

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵՆՆՈՒՈՒԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՇԱՀՐԱԶՅԱՆ ԼՈՒՍՅԱ ԿՈՒՈՂՅԱՅԻ

**ՀԻՆԳԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ
ՊՈՏԵՆՏԻԱԼ ՊԵՍՏԻՑԻԴԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ ՆՈՐ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2014

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

ШАХБАЗЯН ЛУСЯ ВОЛОДЯЕВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ПЕСТИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ ПЯТИЧЛЕННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Ереван - 2014

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ.գիտ.դոկտոր,
Ա.Փ.Ենգոյան

պրոֆեսոր

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ.գիտ.դոկտոր
Գ.Վ.Հասրաթյան
քիմ.գիտ.թեկնածու
Հ.Գ.Աղաբաբյան

Առաջատար կազմակերպություն՝
համալսարան

Երևանի պետական

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2014 թ. դեկտեմբերի 19-ին, ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք.Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2014 թ. նոյեմբերի 19-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտնական
Գ.Մ.Սակարյան

քարտուղար,

ք.գ.թ.

Тема диссертации утверждена в Национальном аграрном университете Армении

Научный руководитель:

доктор хим. наук , профессор

А.П.Енгоян

Официальные оппоненты:

доктор .хим.наук
кандидат. хим.наук

Г.В.Асратян
А.Г.Агабабян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 19-го декабря 2014 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТИЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 19-го ноября 2014 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

Г.М.Макарян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ընտրված թեմայի այ նությունը: Գյուղատնտեսական մշակաբույսերի բարձր և երաշխավորված բերքի ստացումն իրականացվում է մի ամբողջ շարք միջոց-ցառումների օգնությամբ, որոնցից վճռորոշ է գյուղատնտեսության քիմիացումն հիմ-նված հանքային պարարտանյութերի և մշակաբույսերի վնասատուների, հիվանդու-թյունների և մոլախոտերի դեմ պայքարի քիմիական միջոցների պեստիցիդների կիրառման վրա: Սակայն արդյունքում միաժամանակ ծառանում է մարդու և շրջակա միջավայրի անվտանգության խնդիրը, որը կապված է հողի, ջրի աղտոտման, ինչ-պես նաև սննդամթերքի մեջ դրանց մնացորդների կուտակման հետ: Այդ պատճառով նոր պեստիցիդների նկատմամբ ներկայացվում են կոշտ բնապահպանական պահանջներ:

Նոր տիպի պեստիցիդների սինթեզն արդիական է նաև այն պատճառով, որ ժամանակի ընթացքում վնասակար օրգանիզմները կայունություն են ձեռք բերում օգտագործվող պատրաստուկների նկատմամբ: Այս անցանկալի երևույթն անհրա-ժեշտ է դարձնում պեստիցիդների սիստեմատիկ համալրումը ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված նոր պատրաստուկներով: Առավել կարևոր է պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված օրգանական միացությունների նոր համակարգերի, հատկապես դրանց շարքում միաժամանակ երկու համակցվող հատկություններ ցու-ցաբերող պատրաստուկների հայտնաբերումը: Այս բարդ ու դժվարալուծ հիմնա-հարցը դարձել է ժամանակակից սինթետիկ օրգանական քիմիայի կարևոր խնդիրներից մեկը:

Ազոլների (պիրազոլ, թիազոլ, տրիազոլ) ածանցյալների շարքերում հայտնի են բազմաթիվ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, որոնք կիրառվում են ինչպես բժշկության, այնպես էլ գյուղատնտեսության մեջ: Սակայն վերջին երկու-երեք տաս-նամյակներում նկատվում է հետաքրքրության զգալի աճ այդ հետերոցիկլերի ածան-ցյալների նկատմամբ: Մինևույն ժամանակ գրականության մեջ շատ սակավ են տրվ-յալները պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված այնպիսի միացու-թյունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում միաժամանակ պարունակում են նշված օղակները, մինչդեռ այդ չուսումնասիրված համակարգերում հնարավոր է հայտնաբերել պեստիցիդային և աճակարգավորիչ ակտիվությամբ օժտված նոր պատրաստուկներ:

Աշխատանքի նպատակը: Մշակել պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվությամբ օժտված N,O,S-հետերոատոմներ պարունակող հինգանդամանի (պիրազոլի, թիազոլի, տրի-ազոլի) չկոնդենսված բիցիկլիկ նոր համակարգերի ածանցյալների սինթեզի մատչելի եղանակներ; ուսումնասիրել դրանց փոխարկումները և կառուցվածքային առանձնահատկությունները, սինթեզված միացությունների ակտիվություն, ինչպես նաև կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի առանձնահատկությունները; հետազոտությունների արդյունքում ընտրել կիրառական նշանակություն ունեցող առավել ակտիվ պատրաստուկները դաշտային հետազոտությունների համար:

Գիտական նորույթ: Մշակվել են պիրոլիդին-1-, պիպերիդին-1- և մորֆոլին-4-դիթիոկարբամինաթթուների նատրիումական աղերի և դրանց նախկինում չնկա-րագրված S-տեղակալված ածանցյալների բարձր էլքերով ստացման եղանակներ: Ցույց է տրվել, որ համապատասխան S-2,4-պենտանդին-3-իլ ածանցյալի փոխազդեցությունը հիդրազինների հետ ընթանում է ներմոլեկուլային ցիկլումով, որի արդյունքում առաջանում են համապատասխան պիրազոլային ածանցյալները, իսկ N-ալկիլդիթիոկարբամինաթթուների աղերի և α -քլորացետոքացախաթթվի փոխազդեցության արդյունքով ստացված α -դիթիոկարբամինիլ ածանցյալների ներմոլեկուլային հետերոցիկլումն հանգեցնում է 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսոթիազոլ-5-իլկարբո-նաթթվի էսթերների գոյացմանը: Բարձր էլքերով սինթեզվել են դրանց համապատասխան 2-ամինա- և 2-արիլսուլֆոնիլամինա տեղակալված ազդերը, որոնց փո-խարկումների արդյունքում ստացվել են կարբամինաթթվի և միզանյութի ածանցյալների մեծ շարքեր: Հայտնաբերվել է, որ այդ շարքին պատկանող 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի ազդին իրեն առանձնահատուկ է դրսևորում և տարբեր նուկլեոֆիլների հետ տաքացնելիս առաջացնում է միևնույն միացությունը: Առաջարկվել է ռեակցիայի ընթացքի ենթադրվող ուղին և ստացված վերջնանյութի կառուցվածքը:

1H-1,2,4-Տրիազոլ-3-թիոլի հիմքի վրա իրականացվել են 1H-1,2,4-տրիազոլի նախկինում չուսումնասիրված ածանցյալների նպատակային սինթեզները, որոնք կարող են ունենալ տարբեր տատոմերային կառուցվածք: Մշակվել են այդ մի-ացությունների ընտրողական S-ալկիլման և հետագա N-տեղակալման ռեակցիա-ների համապատասխան պայմանները: Արդյունքում սինթեզվել են նախկինում չուսումնասիրված միացություններ մոլեկուլներում երկու և երեք ֆարմակոֆոր հետե-րոցիկլերի համադրությամբ:

Գործնական նշանակությունը: Մշակվել են բարձր էլքերով դիթիոկարբամինաթթուների, պիրազոլի, 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի ածանցյալ-ների և 1,2,4-տրիազոլի նոր, նախկինում չուսումնասիրված ածանցյալների ստաց-ման մատչելի եղանակներ: Սինթեզված մի շարք միացություններ ցուցաբերել են արտահայտված ֆունգիցիդային, հերբիցիդային և աճակարգավորիչ հատկություն-ներ, որոնք որոշ դեպքերում գերազանցում են կիրառվող հայտնի պատրաստուկ-ներին: Առավել

