

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ԱՆԻ ԱՐՇԱԿԻ

**N,S,O-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԵՐԿՈՒ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՀԱՄԱԴՐՈՒԹՅԱՄԲ
ՋԿՈՆԴԵՆՍԱԿԱԾ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

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

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

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

Մ.Ս Սարգսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Ա.Լ. Գյուլբուդադյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2017 թ. սեպտեմբերի 29-ին, ժամը 15⁰⁰-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. 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 սնունդամթերքով ապահովելու անհրաժեշտությունը ներկայումս ամենակարևոր խնդիրներից 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 տնտեսական արդյունավետությամբ: 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 ակտիվությամբ 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-Հետերոատոմներ 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 հետաքրքրության զգալի աճ այդ հետերոցիկլերի ածանցյալների նկատմամբ: Մինևնայն ժամանակ, գրականության մեջ սակավ են տվյալները պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված այնպիսի միացությունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում պարունակում են միաժամանակ երկու կամ ավել նշված հետերոցիկլեր, մինչդեռ այդ նոր համակարգերում հնարավոր է հայտնաբերել պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված նոր արդյունավետ պատրաստուկներ:

Աշխատանքի նպատակը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական նպատակն է եղել 1,3,4-թիադիազոլ-2,4-դիթիոնի հիման վրա մշակել պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ 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 աճակարգավորիչ հատկությունները, ինչպես նաև կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի առանձնահատկությունները:

Գիտական նորույթը: ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների հիման վրա ապացուցվել է, որ ելային 3-արիլ-1,3,4-թիադիազոլիդին-2,5-դիթիոնների և 5-S-ալկիլտեղակալված 1,3,4-թիադիազոլ-2(3H)-թիոնների ալկիլումն ընթանում է ծծմբի ատոմի մոտ: Դրանց S-պենտան-2,4-դիոնների հետերոցիկլամաբ 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 քացախաթթվային էսթերների և համապատասխան ագետոհիդրազիդների սինթեզի նոր եղանակներ: Վերջինների փոխարկումները հանգեցրել են մի շարք նոր ացիկլիկ ածանցյալների, ինչպես նաև մոլեկուլներում ծծմբի ատոմի, մեթիլենթիո- կամ օքսոմեթիլենթիո- խմբերի միջոցով միացած 1,3,4-թիադիազոլի և պիրազոլային կամ 1,3,5-օքսադիազոլային ցիկլերի համադրությամբ չկոնդենսված բիցիկլիկ համակարգերի ածանցյալների առաջացմանը:

Հաստատվել է, որ և 3-արիլ-, և 5-S-ալկիլտեղակալված 1,3,4-թիադիազոլների ագետոհիդրազիդները պենտան-2,4-դիոնի հետ փոխազդելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման, իսկ ագետոքացախաթթվի էսթերի հետ գոյացնում են ացիկլիկ ածանցյալներ:

Ապացուցվել է, որ նույն ագետոհիդրազիդների և ոչ սիմետրիկ ազին՝ 2,4-դիքլորպիրիմիդինի ռեակցիան ընթանում է 4-րդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին: Ազինային օղակի մյուս քլորի ատոմի հաշվին իրականացված փոխարկումները բերել են տարբեր ացիկլիկ ածանցյալների առաջացմանն, իսկ դրանցից 2-հիդրազինիլազինի հետերոցիկլման արդյունքում սինթեզվել են մոլեկուլում երեք հետերոցիկլեր պարունակող չկոնդենսված համակարգեր: Մշակվել են ազինների և 1,3,4-օքսադիազոլի համադրությամբ չկոնդենսված բի- և տրիցիկլիկ համակարգերի սինթեզի եղանակներ՝ ելնելով քլորտեղակալված ազիններից, ստացված համապատասխան թիոլներից: Հայտնաբերվել են սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և աճախթանիչ ակտիվության միջև եղած կապի առանձնահատկությունները:

Գործնական նշանակությունը: 1,3,4-թիադիազոլ-2(3H)-թիոնների և դրանց 5-S-ալկիլտեղակալված ածանցյալների հիման վրա մշակվել են դրանց նոր, նախկինում չուսումնասիրված ացիկլիկ, ինչպես նաև երկու կամ երեք հետերոցիկլերի համադրությամբ չկոնդենսված համակարգերի ածանցյալների բարձր ելքերով ընթացող նպատակային սինթեզի մատչելի եղանակներ: Լաբորատոր վեգետացիոն ուսումնասիրությունների ընթացքում սինթեզված միացությունների շարքերում հայտնաբերվել են աճակարգավորիչ ակտիվությամբ օժտված բազմաթիվ նոր պատրաստուկներ: Վերջիններից առանձնացվել են 80%-ից ավել աճախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերած 22 միացություններ՝ դրանցից

ընտրված ամենաարդյունավետ պատրաստուկների դաշտային փորձարկումների հետագա իրականացման նպատակով: Սինթեզված համակարգերը ոչ միայն հեռանկարային են նոր ածախթանիչ ակտիվություն ունեցող միացությունների հայտնաբերման ուղղությամբ, այլ նաև գործնականում կարող են հիմք հանդիսանալ նոր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ստացման համար:

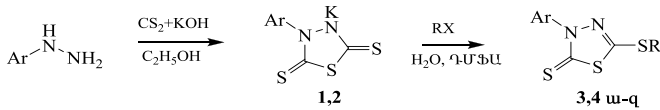
Հրապարակությունները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 7 գիտական հոդվածներում և 5 միջազգային գիտաժողովների զեկույցներում:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի 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 комплексообразования" (Москва, 2014 г.); International congress on heterocyclic chemistry "KOST-2015" (Moscow, 2015); V International conference of young scientists "Chemistry today-2016" (Tbilisi, 2016).

