

U ¹¹/₁₂₁₄

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԳԵՍԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԶԻՄԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱԿՈՐՅԱՆ ՈՒՒՋԱՆՆԱ ՍԵՅՐԱՆԻ

**N,S-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄՆՈՐ
ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՊԵՍՏԻՑԻԴԱՅԻՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Բ.ՕՕ.Օ3- «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների բեկնածուի գիտական ասպիրանտի հայցման
ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2015

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

АКОПЯН РУЗАНА СЕЙРАНОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ N,S-СОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ИХ ПЕСТИЦИДНАЯ
АКТИВНОСТЬ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

ЕРЕВАН - 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Փ. Ենգոյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝
քիմ. գիտ. դոկտոր Ժ.Ա. Չոբանյան
քիմ. գիտ. թեկնածու Ա.Լ. Գյուլբուդայան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2015 թ. հուլիսի 14-ին, ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՒՀ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2015 թ. հունիսի 12-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ. *Zellec* Գ.Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Национальном аграрном университете Армении

Научный руководитель:
доктор хим. наук, профессор А.П. Енгоян

Официальные оппоненты:
доктор. хим. наук Ж.А. Чобанян
кандидат хим. наук А.Л. Гюльбудагян

Ведущая организация: Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 14-го июля 2015 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 НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 12-го июня 2015 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н. *Zellec* Г.М.Макарян



ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Գյուղատնտեսական մշակաբույսերի բարձր և երաշխավորված բերքի ստացումը մեր ժամանակներում հիմնված է հանքային պարարտանյութերի և մշակաբույսերի վնասատուների, հիվանդությունների և մոլախտների դեմ պայքարի քիմիական միջոցների՝ պեստիցիդների կիրառման վրա: Վերջիններիս, սակայն, կարող են դիտվել որպես բույսերի պաշտպանության այլընտրանք չունեցող միջոցներ միայն այն դեպքում, եթե դրանք բավարարում են գյուղատնտեսության և բնապահպանության հարաճուն պահանջները: Նոր ստեղծված պատրաստուկները մշակաբույսերի տարբեր հիվանդությունների և վնասատուների նկատմամբ պետք է ցուցաբերեն բարձր արդյունավետություն, լինեն անկայուն շրջակա միջավայրում, ունենան ցածր բուժակնություն, իսկ երկարատև օգտագործման դեպքում դրանց քայքայման արդյունքում առաջացած մեթաբոլիտները զերծ լինեն մոտազեն, կոնցերոզեն և տերատոզեն 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: Այս անցանկալի երևույթն անհրաժեշտ է դարձնում պեստիցիդների սիստեմատիկ համալրումը ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով օժտված նոր պատրաստուկներով: Առավել կարևոր է պեստիցիդային ակտիվության օժտված օրգանական միացությունների նոր համակարգերի հայտնաբերումը:

Ժամանակակից բնապահպանական պահանջները բավարարող նոր արդյունավետ պեստիցիդների սինթեզի մեթոդների մշակումը բավական բարդ ու դժվարալուծ հիմնահարց է և պատահական չէ, որ այն դարձել է ժամանակակից սինթետիկ օրգանական քիմիայի կարևոր խնդիրներից մեկը:

Թիազոլի, 1,3,4-օքսադիազոլի, 1,3,4-թիադիազոլի և 1,2,4-տրիազոլի ածանցյալների շարքերում հայտնի են բազմաթիվ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, որոնք կիրառվում են ինչպես բժշկության, այնպես էլ գյուղատնտեսության մեջ: Սակայն վերջին երկու-երեք տասնամյակներում նկատվում է հետաքրքրության զգալի աճ այդ հետերոցիկլների ածանցյալների նկատմամբ: Միևնույն ժամանակ գրականության մեջ շատ սակավ են տվյալները պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվության օժտված այնպիսի միացությունների վերաբերյալ, որոնք իրենց մոլեկուլում միաժամանակ պարունակում են նշված օղակները, մինչդեռ այդ շուտամասիրված համակարգերում հնարավոր է հայտնաբերել պեստիցիդային և աճակարգավորիչ ակտիվության օժտված նոր պատրաստուկներ:

Աշխատանքի նպատակը: Մշակել պոտենցիալ պեստիցիդային ակտիվության օժտված հինգանդամանի բիցիկլիկ նոր համակարգերի (թիազոլ, 1,3,4-օքսադիազոլ, 1,3,4-թիադիազոլ և 1,2,4-տրիազոլ) ածանցյալների սինթեզի մատչելի եղանակներ, ուսումնասիրել դրանց փոխարկումները, կառուցվածքային առանձնահատկությունները, սինթեզված միացությունների ակտիվությունը, ինչպես նաև կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի առանձնահատկությունները և հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա ընտրել կիրառական նշանակություն ունեցող առավել ակտիվ պատրաստուկները դաշտային հետազոտ փորձարկումների համար:

Գիտական նորույթը: 2-Ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերի հիման վրա մշակվել են բարձր էլքերով մի շարք ածանցյալների սինթեզի եղանակներ:

Հաստատվել է, որ 2-ամինաթիազոլի ռեակցիան արիլսուլֆոնիլքլորիդների հետ ընթացում է ռեզինոսելեկտիվ էկզոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ, իսկ հետագա ալկիլումն ընթանում է էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ, որն էլ հանգեցնում է իմինային կառուցվածքով 2-(արիլսուլֆոնիլիմինա)-2,3-դիհիդրոթիազոլ-5-կարբոնաթթուների էթիլէսթրների առաջացմանը: 2-Մեթիլամինաթիազոլի և արիլսուլֆոնիլքլորիդների փոխազդեցության արդյունքում գոյանում են միայն ամինային տաուտոմերային կառուցվածքով 2-(N-մեթիլարիլսուլֆոնիլիմինա)-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթուների էսթրները: Նշված էսթրներից սինթեզվել են համապատասխան հիդրազիդները, թթուները, վերջիններիս քլորանհիդրիդները և ամիդները, ինչպես նաև նոր էսթրները: Հիդրազիդների և թթուների հիմքի վրա մշակվել են մի շարք չկոդենսված բիցիկլիկ համակարգերի (1,3,4-թիադիազոլիթիազոլներ, 1,3,4-օքսադիազոլիթիազոլներ և սիլիլաթիազոլներ) նոր անացյալների սինթեզի եղանակներ: Ուսումնասիրվել և ապացուցվել է սինթեզված միացությունների տաուտոմերային կառուցվածքը:

Քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապը ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզվել է 2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլիմինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթրը, որի մոլեկուլում NH-խումբը փոխարինվել է մեկ այլ ֆարմակոֆոր՝ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -խմբով: Մշակվել են 2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլ-ամինա)էթիլամինաթիազոլի և դրա համապատասխան 1,3,4-օքսադիազոլի-, 1,3,4-թիադիազոլիթիազոլների բիցիկլիկ համակարգերի, ինչպես նաև արիլսուլֆոնիլաթիազոլների նախկինում չուսումնասիրված անացյալների սինթեզի արդյունավետ եղանակներ:

3-(1H-[1,2,4]-Տրիազոլ-3-իլսուլֆանիլ)-պենտան-2,4-դիոնի ներմոլեկուլային հետերոցիկլումով ստացվել է տրիազոլի կոդենսված անացյալը՝ 1-(6-մեթիլթիազոլա[3,2-*b*][1,2,4]տրիազոլ-5-իլ)էթանոնը, որի ֆունկցիոնալացման արդյունքում բարձր ելքերով սինթեզվել են նախկինում չնկարագրված համապատասխան սեմիկարբազիդը, թիոսեմիկարբազիդը, տոլիլհիդրազիդը, հիդրազոնը, օքսիմը և վերջինիս O-տեղակալված անացյալները:

Գործնական նշանակություն: Մշակվել են 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-, 2-թիօքս- և 2-արիլսուլֆոնիլիմինաթիազոլի չկոդենսված և կոդենսված հետերոցիկլիկ համակարգերի նոր, նախկինում չուսումնասիրված անացյալների բարձր ելքերով ընթացող սինթեզի մատչելի եղանակներ: Սինթեզված միացությունների շարքերում լաբորատոր-վեգետացիոն ուսումնասիրությունների ընթացքում հայտնաբերվել են անակարգավորիչ ակտիվությամբ օժտված բազմաթիվ նոր պատրաստուկներ: Վերջիններից առանձնացվել են 80 %-ից ավել անախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերած 20 միացություններ՝ դրանցից ընտրված ամենարդյունավետ պատրաստուկների դաշտային փորձարկումների հետագա իրականացման նպատակով: Սինթեզված համակարգերը ոչ միայն հեռանկարային են նոր անախթանիչ ակտիվություն ունեցող միացությունների հայտնաբերման ուղղությամբ, այլև գործնականում կարող են հիմք հանդիսանալ նոր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ստացման համար:

Հրատարակություններ: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 5 գիտական հոդվածներում և 4 միջազգային գիտաժողովների գեկուլյցների թեզիսներում:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 4 միջազգային գիտաժողովներում. 2nd International conference of young scientists "Chemistry Today", Tibilisi, 2012; Материалы международной научной интернет-конференции "Физико-химическая биология", Ставрополь, 2012; Third international scientific simposium "New directions in the chemistry of hetero-

cyclic compounds", Pyatigorsk, 2013; IV Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) "Достижения и проблемы", Ереван-Ванадзор, 2014.