հետաքրքրություն են ներկայացնում տրիագլի շարքի միացությունները, որոնք ցուցաբերում են միաժամանակ և՛ աճախթանիչ և՛ ֆունգիցիդային ակտիվություն: Կատարված նախնական փորձարկումները ցույց են տվել, որ ստացված միացությունները շատ հեռանկարային են որպես նոր պեստիցիդային պատ-րաստուկներ: Վերջիններից առավել ակտիվներն առանձնացվել են հետագա դաշ-տային փորձարկումների համար:

Սինթեզված միացությունները գործնական հետաքրքրություն են ներկայացնում ոչ միայն որպես պոտենցիալ պեստիցիդներ, այլև որպես մատչելի էլանյութեր նոր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզի համար:

Հրատարակությունները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 5 գիտական հոդվածներում և 2 գիտաժողովների թեզներում:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 1 միջազգային գիտաժողովում՝ International Conference “Biotechnology and health”- & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2008, ինչպես նաև Ռուս-Հայկական (Սլավոնական) պետական համալսարանի 5-րդ տարեկան գիտաժողովում:

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարա-դրված է համակարգչային շարվածքով 101 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակա-ցություններից և օգտագործված գրականության ցանկից (243 հղում):

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանի բույսերի պաշտպանության և պեստիցիդների սինթեզի պրոբլեմային լաբորատորիայում երկար տարիներ լայ-նածավալ և նպատակային աշխատանքներ են իրականացվել կենսաբանորեն ակ-տիվ միացությունների սինթեզի ուղղությամբ, այդ թվում N,O,S-հետերոատոմներ պա-րունակող հինգանդամանի հետերոցիկլիկ միացությունների շարքում:

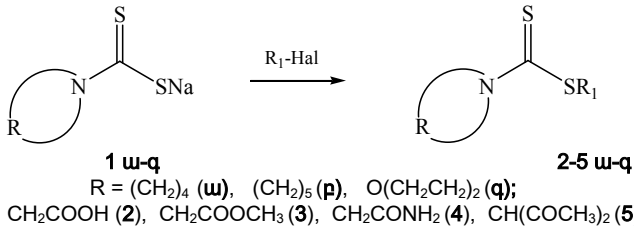
Ուսումնասիրություններն ուղղված են եղել գյուղատնտեսական մշակաբույսերի վնասատուների, հիվանդությունների և մոլախոտերի դեմ պայքարի նոր միջոցների հայտնաբերմանը և այնպիսի պատրաստուկների ստեղծմանը, որոնց միջոցով հնա-րավոր լինել կտրուկ նվազեցնել պեստիցիդներով մշակվող ցանքերի էկոլոգիական ծանրաբեռնվածությունը:

Ատենախոսությունն այդ հետազոտությունների տրամաբանական շարունակու-թյունն է հանդիսանում, հաշվի առնելով նաև այն հանգամանքը, որ բնական, ինչպես նաև սինթետիկ ծագում ունեցող բազմաթիվ պատրաստուկների բաղադրության հիմ-քում ընկած են հինգ- և վեցանդամանի հետերոցիկլիկ օղակ պարունակող միացու-թյուններ և դրանց ածանցյալները:

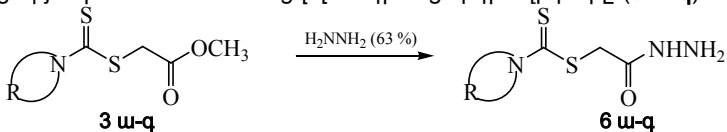
Տեղակալված դիթիոկարբամինաթթուների և դրանց պիրազոլիլ ածանցյալների սինթեզը

Հետազոտություններն սկսվել են դիթիոկարբամինաթթվի ածանցյալներից, որոնք մեծ կիրառություն ունեն որպես պեստիցիդներ: Դրանց թվին են պատկանում այնպիսի հայտնի պատրաստուկներ, ինչպիսիք են ցինեբը, պոլիկարբացինը, կարբաթիոնը, տետրամեթիլթիուրամդիսուլֆիդը (ՏՄԹԴ), լիտուրամը, որոնք օգտագործվում են հողերը ախտահանելու համար և ապահովում են նեմատոդների ոչնչացումը, ինչպես նաև պաշտպանում են բույսերը սպառնացող հիվանդությունների հարուցիչներից: Դիթիոկարբամինաթթվի ածանցյալներն օգտագործվում են նաև ցորենագզիների և գյուղատնտեսական այլ մշակաբույսերի սերմերի ախտահանման համար: Դիթիոկարբամինաթթվի ածանցյալները գործնական հետաքրքրություն են առաջացնում նաև այն առումով, որ այդ միացությունների և հալոկետոնների ու էսթերների հետ դրանց հետերոցիկլման ռեակցիաների միջոցով հնարավոր է անցնել պիրազոլային և թիազոլային համակարգերին, վերջիններիս շարքերում նոր կենսա-բանորեն ակտիվ ածանցյալների հայտնաբերման ակնկալիքով:

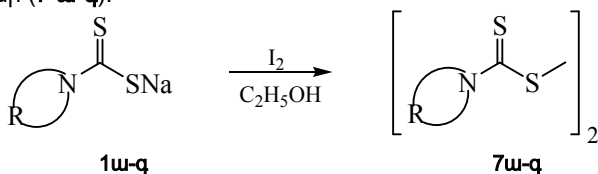
Հաշվի առնելով այս տվյալները սինթեզվել են պիրոլիդին-1-, պիպերիդին-1- և մորֆոլին-4-դիթիոկարբամինաթթուների նատրիումական աղերը և իրականացվել դրանց մի շարք փոխարկումները: Հաստատվել է, որ վերոհիշյալ աղերը (**1 ա-զ**) ջրա-յին միջավայրում, սենյակային ջերմաստիճանում փոխազդում են քլորքացախա-թթվի, դրա մեթիլային էսթերի, ամիդի, ինչպես նաև 3-քլորպենտանդիոն-2,4-ի հետ, առաջացնելով համապատասխան S-տեղակալված ածանցյալներ (**2-5 ա-զ**):



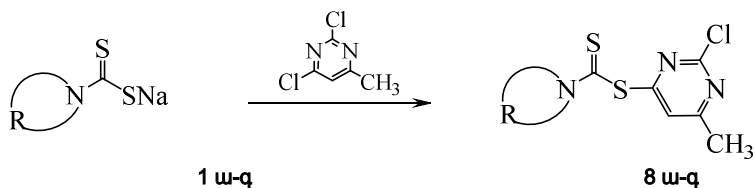
Կարբոքսիմեթիլ ածանցյալներից (**3 ա-զ**) 63 %-ոց հիդրազինհիդրատի ազդեցությամբ 20 °C-ում ստացվել են դրանց հիդրազիդները (**6 ա-զ**):



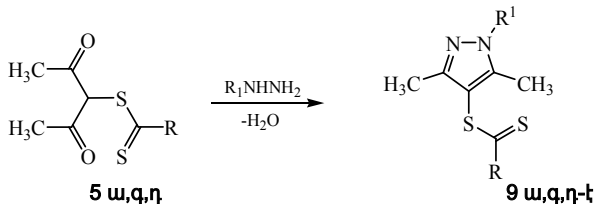
Դիթիոկարբամինաթթվի նատրիումական աղերն օքսիդացվել են յոդի ջրա-սպիրտային լուծույթում, առաջացնելով համապատասխան դիսուլֆիդային միացու-թյուններ (**7 ա-զ**):