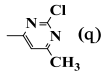
Արենախոսական աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 127 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (305 հղում) և պարունակում է 7 աղյուսակ:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

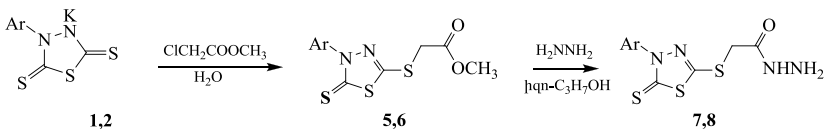
Որպես հիմնական ելանյութ օգտագործվել են 1,2 3-N-արիլ-1,3,4-թիադիազոլ-2,5-դիթիոնների կալիումական աղերը, որոնք ստացվել են 3-N-արիլիդրազինների, ծծմբածխածնի և ալկալու փոխազդմամբ սպիրտային միջավայրում 8-10 °C եռացնելիս: Ստացված աղերը մեղմ պայմաններում փոխազդում են ալկիլիալոզենիդների հետ, առաջացնելով համապատասխան **3,4ա-զ** ալկիլածանցյալներ: Ստացված արգասիքների կառուցվածքն ապացուցվել է ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների հիման վրա: **3,4ա-զ** միացությունների 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 ¹H սպեկտրներում ներմուծվող տեղակալիչների ջրածնի ատոմների կլանումների քիմիական շեղումները համապատասխանում են ծծմբի ատոմին միացած ալկիլային խմբերին: Այս փաստերն հաստատում են, որ ալկիլումն ընթացել է ծծմբի ատոմի մոտ:



R = CH₃ (**ա**); CH₂CONH₂ (**բ**); CH₂CONHPh (**գ**); CH(CH₃)CONHC₆H₄Cl (**դ**);

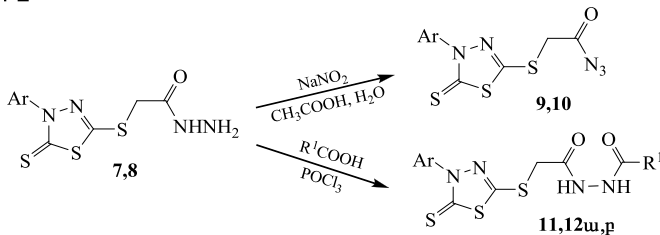
CH₂COOH (**ե**);  (**զ**). Ar = Ph (**1,3**); PhCH₂ (**2,4**), X = Cl, SO₂(CH₃)₂.

Բազմաթիվ փորձերի արդյունքում հաստատվել է, որ **1,2** թիոնների ռեակցիան քլորքացախաթթվի մեթիլ էսթերի հետ բացառապես ընթանում է ջրային միջավայրում նատրիումի հիդրօքսիդի էկվիմոլային և տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ: Յուր է տրվել, որ ստացված **5,6** էսթերների հիդրագինոլիզն ընթանում է միայն իզոպրոպիլ սպիրտի միջավայրում հիդրագինհիդրատի էկվիմոլային քանակների ազդեցությամբ, որի արդյունքում գոյանում են համապատասխան **7,8** հիդրագինոլները:



Ar = C₆H₅ (**1,5,7**); C₆H₅CH₂ (**2,6,8**).

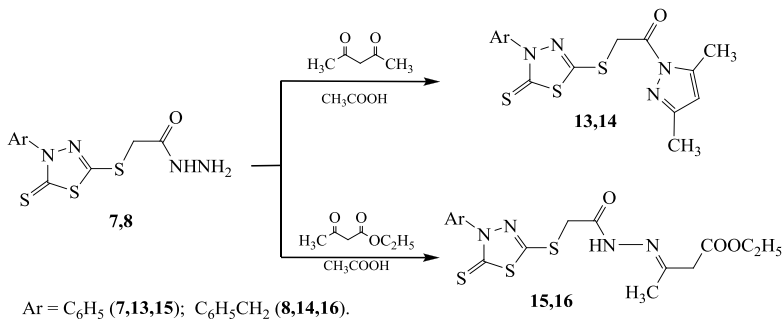
S-Տեղակալված ածանցյալների շարքն ընդլայնելու նպատակով իրականացվել են **7,8** հիդրագինոլների որոշ փոխարկումներ: Այդ միացությունները փոխազդելով նատրիումի նիտրիտի հետ ջրային միջավայրում, քացախաթթվի ներկայությամբ, առաջացնում են համապատասխան **9,10** ազիդներ, իսկ բենզոական թթվի և քլորքացախաթթվի հետ սենյակային ջերմաստիճանում POCl₃-ի միջավայրում 20-22 °C թողնելիս բարձր ելքերով ստացվում են **11,12ա,բ** ացիլաձանցյալները:



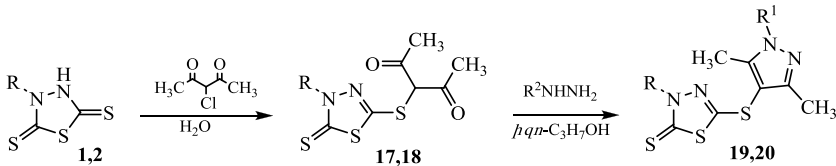
R¹ = Ph (**ա**); CH₂Cl (**բ**). Ar = C₆H₅ (**7,9,11**); C₆H₅CH₂ (**8,10,12**).

