная структура этих соединений. Разработаны оптимальные условия, при которых нуклеофильные реакции замещения протекают региоселективно, исключительно через тиольную таутомерную форму. На основании данных ^{13}C ЯМР доказано, что дальнейшие реакции замещения осуществляются по N^1 эндоциклическому атому азота триазольного цикла и только при нагревании. В случае триазольных систем с двумя функциональными группами (SH и NH_2) разработаны методы как селективного S-алкилирования, так и получения оснований Шиффа за счет 4-аминогруппы. Установлено, что при взаимодействии с бромацетофеноном в реакции участвуют обе эти группы, в результате чего образуется система, в которой триазольное кольцо сконденсировано с 1,3,4-тиадиазинным циклом.

Исследована амин-иминная таутомерия 2-амино- и 2-этиламинопроизводных тиазоло-тиадиазолов. На основании данных ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектров установлено их аминное строение. Доказано, что алкилирование 2-этиламинопроизводных протекает одновременно и по экзоциклическому, и по эндоциклическому атомам азота с преимущественным образованием экзо-продукта. При ацетилировании тех же исходных веществ замещение осуществляется исключительно по экзоциклическому атому азота. Вместе с тем при алкилировании ацетиламинопроизводных образуется смесь двух экзо- и эндозамещенных продуктов с преимущественным содержанием последнего.

Разработан метод синтеза 3-алкил-4-метил-2-тиоксо-5-ил-этанонов реакцией алкилдитиокарбаматов с 3-хлорпентан-2,4-дионом. Установлено, что полученные оксимы и их O-замещенные производные существуют в виде двух **Z**- и **E**-геометрических изомеров, соотношение которых зависит от стерических размеров заместителей при $\text{C}=\text{N}$ двойной связи.

При предварительном биологическом скрининге в синтезированных системах выявлены соединения с высокой фунгицидной и ростостимулирующей активностями. Необходимо особо отметить, что ряд соединений обладают сочетанием этих двух свойств, что очень важно с экономической точки зрения. На основании экспериментальных данных установлена определенная взаимосвязь между строением и биологическими свойствами полученных соединений. Наиболее активные вещества отобраны для дальнейших полевых испытаний. Результаты диссертационного исследования однозначно указывают на то, что синтезированные новые неконденсированные бигетероциклические системы очень перспективны в плане поиска в этом ряду новых препаратов как с селективным фунгицидным и ростостимулирующим действием, так и сочетанием этих двух важных свойств.

KNYAZYAN ARAM MNATCAKAN

SYNTHESIS OF POTENTIALLY BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS ON THE BASIS OF N,O,S-CONTAINING FIVE-MEMBERED HETEROCYCLES

Summary

Currently, pesticides are the main chemical means of cultivated plants protection. Their disadvantages are two basic facts: a negative impact on the environment, as well as the appearance of the harmful organisms resistance against the used preparations. For this reason, one of the most important challenges of synthetic chemistry is the development of new environmentally friendly means of plant protection, especially among the new series of compounds. The purpose of the thesis was the development of the available methods for synthesis of new heterocyclic systems, the study of their transformations, structural features and physiological activity, as well as identification of relations between the structure of the obtained compounds and their biological properties.

From 3-alkyl-4-methyl-2-thioxo-3H-thiazol-5-yl carboxylic acid hydrazides the azides and corresponding 5-aminosubstituted derivatives were synthesized. The latter were reacted with aryl(sulfonyl) isocyanates, and in high yields the thiazole-5-aryl(sulfonyl) ureas were obtained.

By heterocyclization of the same hydrazides were synthesized the series of new, previously undescribed, N,O,S-containing non-condensed bicyclic systems, in which the thiazole ring is directly linked to triazole, oxadiazole or thiadiazole cycles. On the basis of ^1H and ^{13}C NMR data the thione structure of these compounds were proved. The optimal conditions under which the nucleophilic substitution reactions occur regioselectively, exclusively through the thiol tautomeric form were developed. The ^{13}C NMR data proved that the further substitution reactions are carried out at the N¹

endocyclic nitrogen atom of the triazole ring and only when heated. In the case of triazole systems with two functional groups (SH and NH₂) the methods for a selective S-alkylation and also to obtain Schiff bases due to the 4-amino group have been developed. Found that at the interaction with bromoacetophenone the both these groups are participated, and a system, in which the triazole ring fused with 1,3,4-thiadiazine cycle, is formed.

We have studied the amine-imine tautomerism of 2-amino- and 2-ethylamino derivatives of thiazolo-thiadiazols. On the basis of IR, ¹H and ¹³C NMR spectra their amine structure was proved. It was established that the alkylation of 2-ethylamino derivatives proceeds simultaneously at exocyclic, and endocyclic nitrogen atoms with the predominant formation of exo-product. If acetylation of the same starting compounds is carried out, the substitution occurs exclusively at the exocyclic nitrogen atom. However, at alkylation of acetylamino derivatives a mixture of two exo and endo substituted products with a predominant content of the latter were formed.

The method for the synthesis of 3-alkyl-4-methyl-2-thioxo-5-yl-ethanone by the interaction of alkyldithiocarbamates with 3-chloropentane-2,4-dione was developed. It was established that the obtained oximes and their O-substituted derivatives exist in two **Z** and **E** geometric isomers, the ratio of which depends on the steric size of substituents at the double C = N bond.

At a preliminary biological screening in the synthesized systems the compounds with high fungicidal and growth stimulant activities were identified. It is important to emphasize that some compounds have a combination of these two properties, which is very important from an economic point of view. Based on experimental data some relationships between the structure and biological properties of the obtained compounds were determined. The most active compounds are selected for further field trials. The results of the dissertation studies clearly indicate that the synthesized new non-condensed biheterocyclic systems are very promising in terms for finding of new preparations with selective fungicidal and growth stimulant action, and also with combination of these two important properties.