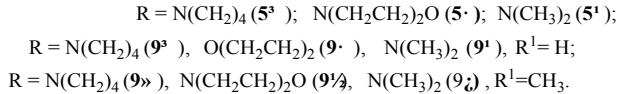


Պոտենցիալ ակտիվ միացություններ կարելի է ակնկալել նաև դիթիոկարբամինաթթվային մնացորդը համակցելով այնպիսի հետերոցիկլիկ օղակների հետ, որոնք հիմք են հանդիսանում կիրառվող պեստիցիդային պատրաստուկների ստացման համար: Այդ նպատակով **1 ա-զ** աղերը փոխազդեցության մեջ են դրվել 2,6-դի-քլոր-4-մեթիլպիրիմիդինի հետ: Ռեակցիան իրականացվել է դիմեթիլֆորմամիդում 70-80 °C 5 ժամ տաքացնելու պայմաններում: Ստացված ազինիլածանցյալները (**8ա-զ**) նախնական լաբորատոր-վեգետացիոն փորձարկումների ժամանակ ցուցաբերել են արտահայտված ֆունգիցիդային ակտիվություն:



Դիթիոկարբամինաթթվի ածանցյալների շարքն ընդլայնելու, ինչպես նաև նպատակային դիթիոկարբամինաթթվի պիրազոլային ածանցյալներն ստանալու նպատակով, ուսումնասիրվել է մեր կողմից սինթեզված S-(2,4-պենտանդիոն-3)-դիթիո-կարբոնատների (**5 ա,զ,դ**) փոխազդեցությունը հիդրազինների և դրանց տեղակալ-ված ածանցյալների հետ: Ցույց է տրվել, որ ճշված փոխազդեցությունը ընթանում է ներմոլեկուլային ցիկլունով, որի արդյունքում առաջանում են համապատասխան պիրազոլային ածանցյալները (**9 ա,զ,դ-է**):

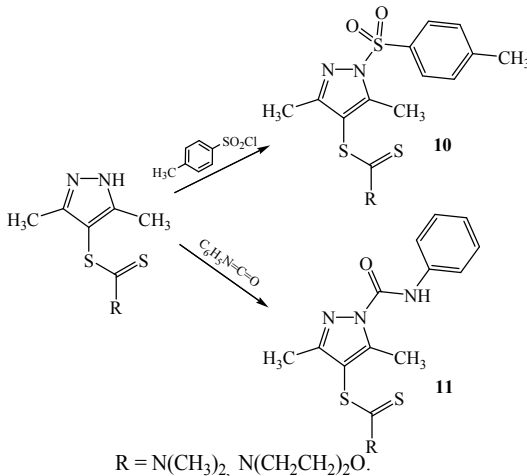




Մշակվել են օպտիմալ պայմաններ այս ռեակցիաների համար:

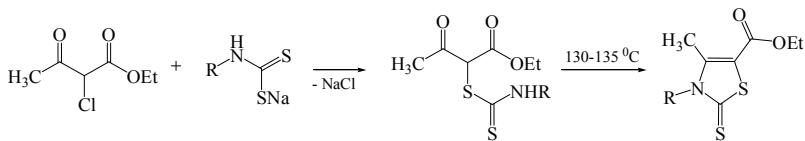
Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ կախված դիթիոկարբամատների տեղակալիչների բնույթից ցիկլունմ ընթանում է կամ սենյակային ջերմաստիճանում կամ տաքացնելով մինչև 100 °C: Արդյունքում ստացվել են 3,5-դիմեթիլ-S-դիթիոկարբամոլիպիրազոլներ:

Ուսումնասիրվել են նաև 3,5-դիմեթիլ-4-(S-դիթիոկարբամոլի)-պիրազոլների որոշ փոխարկումները: Մասնավորապես ցույց է տրվել, որ վերջիններս բենզոլի միջավայրում տրիէթիլամինի ներկայությամբ 70-80 °C-ում փոխազդեցության մեջ են մտնում *ω*-տոլուոլսուլֆոքլորիդի, իսկ տոլուոլի միջավայրում՝ պիրիդինի կատալի-տիկ քանակների ներկայությամբ փոխազդում են ֆենիլիզոցիանատի հետ, առաջացնելով համապատասխան N-տեղակալված ածանցյալներ (**10,11**):



Թիազոլ-5-կարբոնաթթուների ազիդների սինթեզը և դրանց փոխարկումները

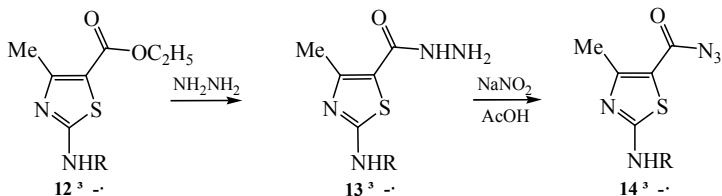
Նախկինում ցույց էր տրվել, որ N-ալկիլդիթիոկարբամինաթթուների աղերի և α -քլորացետոքացախաթթվի փոխազդեցության հետևանքով ստացվում են α -դիթիո-կարբամոլի ածանցյալներ, որոնք ենթարկվում են ներմոլեկուլային հետերոցիկման առաջացնելով 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիոքսոթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էսթերներ:



Վերջիններիս համապատասխան ազիդները Կուրցիուսի ռեակցիայի պայման-ներում վերախմբավորվում են իզոցիանատների, որոնք էլ ամենատարբեր նուկլեոֆիլների հետ առաջացնում են կարբամիդաթթվի, միզանյութերի, սեմիկարբազիդ-ների ածանցյալների շարքեր, որոնցում հայտնաբերվել են բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված մի խումբ միացություններ՝ ածախթանիչներ, ֆունգիցիդ-ներ և հերբիցիդներ:

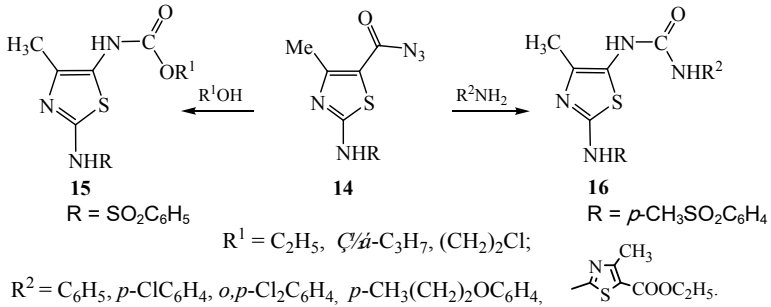
Այս տեսանկյունից որոշակի հետաքրքրություն էր ներկայացնում թիազոլի երկ-րորդ դիրքում թիոնային խմբի փոխարեն տարբեր ամինային տեղակալիչների ներ-մուծումը: Այդ նպատակով օգտագործվել են նախկինում սինթեզված

2-ամինա-(ա-րիլսուլֆանիլամինա)-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էսթերները (**12 ա-զ**), որոնք 63 % հիդրազին հիդրատի միջավայրում 20 °C-ում բարձր ելքերով առաջացնում են համապատասխան հիդրազիդներ (**13 ա-զ**): Վերջիններս օքսիդացվել են ջրային մի-ջավայրում էկվիմոյար քանակությամբ NaNO₂-ով, առաջացնելով 2-ամինա (սուլֆոնիլոմինա)-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի ազիդներ (**14 ա-զ**):

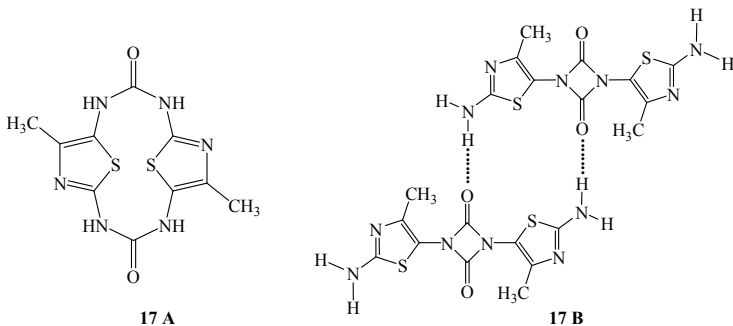


R=H (³), SO₂C₆H₅ (^μ), *p*-CH₃SO₂C₆H₄ ([•]).