Իրականացվել է **7,8** հիդրագինոլների փոխազդեցությունն ացետիլացետոնի և ացետոքացախաթթվի էթիլ էսթերի հետ: Հաստատվել է, որ ացետիլացետոնի


հետ ռեակցիան ընթանում է հետերոցիկլմամբ, որի արդյունքում առաջանում են համապատասխան **13,14** 1-(3,5-դիմեթիլ-1*H*-պիրազոլ-1-իլ)-2-(4-(արիլ-5-թիոքս-4,5-դիհիդրո-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո) էթան-1-ոնները: Հետերոցիկլումը բարձր էլքերով ընթանում է սառցային քացախաթթվի միջավայրում, 12-14 *ժ* ընթացքում սենյակային ջերմաստիճանում: Ի տարբերություն դրա, նույն պայմաններում հիդրազիդների ռեակցիան ացետոքացախաթթվի էթերի հետ հանգեցնում է **15,16** ացիլիկ արգասիքների՝ 3-(2-(2-((4-արիլ-5-թիոքս-4,5-դիհիդրո-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)ացետիլ)հիդրազոն)-կարագաթթվի էթիլ էթերների առաջացմանը:



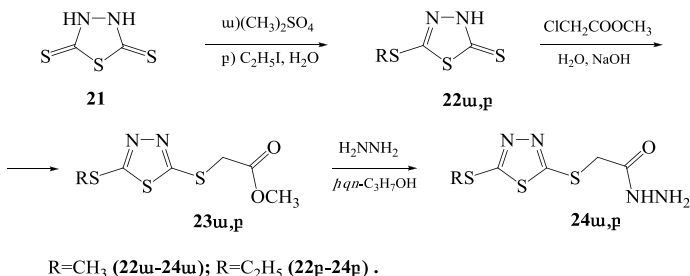
Հետաքրքրություն են առաջացնում **13,14** պիրազոլիլթիադիազոլէթանոնների ածանցյալների նման միացությունները, որոնց մոլեկուլներում պիրազոլային օղակը միացած կլինի թիադիազոլային ցիկլին անմիջապես ծծմբի ատոմի միջոցով: Այդ նպատակով նախ՝ էլային **1,2** դիթիոնների և քլորացետիլացետոնի փոխազդմամբ սինթեզվել են համապատասխան **17,18** S-պենտան-2,4-դիոնները, որոնց հետերոցիկլմամբ հիդրազիդի կամ տեղակալված հիդրազիդների հետ ստացվել են նպատակային N-տեղակալված **19,20** 5-((3,5-դիմեթիլ-1*H*-պիրազոլ-4-իլ)թիո)-1,3,4-թիադիազոլները:



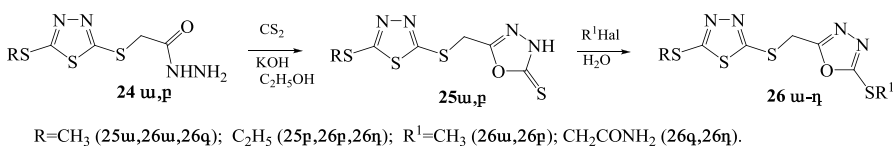
R = C₆H₅ (**1,17,19**); CH₂C₆H₅ (**2,18,20**).

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

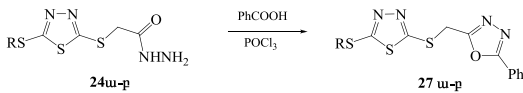
Ստացված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզվել են **22ա,բ** S-ալկիլտեղակալված 1,3,4-թիադիազոլի ածանցյալները: Թիոնների փոխազդեցությունը քլորքացախաթթվի մեթիլ էսթերի հետ և ստացված արգասիքների հիդրազինոլիզը նույնպես ընթանում է բացառապես վերը նկարագրված մեր կողմից մշակված եղանակով, որի արդյունքում առաջանում են **23ա,բ** էսթերները և համապատասխան **24ա,բ** հիդրազիդները:



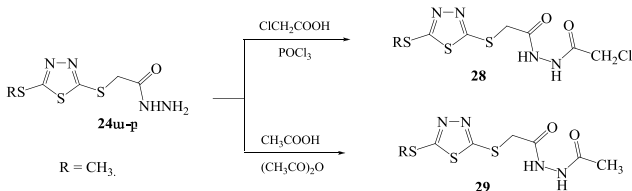
Սինթեզված **24ա,բ** հիդրազիդները ենթարկվել են հետերոցիկլման ածխածնի դիսուլֆիդով և KOH-ի ներկայությամբ՝ հիդրազիդ : KOH : CS₂—1:1:2 մոլային հարաբերությամբ բացարձակ էթանոլի միջավայրում, որի արդյունքում առաջացել են **25ա,բ** 5-(((5-(ալկիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)մեթիլ)-1,3,4-օքսադիազոլ-2(3H)-թիոնները: Վերջինների և ալկալիների փոխազդման արդյունքում ստացված աղերը տարբեր ալկիլող ազենտների հետ առաջացնում են համապատասխան **26ա-դ** ալկիլթիո-1,3,4-օքսադիազոլային ածանցյալներ:



26ա-դ Ալկիլթիոածանցյալների տաուտոմերային կառուցվածքն, ինչպես և 1,3,4-թիադիազոլների դեպքում, հաստատվել է ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների հիման վրա: Ուսումնասիրվել է **24ա,բ** հիդրազիդների փոխազդեցությունը տարբեր կարբոնաթթուների հետ: Բենզոական թթվի հետ ռեակցիան ընթանում է POCl₃-ի միջավայրում, և արդյունքում առաջանում են 5-ֆենիլտեղակալված 1,3,4-օքսադիազոլային օղակ պարունակող **27ա,բ** միացությունները: Հակառակ դրան, նույն հիդրազիդների ռեակցիան քլորքացախաթթվի և քացախաթթվի հետ հանգեցնում է ացիլիկ կառուցվածքով **28,29** արգասիքների:

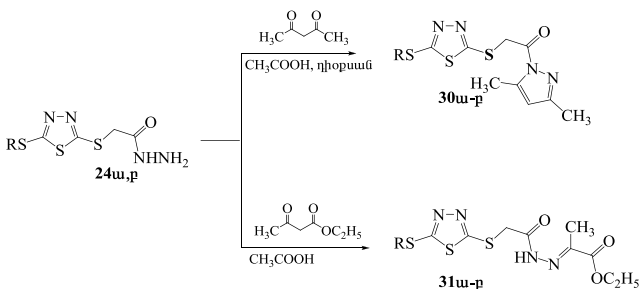


R = CH₃ (27w); C₂H₅ (27p).