Ուսումնասիրվել են նաև ազիդներին բնորոշ մի շարք փոխարկումներ: Այսպես՝ ազիդները փոխազդեցության մեջ են դրվել մի շարք նուկլեոֆիլների հետ սուլուոլի մի-ջավայրում, պիրիդինի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ, 100-120 °C-ում 2 ժամ տաքացնելով: Արդյունքում սպիրտների հետ դրանք առաջացրել են կարբա-մինաթթվի, իսկ ամինների հետ՝ միզանյութի ածանցյալների մեծ շարքեր (**15**, **16**):



Այլ կերպ է իրեն դրսևորում 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի ազիդը (**14** *a*, R=H): Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նույն պայմաններում այն տարբեր նուկլեոֆիլների հետ տաքացնելիս առաջացնում է միևնույն միացությունը (**17**): Այդ նույնը միացությունն է ստացվում նաև այն դեպքում, երբ ազիդը տաքացվում է տոլուոլում առանց նուկլեոֆիլի: Բազմաթիվ փորձերի արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնելու, որ 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի ազիդի և նուկլեոֆիլների ռեակցիայի ժամանակ վերցրած ռեակցենտը ռեակցիային չի մասնակցում: Ստացված միացության կառուցվածքը հաստատելու համար կատարվել են սպեկտրային բազմակողմանի ուսումնասիրություններ: Այսպես՝ ԻԿ սպեկտրում դիտվում են կլանումներ 1685, 1600, 1590, 1540 սմ⁻¹ մարզերում, որոնք համապատասխանում են C=O, C=N և C=C խմբերին, 3400-3100 սմ⁻¹ տիրույթում դիտվում է NH-խմբի կլանումը, սակայն բացակայում է NH₂-ի բնութագրական դուպլետային կլանումը: Մասս-սպեկտրում ամենամեծ զանգվածն ունի 155 m/z միավոր, որը կարող էր համապատասխանել 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլիզոցիանատին, սակայն ԻԿ սպեկտրի 2200-2300 սմ⁻¹ մարզում բացակայում է N=C=O խմբին բնութագրական կլանումը: ¹H ՄՄՌ տվյալները հնարավորություն չեն տալիս միանշանակ եզրակացության անել կառուցվածքի վերաբերյալ, քանի որ սպեկտրներում դիտվում են միայն մեթիլ խմբերի և NH-խմբի պրոտոնների ազդանշանները՝ ընդհանուր 1:2 ինտեգրալային հարաբերությամբ: Համադրելով ստացված սպեկտրային բոլոր տվյալները կարելի է ենթադրել, որ ազիդների տաքացման ժամանակ N₂-ի անջատվելուց հետո տեղի է ունենում ցիկլոմիացում, միջանկյալ առաջացած իզոցիանատի և մյուս մոլեկուլի NH₂-ի խմբի հաշվին, որի արդյունքում կարող է առաջանալ 7,14-դի-մեթիլ-15,16-դիթիա-2,4,6,9,11,13-հեքսա-զատրիցիլո-^[10,2,1,1^{5,8}] հեքսադիեն-1(14),5, 7,12-տետրաեն-3,10-դիոնը (**17 A**): Քանի որ ստացված միացության մոլեկուլը գտնվում է լարված վիճակում, ապա մասս-սպեկտրոմետրում էլեկտրոնային հարվածի հետևանքով կարող է տեղի ունենալ N-C(O) կապի խզում, որի հետևանքով մոլեկուլը կբաժանվի m/z = 155 զանգվածներով երկու սիմետրիկ բեկորների:



Չի բացառվում նաև, որ ցիկլոմիացումը տեղի է ունենում միջանկյալ իզոցիա-նատի երկու C=N կրկնակի կապերի հաշվին, որի արդյունքում կառաջանար 1,3-բիս-(2-ամինո-4-մեթիլթիազոլ-5-իլ)-[1,3]-դիազետիդին-2,4-դիոնը (**17 B**): Այս դեպքում ԻԿ սպեկտրում NH₂ խմբի կլանման բացակայությունը կարելի է բացատրել նրանով, որ լուծույթում այդ նյութի մոլեկուլներն առաջացնում են C=O...H-N միջմոլեկուլային ջրածնական կապեր և ամինախմբի ազատ և կապված ջրածնի ատոմներն արդեն տարբերվում են միմյանցից, որի հետևանքով ԻԿ սպեկտրում NH₂-խմբին բնութագրական կլանումները չեն երևա: Մասս-սպեկտրոմետրում էլեկտրոնային հարվածի հետևանքով անկայուն դիազետիդինային օդակի տրոհման հաշվին նույնպես կարող են առաջանալ երկու սիմետրիկ բեկորներ՝ յուրաքանչյուրը m/z = 155 զանգվածով:

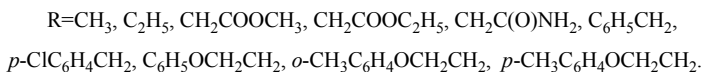
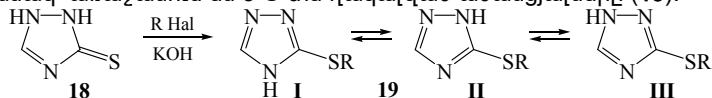
1H-[1,2,4]-Տրիազոլ-3-թիոլի ածանցյալների սինթեզը

Ուսումնասիրությունների հաջորդ օբյեկտը երեք հետերոատոմներ պարունակող 1,2,4-տրիազոլն է: Հայտնի է, որ տրիազոլի ածանցյալներն աչքի են ընկնում կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ: Այդ հետերոցիկլը մտնում է մի շարք հակա-տուբերկուլոզային, հակաբորբոքային, հակաբակտերիալ, հակահիպերտոնիկ պրե-պարատների կառուցվածքի մեջ: Հայտնի է նաև տրիազոլի ածանցյալների մի մեծ խումբ, որն ունի արտահայտված ֆունգիցիդային ակտիվություն:

Նկատի ունենալով վերը նշված տվյալները, իրականացվել են 1H-1,2,4-տրիազոլի նախկինում չուսումնասիրված ածանցյալների նպատակային սինթեզները, դրանց շարքերում կենսաբանական ակտիվությամբ նոր միացությունների ստացման ակնկալիքով: Ընդ որում՝ որպես ելանյութ օգտագործվել է 1H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլը (**18**): Այս միացությունը շատ հետաքրքիր է այն առումով, որ կարող է հանդես գալ մի քանի հնարավոր տաուտոմեր ձևերով: Տաուտոմերիան կարող է պայմանավորված լինել ինչպես

3-թիու- կամ 3-թիոն- ձևերի առկայությամբ, այնպես էլ երեք ազոտներից յուրաքանչյուրի մոտ ջրածնի ատոմի գտնվելու հավանականությամբ:

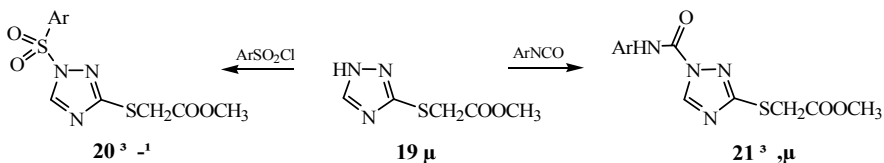
Բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքում հնարավոր է եղել իրականացնել ընտրողական S-ալկիլացում: Հաստատվել է, որ ալկիլացնող ռեագենտների ազդեցությամբ 20 °C-ում ջրային միջավայրում կամ ացետոնի միջավայրում 40-50 °C-ում կարճատև տաքացնելու պայմաններում միանշանակ առաջանում են 3-S-տեղակալված ածանցյալները (19):



Այդ մասին են վկայում ¹H և ¹³C ՄՄՌ-ի սպեկտրային տվյալները: Այսպես, ի տարբերություն ելանյութի (18), սինթեզված միացությունների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրներում, C=S խմբի ազդանշան չի դիտվում: 3-S-Տեղակալման օգտին են խոսում նաև հետերոատոմին միացած S-ալկիլ խմբերի քիմիական շեղումները ¹H ՄՄՌ սպեկտրներում: Բացի այդ 5-H-ի քիմիական շեղումը (8.10-8.20 մ.բ.) ցույց է տալիս, որ ալկիլումն ընթանում է առանց հետերոցիկլի արոմատիկության խախտման, իսկ շարժուն ջրածնի քիմիական շեղումը (13.7-13.8 մ.բ) կարող է համապատասխանել NH-խմբի պրոտոնին: Միևնույն ժամանակ ¹H ՄՄՌ սպեկտրներում NH- և 5-H պրոտոնների ազդանշանները լայնացված են, դրանց միջև չի նկատվում սպին-սպին-նային փոխազդեցություն, ինչը նշանակում է, որ պրոտոնի անցումը ազոտի մի ատոմից մյուսին ՄՄՌ ժամանակային սանդղակի համեմատ ավելի արագ է կատարվում: Բերված սպեկտրային տվյալները միանշանակ ապացուցում են, որ ռեգիո-սելեկտիվ տեղակալումն ընթանում է 3-SH-ի հաշվին և ընտրությունը պետք է արվի I-III իզոմերների միջև:

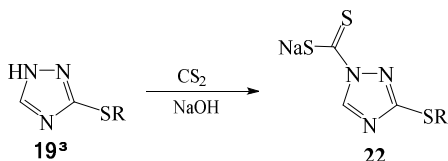
Իրականացվել են 3-ալկիլսուլֆանիլտեղակալված տրիագլյուցերի հետագա N-տեղակալման ռեակցիաները: Մի քանի հեղինակների կողմից ցույց է տրվել, որ ալ-կիլացումը բավական լավ է ընթանում, երբ օգտագործվում է միջֆազային կատալիզոր , սակայն ստացված միացությունների ելքը չի գերազանցում 43-68 %:

N-Տեղակալման ռեացիաներն իրականացնելու համար որպես ելանյութ ընտրվել է 1H-1,2,4-տրիագլյուց-3-իլսուլֆանիլքացախաթթվի մեթիլ էսթերը (19բ): Հաստատվել է, որ NH-խմբի ացիլումն հեշտությամբ ընթանում է թթուների քլորանհիդրիդների միջոցով, բենզոլում, տրիէթիլամինի ներկայությամբ որպես HCl-ի ակցեպտոր (20 ա-դ): Իսկ պիրիդինի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ արիլիզոցհիանատների հետ նշված էսթերն (19 բ) առաջացնում է 1-N-արիլ-կարբոնամիդոածանցյալներ (21 ա,բ):

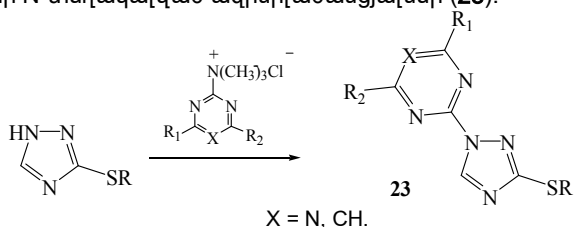


Ar = C₆H₅ (20^3), 4-ClC₆H₄ (20^{μ}), C₆H₅ (21^3), 4-CH₃C₆H₄ (20^{\cdot}), 2, 5-(CH₃)₂C₆H₃ (20^{\cdot}), 4-ClC₆H₄ (21^{μ}).

Արդեն նշվել էր, որ միացությունների կենսաբանական ակտիվության աճին նպաստում է դրանց մոլեկուլում դիթիոկարբամինաթթվի մնացորդի ներմուծումը, ուստի սինթեզվել են նաև 3-S-տեղակալված-1,2,4-տրիազոլիլ-կարբոդիթիոթթվի նատ-րիումական աղերը (22):



Գյուղատնտեսության մեջ հայտնի են մի շարք պեստիցիդներ, որոնք սինթեզվել են պիրիմիդինի և տրիազինների հենքի վրա: Ուստի մեծ հետաքրքրություն կարող են առաջացնել այն միացությունները, որտեղ վերջիններս համակցված կլինեն տրիազոլի օղակի հետ: S-Տեղակալված 1,2,4-տրիազոլները փոխազդեցության մեջ են դրը-վել 2,4-դիալկիլ-6-քլորտրիազինների և քլորպիրիմիդինների հետ: Սինթեզն իրականացնելու համար նշված տրիազինները և պիրիմիդինները վեր են ածվել չորրորդային ամոնիումային աղերի, որոնք բավական մեղմ պայմաններում՝ ացետոնի միջավայրում, 40-50 °C-ում 2 ժամ տաքացնելիս բարձր ելքերով առաջացնում են տրիազոլների N-տեղակալված ազինիլածանցյալներ (23):

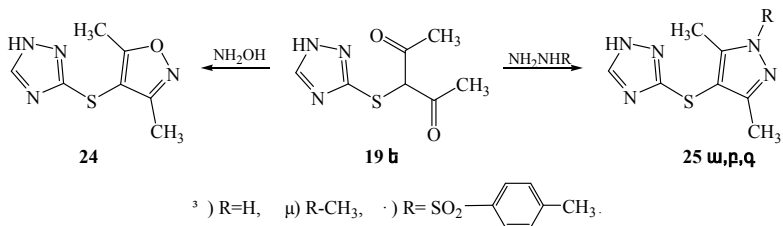


Քանի որ S-տեղակալված տրիազոլը կարող է հանդես գալ տարբեր տաուտոմեր ձևերով, այսինքն՝ տեղակալվող ջրածնի ատոմը կարող է գտնվել երեք ազոտի ատոմներից յուրաքանչյուրի մոտ բնականաբար խնդիր էր

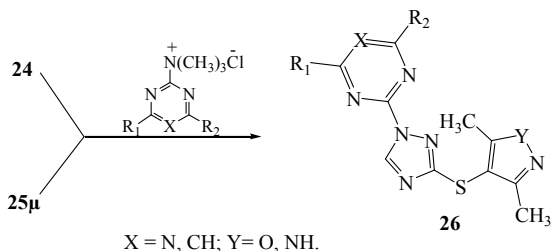
առաջանում պարզել, թե նշված սինթեզներում որ ազոտի մոտ է ընթացել տեղակալումը:

¹H ՄՄՌ սպեկտրներում տրիագոլի N-տեղակալված ածանցյալների 5-H-ի ազ-դանշանները տեղաշարժվում են դեպի թույլ դաշտ ($\Delta = + 0.89-0.90$ մ.բ.), միայն S-տեղակալվածների համեմատ, որը հնարավոր է 1-N-ի (սխեմայում III ձևը) կամ 4-N-ի (սխեմայում I ձևը) մոտ հայտնվող ակցեպտորային տեղակալիչների ազդեցության տակ: Տեղակալման դիրքը որոշվել է **20-23** միացությունների և գրականության մեջ նկարագրված նմանատիպ կառուցվածքով տրիագոլների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրային տվյալների համեմատությամբ: Դվորժակը և համահեղինակներն իրականացրել են 3-մեթիլսուլֆանիլ-1,2,4-տրիագոլների բազմաթիվ 1-N-, 2-N- և 4-N-տեղակալված ա-ծանցյալների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրային ուսումնասիրություններ: Հաստատվել է, որ տրիագոլային օդակի 3-րդ դիրքի ածխածնի ատոմի ազդանշանը 1-N-, 2-N- և 4-N- տեղակալված միացությունների սպեկտրներում դիտվում է համապատասխանաբար 157.7-160.7, 149.6-153.1 և 145.4-146.1 մ.բ. տիրույթներում: Մեր կողմից սինթեզված միացությունների (**20-23**) ¹³C ՄՄՌ սպեկտրներում այդ ատոմի ազդանշանի քիմիա-կան շեղումն հավասար է 160.5-163.2 մ.բ., ինչը համապատասխանում է 1-N-տեղա-կալված արգափքների համապատասխան ազդանշաններին: Ըստ երևույթին՝ 2-N- և 4-N- տեղակալված իզոմերները չեն առաջանում դրանց մոլեկուլներում նշված դիրքերի տեղակալիչների և 2-S-ալկիլ խմբերի միջև տարածական փոխազդեցու-թյունների հետևանքով: Դվորժակի կողմից ստացված տվյալների համաձայն տրիա-գոլային ցիկլի 3-C ածխածնի ատոմի ազդանշանի քիմիական շեղման որոշ մեծա-ցումը պայմանավորված է 1-N-տեղակալիչի էլեկտրոնաակցեպտորային ազդեցու-թյամբ: Սինթեզված միացությունները ստացվում են բարձր ելքերով և հնարավոր է, որ մյուս իզոմերների շատ փոքր քանակները կորչում են նյութերի մաքրման ըն-թացքում:

Հաշվի առնելով տրիագոլի ածանցյալների նկատմամբ մեծ հետաքրքրու-թյունը, որպես ուսումնասիրությունների տրամաբանական շարունակություն խնդիր դրվեց սինթեզել տրիագոլների ածանցյալների մի նոր շարք, որոնց մոլեկուլում տրի-ագոլի օդակն անմիջականորեն կամ հետերոատոմի միջոցով կապված կլիներ այլ հետերոցիկլերի հետ: Որպես ելանյութ օգտագործվել է մեր կողմից սինթեզված 3-(1H-[1,2,4]-տրիագոլ-3-իլսուլֆանիլ)-պենտանդիոն-2,4-ը (**19**): Վերջինս հիդրօքսիլ-ամինի և տարբեր հիդրազինների հետ ենթարկվել է ցիկլոկոնդենսման, առաջացնելով համապատասխանաբար իզօքսագոլի (**24**) և պիրագոլի (**25**) հետ համակցված տրիագոլի նոր ածանցյալներ: Նշված միացությունները ստացվում են բարձր ելքե-րով ջրային միջավայրում մինչև 80 °C տաքացման պայմաններում:



Սինթեզված իզոքսազոլի (**24**) և պիրազոլի (**25**) ածանցյալները նույնպես փոխ-ազդեցության մեջ են դրվել տրիագինի, պիրիմիդինի չորրորդային ամոնիումային ա-դերի հետ: Արդյունքում ստացվել են միացություններ, որոնց մոլեկուլում միաժամա-նակ առկա են երեք տարբեր հետերոցիկլեր՝ տրիագոլային, պիրազոլային (իզոքսա-զոլային) և ազինային (տրիագին, պիրիմիդին):



Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվությունը

Սինթեզված 150 միացություններից 90-ը ենթարկվել են լաբորատոր-վեգետ-տացիոն փորձարկումների:

Թիագոլների շարքում ֆունգիցիդային հատկությունների ուսումնասիրման արդյունքում կարելի է առանձնացնել երեք միացություն՝ 2-բենզոլսուլֆանիլամինա-4-մեթիլթիագոլ-5-կարբոնաթթվի β-քլոր էթիլ էսթերը (**15b**), 2-բենզոլսուլֆանիլամին-նա-4-մեթիլթիագոլ-5-կարբոնաթթվի իզոպրոպիլ էսթերը (**15q**) և N-[2-բենզոլսուլֆանիլամինա-4-մեթիլթիագոլ-5-իլ]-N'-2,4-դիքլորֆենիլ միզանյութը (**16b**), որոնց 0.1 % և 0.01 % կոնցենտրացիաների դեպքում քլամիդոսպորների ճնշումը եղել է 100 %, իսկ 0.001 % կոնցենտրացիայի դեպքում հարուցիչի աճը ճնշվել է 70-90 %-ով:

Տրիագոլի ածանցյալների շարքում 3-մեթիլսուլֆանիլ-1,2,4-տրիագոլ-4-դի-թիոկարբոնաթթվի նատրիումական և ցինկային աղերը 0.1 % և 0.01 % կոնցենտրացիաների դեպքում ցուցաբերել են 100 % ֆունգիցիդային ակտիվություն, իսկ (1H-1,2,4-տրիագոլ-3-իլսուլֆանիլ)քացախաթթվի մեթիլ էսթերը (**19p**) և ացետամիդը (**19q**)՝ 62-70 %: Տրիագոլի, 2 և 4-տեղակալված պիրիմիդինների ու տրիագինների հետ համակցված կառուցվածք ունեցող

երեք ածանցյալներ (**21գ, 23դ, 23զ**), 0.1 % և 0.01 % կոնցենտրացիաներում ցուցաբերել են 100 % արդյունք: Միացություններից երեքը՝ (**19բ, դ, զ**) միաժամանակ ցուցաբերել են 60-70 % աճախթանիչ ակտիվություն:

Ֆունգիցիդային հատկություններով օժտված միացություններ հայտնաբերվել են նաև **պիրազոլների** շարքում՝ 3,5-դիմեթիլ-4-դիմեթիլդիթիոկարբամոհիլպիրազոլը (**9դ**) և 2-ֆենիլկարբամոհիլ-3,5-դիմեթիլ-4-մորֆոլինդիթիոկարբամոհիլպիրազոլը (**11բ**), որոնք ցուցաբերել են 80 % ակտիվություն:

Աճախթանիչ հատկություններ են ցուցաբերել մոլեկուլում 3 հետերոցիկլների համադրությամբ չորս միացություններ՝ 1-(4-դիմեթիլամինա-6-մորֆոլին-4-իլ-[1,3,5]-տրիազին-2-իլ)-3-(3,5-դիմեթիլիզօքսազոլ-4-իլսուլֆանիլ)-[1,2,4]-տրիազոլ (**26 բ**), 1-(4-մեթիլ-6-մեթօքսիպիրիմիդին-2-իլ)-3-(3,5-դիմեթիլիզօքսազոլ-4-իլսուլֆանիլ)-[1,2,4]տրիազոլ (**26դ**), 1-(2-ամինա-6-մեթիլպիրիմիդին-4-իլ)-3-(1,3,5-տրիմեթիլպիր-րազոլ-4-իլսուլֆանիլ)-[1,2,4]-տրիազոլ (**26 է**), 1-(4-մեթիլ-6-մեթօքսիպիրիմիդին-2-իլ)-3-(1,3,5-տրիմեթիլպիրազոլ-4-իլ-սուլֆանիլ)-[1,2,4]-տրիազոլ (**26 ը**): Դրանցից երեքը ցուցաբերել են 100 % ակտիվություն:

Փորձարկված պատրաստուկներից **հերբիցիդային ակտիվություն** է ցուցաբերել 1-ֆենիլկարբամոհիլ-1H-1,2,4-տրիազոլ-3-իլսուլֆանիլ)քացախաթթվի մեթիլ էսթերը (**21ա**), որը նախածվային փորձարկման ժամանակ 3 կգ/հա չափաքանակով ցուցաբերել է 100 % ակտիվություն:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Սինթեզվել են ցիկլիկ ամինների դիթիոկարբամինաթթուների նատրիում-ական աղերը և դրանց նախկինում չնկարագրված S-ալկիլ-, S-հետերիլ- և դիսուլֆիդային ածանցյալները բարձր ելքերով: Հաստատվել է, որ դիթիոկարբամինա-թթուների S-2,4-պենտանդիոն-3-իլածանցյալների փոխազդեցությունը հիդրազին-ների հետ ընթանում է ներմոլեկուլային ցիկլունով, որի արդյունքում առաջանում են դիթիոկարբոնաթթվի մնացորդներ պարունակող պիրազոլային համապատասխան ածանցյալներ:

2. Ցույց է տրվել, որ N-ալկիլդիթիոկարբամինաթթուների աղերի և α -քլորացետոքացախաթթվի փոխազդեցության հետևանքով ստացված α -դիթիոկարբամոհիլ ածանցյալների ներմոլեկուլային հետերոցիկլունը հանգեցնում է 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսոթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էսթերների գոյացմանը: Կենսաբանական ակտիվության և քիմիական կառուցվածքի միջև եղած օրինաչափությունները ուսումնա-սիրելու նպատակով մշակվել է դրանց համապատասխան 2-ամինա- և 2-արիլսուլֆոնիլամինատեղակալված ազդիների սինթեզի եղանակ, որոնց փոխարկումների արդյունքում ստացվել են կարբամինաթթվի և միզանյութի ածանցյալների մեծ շարքեր: Հայտնաբերվել է, որ այդ շարքին պատկանող 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլ-կարբոնաթթվի

ագիդն իրեն առանձնահատուկ է դրսևտրում և տարբեր նուկլեոֆիլ-ների հետ տաքացնելիս առաջացնում է միևնույն միացությունը: Առաջարկվել է ռեակցիայի ընթացքի ենթադրվող ուղին և ստացված վերջնանյութի կառուցվածքը:

3. 1H-1,2,4-Sրիազոլ-3-թիոլի հիման վրա մշակվել են 1H-1,2,4-տրիազոլի նախ-կինում չուսումնասիրված տաուտոմերատրոպ ածանցյալների ստացման եղանակ-ներ և պայմաններ՝ վերջիններիս ընտրողական S-ալկիլման և հետագա N-տեղա-կալման ռեակցիաների համար, որոնց արդյունքում սինթեզվել են մոլեկուլներում երկու և երեք ֆարմակոֆոր հետերոցիկլերի համադրությամբ նախկինում անհայտ միացություններ:

4. Սինթեզված նյութերի լաբորատոր-վեգետացիոն փորձարկումների արդյունքում հայտնաբերվել են արտահայտված ֆունգիցիդային, հերբիցիդային և աճակարգավորիչ հատկություններով օժտված միացություններ, որոնք իրենց ակտիվությամբ համեմատելի են, իսկ որոշ դեպքերում գերազանցում են կիրառվող հայտնի պատրաստուկներին: Առավել հետաքրքրություն են ներկայացնում տրիազոլի շարքի երեք միացություններ, որոնք ցուցաբերում են միաժամանակ և՛ աճախթանիչ և՛ ֆունգիցիդային ակտիվություն:

5. Ստացված միացությունները գործնական հետաքրքրություն են ներկայացնում որպես մատչելի ելանյութեր նոր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզի համար և շատ հեռանկարային են նոր պեստիցիդային պատրաստուկների հայտ-նաբերման համար:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում.

1. Шахбазян Л.В. Новые производные замещенных дитиокарбаминовых кислот. Вестник РАУ, Сер. физ.-мат. и ест.наук, 2007, № 2, с. 120-124.
2. Элиазян К.А., Шахбазян Л.В., Пивазян В.А, Енгоян А.П. Новые 1-замещенные 4-(S-дитиокарбамоил)производные 3,5-диметилпиразола. Хим.ж. Армении, 2008, т. 61, № 3-4, с. 484-488.
3. Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. Synthesis of Novel 1,3-Substituted 1H-[1,2,4]-Triazole-3-thiol Derivatives. Heteroatom Chem., 2009, v. 20, № 7, p. 405-410.
4. Казарян Э.А., Шахбазян Л.В., Элиазян К.А., Енгоян А.П. Синтез и превращения азидов тиазол-5-карбоновых кислот. Вестник РАУ, сер.физ.-мат. и ест.наук, 2009, №2, с. 120-125.
5. Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P. Synthesis and growth regulatory activity of pyrazolesulfanyl- and isoxazolesulfanyl-1H-[1,2,4]-triazoles and their azinyl derivatives. J.Heterocyc. Chem., 2011, v. 48, № 1, p. 188-191.

6. Shahbazyan L.V., Yengoyan A.P. Synthesis of new 1H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. International Conference “Biotechnology and health”-2 & DAAD Alumni seminar, Yerevan-2008, p. 152.

ШАХБАЗЯН ЛУСЯ ВОЛОДЯЕВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ПЕСТИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ ПЯТИЧЛЕННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Резюме

Целью настоящей диссертационной работы явилась разработка эффективных и доступных методов синтеза производных новых неконденсированных би- и трициклических систем, с сочетанием в молекуле N,O,S-содержащих пятичленных гетероциклов (пиразольное, тиазольное и триазольное), изучение их биологических свойств, связи между строением синтезированных соединений и их активностью и на основании проведенных исследований отбор представляющих практический интерес препаратов для полевых испытаний.

Разработаны протекающие с высокими выходами методы синтеза натриевых солей пирролидин-1-, пиперидин-1- и морфолин-4-дитиокарбаминовых кислот и их ранее неисследованных S-замещенных производных. Показано, что при взаимодействии соответствующего S-2,4-пентандион-3-ил производного карбаминовой кислоты с гидразинами протекает внутримолекулярная циклизация с образованием пиразольных производных, а гетероциклизация α -дитиокарбамоилпроизводных, полученных взаимодействием солей N-алкилдитиокарбамино кислот с α -хлорацетоуксусной кислотой, приводит к образованию эфиров 3-алкил-4-метил-2-тиоксотиазол-5-илкарбоновых кислот. С высокими выходами синтезированы их соответствующие 2-амино- и 2-арилсульфониламинозамещенные азиды, из которых в результате превращений получены большие ряды производных карбамино кислоты и мочевины. Установлено, что одно соединение этого ряда – азид 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, в отличие от других азидов, при нагревании с различными нуклеофилами не реагирует с ними, а конечным продуктом этих реакций является одно и то же соединение. Предложены возможный путь этих реакций и структура конечного продукта.

На базе 1H-1,2,4-триазол-2-тиола осуществлен целенаправленный синтез ранее неописанных производных 1H-1,2,4-триазола, которые могут находиться в различных таутомерных формах. Разработаны условия протекания реакций селективного S-алкилирования и дальнейшего N-замещения. В результате превращений получены ранее неисследованные соединения с сочетанием в молекулах двух и трех фармакофорных гетероциклов.