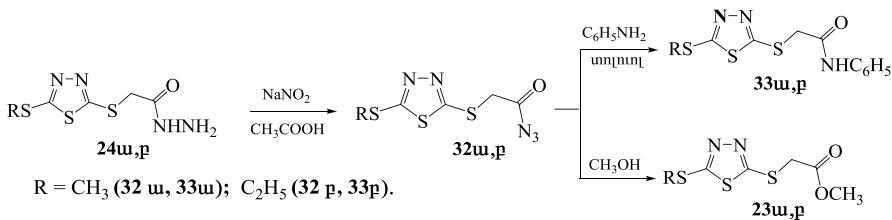
R = CH₃.

Իրականացվել է նույն **24ա,բ** հիդրազիդների 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 էթերի հետ փոխազդելիս հիդրազիդները չեն ենթարկվում հետերոցիկլման, այլ ստացվում են կոնդենսման **31ա,բ** ացիլիկ արգասիքներ:



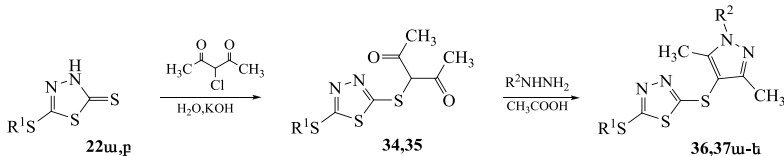
R = CH₃ (**30 ա**, **31 ա**); C₂H₅ (**30 բ**, **31 բ**).

S-Տեղակալված ածանցյալների շարքն ընդլայնելու նպատակով նախ **24ա,բ** ացետոհիդրազիդներից և նատրիումի նիտրիտից քացախաթթվի ներկայությամբ սինթեզվել են **32ա,բ** ազիդները: Վերջինների փոխազդեցությունը մեթանոլի և անիլինի հետ ընթանում է անոմալ և, ըստ Կուրցիուսի սպասվող միզանյութի և ուրետանի ածանցյալների փոխարեն, առաջանում են **33ա,բ** անիլիդներ կամ ելային **23ա,բ** էթերներ:




33ա,բ Անիլիդներն ստացվում են նաև ելային 5-(ալկիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2(3*H*)-թիոնների և 2-քլոր-*N*-ֆենիլացետամիդի անմիջական փոխազդմամբ:

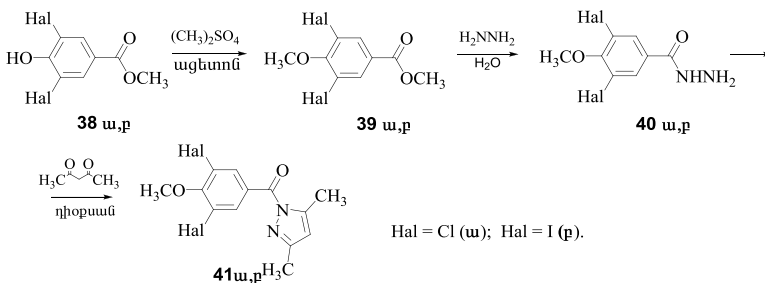
22ա,բ 5-(Ալկիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2(3*H*)-թիոնների հիման վրա իրականացվել են նպատակային սինթեզներ երկու հետերոցիկլերի համադրությամբ միացությունների ստացման նպատակով, որոնցում այդ ցիկլերը միացած են ծծմբի ատոմի միջոցով: Նախ՝ ելային թիոնները քլորացետիլացետոնի հետ փոխազդելիս առաջացնում են **34,35** *S*-պենտան-2,4-դիոններ, որոնց հետերոցիկլումը տարբեր տեղակալված հիդրազիններով հանգեցնում է **36,37ա-ե** *N*-տեղակալված պիրազոլիլթիոթիադիազոլների գոյացմանը:



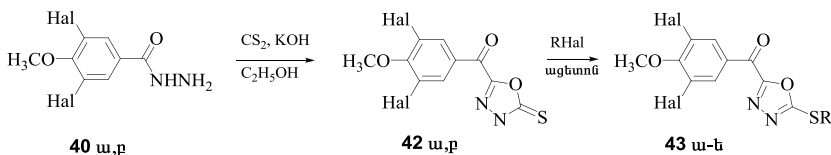
$\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (**22,34,36**); $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**22,35,37**).

$\text{R}^2 = \text{H}$ (**ա**); CH_3 (**բ**); C_6H_5 (**զ**); *m*- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2$ (**դ**); H_2N - (**ե**).

Վերը բերված մի շարք 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 և դրանց կենսաբանական հատկությունների միջև եղած կապն ուսումնասիրելու համար հետաքրքիր էր 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլը փոխարինել բենզոլային օղակով: Որպես ելանյութ օգտագործվել են **38ա,բ** 3,5-դիալոգենտեղակալված 4-հիդրօքսիբենզոական թթվի մեթիլ էսթերները: Դրանց **39ա,բ** մեթիլացված արգասիքները հիդրազինհիդրատի ջրային լուծույթով փոխարկվեցին համապատասխան **40ա,բ** հիդրազիդներ: Վերջիններս ացետիլացետոնի հետ դիօքսանում առաջացնում են **41ա,բ** (3,5-դիալոգեն-4-մեթօքսիֆենիլ)(3,5-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրո-1*H*-պիրազոլ-1-իլ)մեթանոններ:



40w,p Հիրազդիների, ծծմբածխածնի և կալիումի հիդրօքսիդի խառնուրդը բացարձակ էթանոլում եռացնելիս գոյանում են **42w,p** (3,5-դիհալոգեն-4-մեթօքսիֆենիլ)(5-թիօքսո-4,5-դիհիդրո-1,3,4-օքսադիազոլ-2-իլ) մեթանոններ: Ցույց է տրվել, որ նշված ռեակցիան ընթանում է ռեագենտների 1:1:2 մոլային հարաբերության դեպքում մինչև H_2S -ի անջատման ավարտը: Ստացված օքսադիազոլները հիմքերի հետ առաջացնում են աղեր, որոնց ակիլումն հանգեցնում է համապատասխան **43w,p** ակիլտեղակալված ածանցյալների:

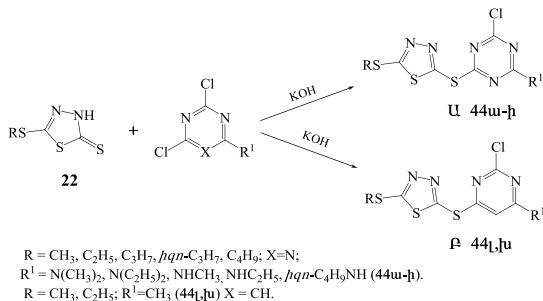


Hal = Cl (43w-դ); R = CH_3 (w); CH_2CONH_2 (p); CH_2COOCH_3 (q); 4-Cl- $C_6H_4CH_2$ (դ); Hal = I (43ե);
R = CH_2COOCH_3 .

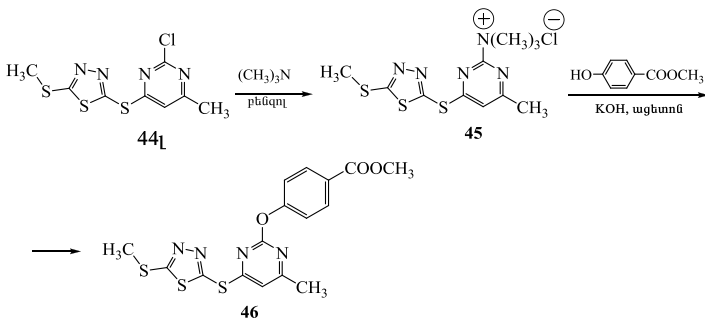
Կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլի փոխարինումը բենզոլային օղակով բերում է աճախթանիչ ակտիվության նվազմանը: Այդ պատճառով հետագա աշխատանքներն իրականացվել են մոլեկուլների կազմում ֆարմակոֆոր ազիններ (պիրիմիդին, 1,3,5-տրիազին) ներմուծելու ուղղությամբ՝ ազինիլթիո-1,3,4-թիադիազոլների շարքի նոր ածանցյալների ստացման համար: Այդ նպատակով 5-ակիլթիո-3H-1,3,4-թիադիազոլ-2-թիոնը փոխազդեցության մեջ է դրվել 2,4-դիքլորազինների 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 էր ընթանալ ինչպես ցիկլի երկրորդ, այնպես էլ չորրորդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին: Ելնելով ՄՄՌ- ^{13}C սպեկտրներում տեղակալիչների կողմից

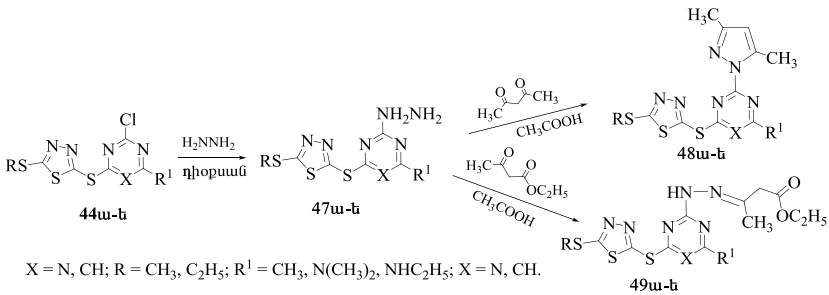
պիրիմիդինի ածխածնի ատոմների քիմիական շեղումների տվյալների հիման վրա ապացուցվել է, որ ռեակցիայի արդյունքում ստացվում է 2-((2-քլոր-6-մեթիլ-պիրիմիդին-4-իլ)թիո)-5-(մեթիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլը (**44բ** ձևը):



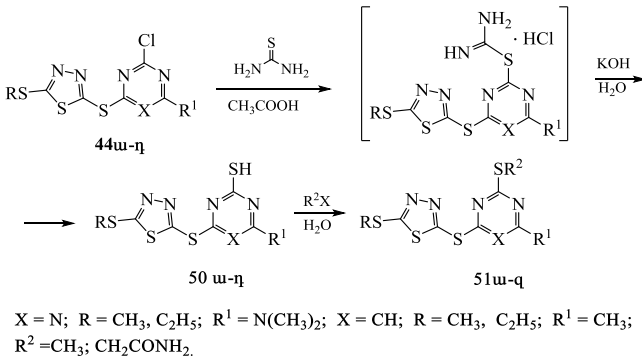
Պիրիմիդինի 2-րդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին տեղակալման ռեակցիայի ընթացքը հեշտացնելու և արգասիքի ելքը առավելագույնս բարձրացնելու համար **44լ** միացությունը նախ փոխազդեցության մեջ է դրվել տրիմեթիլամինի հետ: Ստացված **45** (6-մեթիլ-4-((5-(մեթիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլ-2-իլ)թիո)պիրիմիդին-2-իլ)տրիմեթիլամոնիումի քլորիդում տրիմեթիլամոնիումային խումբը շատ ավելի մեղմ պայմաններում տեղակալվում է արիլօքսի խմբով, որի արդյունքում առաջանում է համապատասխան **46** Օ-արիլ ածանցյալը:



Ազինային օդակի մեջ երրորդ հետերոցիկլը ներմուծելու նպատակով **44լ** քլորածանցյալները փոխազդեցության մեջ են դրվել հիդրազինի հետ: Ստացված **47** միացությունները պենտան-2,4-դիոնի հետ ռեակցելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման, որի արդյունքում առաջանում են մոլեկուլում երեք տարբեր ֆարմակոֆոր ցիկլեր պարունակող **48ա-ե** միացությունները: Դրան հակառակ, նույն հիդրազիդները փոխազդելով ացետոքացախաթթվի էսթերի հետ հետերոցիկլման չեն ենթարկվում, այլ գոյանում են **49ա-ե** ացիկլիկ միացությունները:



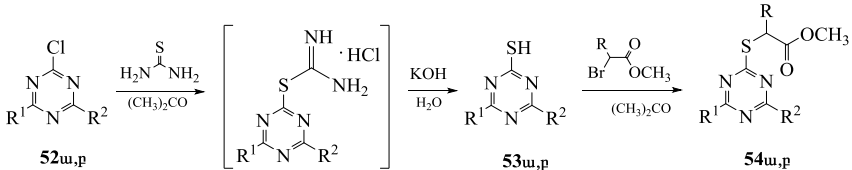
Թիոալկիլ տեղակալիչով ազինների ցիկլեր սինթեզելու նպատակով նախ իրականացվել է **44ա-ե** քլորազինային միացությունների ռեակցիան թիոմիզանյութի հետ աղաթթվի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ: Այնուհետև, գոյացած միջանկյալ թիոուրոնիումային աղերը ռեակցիոն խառնուրդում ենթարկվել են քայքայման կալիումի հիդրօքսիդով, որի արդյունքում ստացվել են նպատակային **50ա-դ** թիոածանցյալները: Վերջինների ակլիմամբ գոյանում են համապատասխան **51ա-զ** ակլիթիոազինային ածանցյալները:



Վերը շարադրված սինթեզներում նպատակային արգասիքներն ստացվել են ելային հինգանդամանի հետերոցիկլի ֆունկցիոնալացման և հետագա հետերոցիկլման միջոցով: Երկու և երեք ֆարմակոֆոր հետերոցիկլերից կազմված համակարգեր կարելի է սինթեզել ելնելով քլորտեղակալված ազիններից:

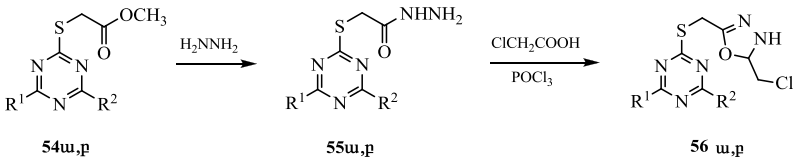
Հայտնի է, որ 4,6-բիս-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-1,3,5-տրիազինային ֆրագմենտը գյուղատնտեսության մեջ կիրառվող բազմաթիվ հերբիցիդների և աճակարգավորիչների մոլեկուլների բաղադրիչ մասն է կազմում: Այդ պատճառով որպես ելանյութ օգտագործվել է **52ա,բ** 2-քլոր-4,6-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-1,3,5-տրիազինները, որոնք վերածվել է **53ա,բ** 2-թիուլների միջանկյալ թիոուրոնիումային աղերի և դրանց հետագա քայքայմամբ՝ ըստ վերը բերված եղանակի: Վերջին-

ները ալկիլվել են բրոմքացախաթթվի կամ բրոմպրոպիոնաթթվի մեթիլ էսթերներով առաջացնելով համապատասխան **54ա,բ** 2-(4,6-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-[1,3,5]տրիագին-2-իլթիո)քացախաթթվի կամ պրոպիոնաթթվի մեթիլ էսթերներ:



R = H, CH₃; R¹ և R² = ալկիլամինա, դիալկիլամինա.

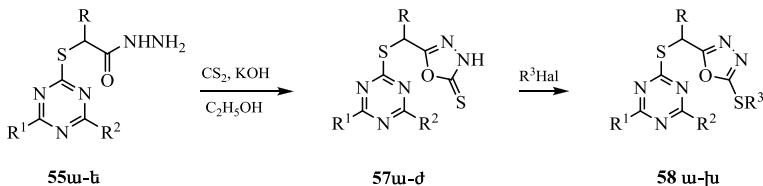
Մինթեզված **54ա,բ** էսթերները հիդրագինի հետ փոխազդելիս գոյացնում են համապատասխանաբար **55ա,բ** քացախաթթվի և պրոպիոնաթթվի հիդրագիդներ: Վերջինները ենթարկվել են հետերոցիկլման քլորքացախաթթվով POCl₃-ի ներկայությամբ, որը հանգեցրել է **56ա,բ** 2-(1-(5-քլորմեթիլ-4,5-դիհիդրո-1,3,4-օքսադիագոլ-2-իլ)էթիլթիո)-4,6-բիս-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա-[1,3,5]-տրիագինների առաջացմանը:



R¹ = R² = N(CH₃)₂ (**56ա**); R¹ = (CH₃)₂N, R² = մոթիլին (**56բ**).