Из синтезированных новых 150-и соединений 90 были подвергнуты лабораторно-вегетационным испытаниям, из них целый ряд соединений проявили выра-

женные фунгицидные, гербицидные и рострегулирующие свойства. В некоторых случаях они по активности превосходили известные и широко применяемые в сельском хозяйстве препараты.

Среди производных тиазола можно выделить три соединения: β -хлорэтиловый и изопропиловый эфиры 2-бензолсульфаниламино-4-метилтиазол-5-карбаминовой кислоты и N-[2-бензолсульфаниламино-4-метилтиазол-5-ил]-N'-2,4-дихлорфенилмочевину, которые в концентрациях 0.1 % и 0.01 % подавляли хламидоспоры на 100 %, а в концентрации 0.001 % рост возбудителя подавлялся на 70-90 %.

В ряду производных 1,2,4-триазола натриевая и цинковая соли 3-метилсульфанил-[1,2,4]триазол-4-карбодитиокислоты проявили 100 %-ную фунгицидную активность, а метиловый эфир и ацетамид (1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты – 62-70 %.

Производные с сочетанием в молекулах триазольного кольца с пиримидиновым и 1,3,5-триазиновым циклами в концентрациях 0.1 % и 0.01 % проявили 100 %-ную фунгицидную активность, из которых три соединения обладают также ростстимулирующей активностью в интервале 60-70 %. Одновременное сочетание фунгицидной и рострегулирующих свойств в одном препарате является очень важным фактором, так как их применение может привести к уменьшению числа обработок сельскохозяйственных культур и к значительному экономическому эффекту.

Вещества с фунгицидными свойствами обнаружены также в ряду производных пиразола. Из них 3,5-диметил-4-диметилдитиокарбамоилпиразол и 2-фенилкарбамоил-3,5-диметил-4-морфолиндитиокарбамоилпиразол проявили 80 %-ную активность.

Из протестированных соединений метиловый эфир (1-фенилкарбамоил-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты в предвсходный период обработки проявил 100% -ную гербицидную активность в дозе 3 кг/га.

Наиболее активные и перспективные препараты, отобранные из числа исследованных соединений, готовятся к дальнейшим полевым испытаниям.

Результаты диссертационной работы свидетельствуют о том, что синтезированные ряды производных дитиокарбаминовых кислот, замещенных пиразолов, азидов тиазол-5-карбоновых кислот и 1H-1,2,4-триазол-3-тионов перспективны в плане поиска новых препаратов с пестицидной и рострегулирующей активностью. Помимо этого они могут представлять интерес в качестве синтонов для синтеза новых физиологически активных соединений.

SHAHBAZYAN LUSYA

SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS WITH POTENTIAL PESTICIDAL ACTIVITY IN THE SERIES OF FIVE-MEMBERED HETEROCYCLIC SYSTEMS

Summary

Currently, an increase of crop yields is based on the use of intensive technologies, consisting of a series of events. One of the most important of them is the use of fertilizers and plant protection chemicals in agriculture. However, as a result, the environmental problems associated with the contamination of the soil and natural waters, as well as their accumulation in food are arising. In addition to this at the long-term use of pesticides the pests acquire a resistance to them. These two facts make necessary to constantly replenish the arsenal of pesticides with new environmentally safer preparations.

Among the azoles (pyrazoles, thiazoles, triazoles) derivatives is known a number of physiologically active compounds, which are widely used in medicine and agriculture. However, in the literature there is a few data on pesticide and growth regulating properties of the compounds with the combination of two or three of these heterocycles in the molecules, whereas these little-investigated systems may be useful in the search for new chemicals of plant protection.

In this regard, the aim of this thesis was to develop the effective and convenient methods for the synthesis of new non-condensed bi- or tricyclic systems with a combination of N, O, S-containing five-membered heterocycles (pyrazole, thiazole and triazole) in the molecules, determine their biological properties, study the relationship between the structure of the synthesized compounds and their activity, and based on the studies select preparations of practical interest for field trials.

High yield synthesis methods of pyrrolidine-1-, piperidine-1- and morpholin-4-dithiocarbamic acids sodium salts and their previously unexplored S-substituted derivatives were developed. It was shown that the interacting of corresponding S-2,4-pentanedione-3-yl derivative with hydrazines proceeds the intramolecular cyclization, which afforded the pyrazole derivatives, and the heterocyclization of α -dithiocarbamoyl derivatives obtained by the reaction of N-alkyldithiocarbamic acids salts with α -chloroacetoacetate, leads to 3-alkyl-4-methyl-2-thioxo-thiazol-5-yl carboxylic acids esters formation. The corresponding 2-amino- and 2-arylsulfonylamino substituted azides were synthesized in high yield, and the large series of urea and carbamic acids derivatives are obtained by their transformation. It is established that one compound of this series – the 2-amino-4-methylthiazole-5-carboxylic acid azide, unlike other azides, when heated with various nucleophiles does not react with them, and the final product of this reactions is the same compound. A possible way of these reactions and the supposed structure of this compound were suggested.

Based on 1H-1,2,4-triazol-2-thiol, were carried out the targeted syntheses of previously undescribed 1H-1,2,4-triazole derivatives, which can exist in various tautomeric forms. The reactions conditions for selective S-alkylation and further N-substitution

were developed. As a result of transformations a series of previously unexplored compounds with a combination of two or three pharmacophore heterocycles in the molecules were obtained.

Among the 150 synthesized compounds 90 compounds were subjected to laboratory vegetation tests and a number of compounds have shown expressed fungicidal, herbicidal and growth regulatory properties. In some cases, they were superior to the activity of known preparations, which widely used in agriculture.

Among the thiazole derivatives, can be mentioned three compounds: β -chloroethyl and 2-isopropyl esters of benzolsulfanyl-amino-4-methyl-thiazol-5-carbamic acid and N-[2-benzolsulfanyl-amino-4-methyl-thiazol-5-yl]-N'-2,4-dichloro-phenyl urea, that at concentrations of 0.1% and 0.01% suppressed chlamydo-spores to 100%, and at concentration of 0.001% the growth of the pathogen was inhibited by 70-90%.

In a series of 1,2,4-triazole derivatives the sodium and zinc salts of 3-methylsulfanyl-[1,2,4]triazol-4-dithiocarbamic acid exhibited 100% fungicidal activity, and (1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl)-acetic acid methyl ester and acetamide 62-70%.

The derivatives with the combination of 1,2,4-triazole cycle with pyrimidine and 1,3,5-triazine rings in the same molecules in concentrations of 0.1% and 0.01% showed a 100% fungicidal activity. Three of these compounds had simultaneously the growth promoting activity in the range of 60-70%. This combination of properties in one preparation is very important and would reduce the number of treatments of crops and afford significant economic effect.

Substances with fungicidal properties are also found in a series of pyrazole derivatives. From these, 3,5-dimethyl-4-dimethyldithiocarbamoyl-pyrazole and 2-phenyl-carbamoyl-3,5-dimethyl-4-morpholino-dithiocarbamoyl-pyrazole showed 80% activity.

One of the tested compounds, the (1-phenylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl)-acetic acid methyl ester in pre-emergence treatment period showed a herbicidal activity at a dose of 3 kg / ha.

The most active and promising preparations are selected from tested compounds and are preparing for field trials.

The results of the dissertation research indicate that the synthesized derivatives are very promising in the search for new compounds with pesticide and growth regulatory activity. In addition they can be useful as starting materials for synthesis of new physiologically active compounds.