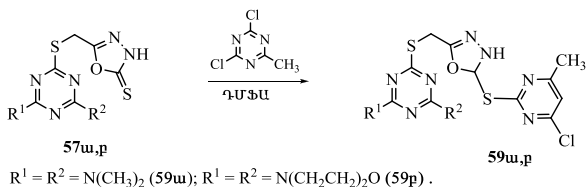
Միացությունների մոլեկուլներում 1,3,4-օքսդիագոլիլ-2-թիօքսո խումբ ներմուծելու նպատակով **55ա,բ** հիդրագիդները փոխազդեցության մեջ են դրվել ծծմբածխածնի և կալիումի հիդրօքսիդի հետ բացարձակ էթանոլի միջավայրում 5-6 ժ տաքացնելու պայմաններում: Բազմաթիվ փորձերը ցույց տվեցին, որ այս ռեակցիան ամենաբարձր ելքով ընթանում է այն դեպքում, երբ փոխազդող ռեագենտները (հիդրագիդ : KOH : CS₂) վերցվում են 1:1:2 մոլային հարաբերությամբ: Ստացված թիոլները հեշտությամբ ալկիլվում են՝ առաջացնելով համապատասխան **58 ա-խ** ալկիլթիոածանցյալները:

57ա-ժ Թիոնների և դրանց ալկիլված արգասիքների **58ա-խ** տառաոմերային կառուցվածքը, ինչպես և վերը քննարկված դեպքերում, նույնպես կատարվել է ՄՄՌ-¹³C սպեկտրների տվյալների հիման վրա:



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

Մոլեկուլի կազմի մեջ ևս մեկ ֆարմակոֆոր ազինային ցիկլ ներմուծելու նպատակով **57ա,բ** թիրոնները փոխազդեցության մեջ են դրվել 2,4-դիքլոր-6-մեթիլպիրիմիդինի հետ, որի արդյունքում ստացվել են երեք չկոնդենսված հետերոցիկլերից կազմված **59ա,բ** 2-(2-քլոր-6-մեթիլպիրիմիդին-4-իլ)թիոածանցյալները:



ՄԻՆԹԵԶՎԱԾ ՄԻԱՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ուսումնասիրվել են սինթեզված բոլոր միացությունների հերթիցիդային, ֆունգիցիդային և աճախթանիչ հատկությունները: Մոլախտերի աճի, ինչպես նաև սնկամարմինների վրա որոշակի ճնշող ազդեցություն չի արձանագրվել: Միևնույն ժամանակ սինթեզված միացությունները ցուցաբերել են աճախթանիչ հատկություններ: Փորձարկվող միացությունների աճակարգավորիչ ակտիվությունը որոշվել է լաբորատոր պայմաններում: Օգտագործվել են միացությունների 25 մգ/լ և 50 մգ/լ կոնցենտրացիաներով լուծույթներ, սուսպենզիաներ կամ էմուլսիաներ: Որպես թեստօբյեկտ վերցվել է լոբին (*Phaseolus vulgaris* L.): Միացությունների ակտիվությունը համեմատվել է որպես էտալոն օգտագործված հետերոաուքսինի նույն կոնցենտրացիաներով վերցված լուծույթների հետ, որոնց ակտիվությունն ընդունվել է 100%:

4-Արիլ-5-թիոքսո-4,5-դիհիդրո-1,3,4-թիադիազոլի 2-թիոտեղակալված ածանցյալների շարքում բարձր աճախթանիչ ակտիվություն (71.1-97.3%) ցուցաբերել են ացիլկլիկ տեղակալիչներով միացությունները (**3ա,3գ,3դ,3ե,4ա,4բ,4դ,7,11բ**), ընդ որում՝ առավել ակտիվ են եղել դրանց 4-ֆենիլածանցյալները: Համապա-

տասխան պիրազոլիլ (**19բ,19գ,19դ**) կամ պիրազոլիլթիոէթանոնները (**3գ,13,14**) ցուցաբերել են ավելի ցածր ակտիվություն:

2-S-Ալկիլ-1,3,4-թիադիազոլի 5-թիոտեղակալված միացությունների շարքում դիտվում են նմանատիպ օրինանշափություններ: Առավել ակտիվ են եղել հիմնականում 5-րդ դիրքում ագիլիկ 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 ակտիվության նվազմանը:

3,5-Դիհալոգեն-4-մեթօքսիբենզոթաթվի էսթերները և հիդրազիդները (**39, 40ա,բ**), որոնց մոլեկուլներում 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլը փոխարինվել է արիլային օդակով, ցուցաբերում են միջին չափով արտահայտված ածախթանիչ հատկություններ: Հիդրազիդներից ստացված համապատասխան 1,3,4-օքսադիազոլային ածանցյալների (**41-43**) ակտիվությունը մնում է նույն մակարդակին: Այսպիսով, 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլի փոխարինումն արիլային օդակով բացասական ազդեցություն է գործում ակտիվության վրա: Հետևաբար, բարձր ածախթանիչ ակտիվությամբ միացությունների որոնման ժամանակ մոլեկուլում անհրաժեշտ է պահպանել 1,3,4-թիադիազոլային ցիկլը:

Այս հետևությունը հաստատվում է այն փաստով, որ ազինիլթիո-1,3,4-թիադիազոլների շարքերում (**44-49**) ազինային ցիկլի 2-րդ դիրքում ագիլիկ տեղակալիչներ պարունակող միացությունների ակտիվությունը կտրուկ բարձրանում է, որոշ դեպքերում հասնելով 90-100%-ի (**44լ,47բ,47,դ**):

Բարձր ակտիվություն (մինչև 94.7%) ցուցաբերում են նաև մոլեկուլներում 1,3,4-օքսադիազոլային և 1,3,5-տրիազինային օդակների համադրությամբ **57** միացությունները, որոնցում նշված հետերոցիկլերը միացած են միմյանց հետ մեթիլթիո- կամ էթիլթիո- խմբերի միջոցով: Հաշվի 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-թիադիազոլիդին-2,5-դիթիոնների և 5-S-ալկիլտեղակալված 1,3,4-թիադիազոլ-2-(3H)-թիոնների ալկիլումն ընթանում է ծծմբի ատոմի մոտ: Պարզվել է, որ այս շարքի 5-S-պենտան-2,4-դիոնները հիդրազինների կամ տեղակալված հիդրազինների ազդեցության տակ հետերոցիկլվում են առաջացնելով 3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-4-իլթիո-1,3,4-թիադիազոլ-2(3H)-թիոններ և դրանց համապատասխան N-տեղակալված պիրազոլային ածանցյալները:

2. Ինչպես 3-N-տեղակալված, այնպես էլ 5-S-տեղակալված 1,3,4-թիադիազոլիթիոնների ռեակցիան քլորքացախաթաթվի մեթիլ էսթերի հետ ընթանում է

միմիայն ջրային միջավայրում նատրիումի հիդրօքսիդի էկվիմոլային և տրի-էթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի (ՏԷԲԱՔ) կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ, իսկ ստացված էթերների հիդրազինոլիզն ընթանում է իզոպրոպիլ սպիրտի միջավայրում հիդրազինհիդրատի էկվիմոլային քանակի ազդեցությամբ: Նշված երկու շարքերի ագետոհիդրազիզները պենտան 2,4-դիոնի հետ փոխազդելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման, իսկ ագետոքացախաթթվի էթերի հետ գոյացնում են գծային կառուցվածքով ածանցյալներ: Ագետոհիդրազիզները կարող են նաև հիմք հանդիսանալ մի շարք նոր, ինչպես նաև մոլեկուլներում ծծմբի ատոմի, մեթիլենթիո- կամ օքսոմեթիլենթիո- խմբերի միջոցով միացած 1,3,4-թիադիազոլի և պիրազոլային կամ 1,3,4-օքսադիազոլային ցիկլերի համադրությամբ չկոնդենսված բիցիկլիկ համակարգերի ածանցյալների սինթեզի համար:

3. Նշված ագետոհիդրազիզների ռեակցիան ազին՝ 2,4-դի-քլորպիրիմիդինի հետ ընթանում է 4-րդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին, ինչն ապացուցվել է ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների հիման վրա: Ազինային օղակի 2-րդ դիրքի քլորի ատոմի հաշվին իրականացված փոխարկումները բերում են տարբեր ացիկլիկ ածանցյալների առաջացմանը, իսկ 2-հիդրազինիլազինի հետերոցիկլման արդյունքում գոյանում են մոլեկուլում երեք հետերոցիկլեր պարունակող չկոնդենսված համակարգեր: Ազինների և 1,3,5-օքսադիազոլի համադրությամբ չկոնդենսված բի- և տրիցիկլիկ համակարգեր հնարավոր է սինթեզել նաև քլորտեղակալված ազիններից ստացված համապատասխան թիոլների հիման վրա:

4. Սինթեզված միացությունների շարքերում հայտնաբերվել են այնպիսիները, որոնք ցուցաբերել են արտահայտված բարձր ածախթանիչ ակտիվություն և կարող են գործնական հետաքրքրություն ներկայացնել, իսկ դրանց կառուցվածքի և ածախթանիչ ակտիվության միջև եղած կապի վերաբերյալ կարելի է անել հետևյալ եզրակացությունները.

ա) ածախթանիչ ակտիվության կարևոր պայման է մոլեկուլում 1,3,4-թիադիազոլային օղակի առկայությունը;

բ) ինչպես 3-արիլ-, այնպես էլ 5-ակլիլթիո-1,3,4-թիադիազոլների շարքերում առավել ակտիվ են ացիկլիկ S-թիոածանցյալները: Պիրազոլային օղակի ներմուծումը մոլեկուլի կառուցվածքի մեջ, ինչպես նաև 1,3,4-թիադիազոլային օղակի փոխարինումն արիլ խմբով նվազեցնում է միացությունների ածախթանիչ ակտիվությունը;

գ) բարձր ակտիվությամբ օժտված ածախթանիչների հայտնաբերման համար իրականացվող ուսումնասիրությունները հեռանկարային է շարունակել մոլեկուլներում 1,3,4-թիադիազոլային, 1,3,4-օքսադիազոլային և ազինային օղակների համադրությամբ միացությունների շարքերում, որոնք ցուցաբերել են առավելագույն ակտիվություն:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում.

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., Ворсканян А.С., Григорян А.А., Енгоян А.П. Синтез новых производных би- и тригетероциклических систем на базе пиримидина. III Всероссийская научая 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., Ворсканян А.С., Григорян А.А., Енгоян А.П. Синтез производных 5-([1,3,5]-триазирилтиоалкил)-[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., Biolog. 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-тиадиазолидин-2,5-дитионов. Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, № 3, с. 341-349.
11. Григорян А.А., Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Енгоян А.П. Синтез производных 5-((пиразол-4-ил)тио)-1,3,4-тиадиазола. 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 international conferences of young scientists "Chemistry today" (ICYS-2016). Abs., Georgia, Tbilisi, 2016, p. 11-13.

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-алкилзамещенных 1,3,4-тиадиазол-2(3H)-2-тионов. На основании данных ^1H и ^{13}C 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 эквимольного количества едкого натра и каталитических количеств триэтилбензиламмониевой соли, а последующий гидразинолиз — в среде пропанола под действием эквимольного 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 оксометилентио- группы.

Установлено, что при реакции ацетогидразидов как 3-арил-, так и 5-S-алкилзамещенных тиадиазолов с пентан-2,4-дионом происходит гетероциклизация с

образованием пиразольного цикла, а при их взаимодействии с ацетоуксусным эфиром в аналогичных условиях образуются ациклические продукты конденсации.

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-тиадиазолтионов 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 гетероаукином.

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(3*H*)-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.