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 112 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների բնագրկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (227 հղում) և պարունակում է 7 աղյուսակ:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

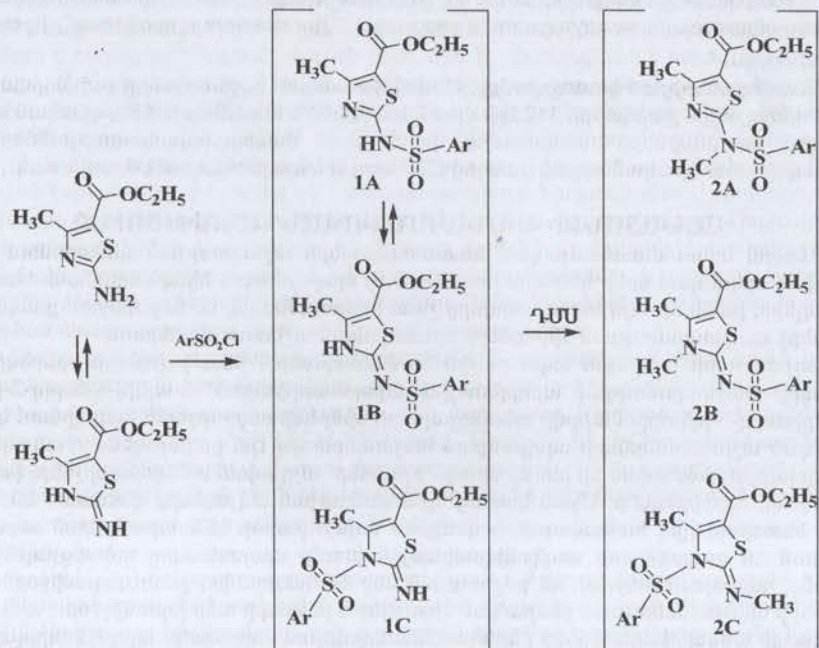
Վերջին երկու տասնամյակում հետազոտողների ուշադրության կենտրոնում են գտնվում երկու կամ երեք հետերոատոմ (N,O,S) պարունակող հինգանդամանի հետերոցիկլերը, քանի որ այդ համակարգերը շատ խոստումնալից են նոր դեղորայքների և բույսերի պաշտպանության միջոցների որոնողական աշխատանքներում:

Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարանի "Պեստիցիդների սինթեզի և բույսերի պաշտպանության պրոբլեմային լաբորատորիայում" 3-ալկիլ-4-մեթիլ-2-թիօքսթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի անացյալների սինթեզի ուղղությամբ նախկինում կատարված աշխատանքների արդյունքում հայտնաբերվել էին բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված մի խումբ միացություններ՝ այդ թվում անախթանիչներ, ֆունգիցիդներ, հերբիցիդներ: Մյուս կողմից՝ գրականության տվյալները փաստում են, որ որոշ հետերոցիկլիկ համակարգերի դեպքում ավելի բարձր կենսաբանական ակտիվություն են ցուցաբերում սուլֆոնիլիմինային խումբ պարունակող անացյալները: Դրանց շարքերում հայտնի են բժշկության մեջ օգտագործվող շատ դեղամիջոցներ, բույսերի պաշտպանության քիմիական միջոցներ և բույսերի աճի խթանիչներ:

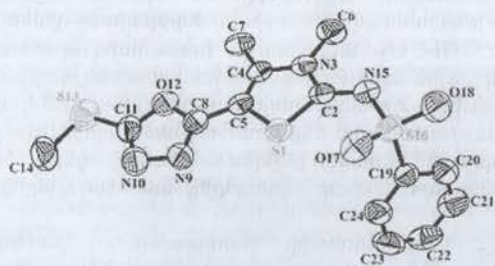
Հաշվի առնելով այդ ամենը մեր ուսումնասիրության նպատակն եղել է 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթուների նոր անացյալների սինթեզը՝ հիմնվելով համապատասխան 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էսթրի վրա: Նպատակային ելանյութեր ստանալու համար 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էսթրը փոխազդեցության մեջ է դրվել արիլսուլֆոնիլքլորիդների հետ: Ռեակցիան իրականացվել է պիրիդինի միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանում: Բարձր ելքերով ստացվել է համապատասխան 2-արիլսուլֆոնիլտեղակալված 4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էթիլէսթրը (1): Ջրային միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանում իրականացվել է վերջինիս մեթիլացումը դիմեթիլսուլֆատով:

Հայտնի է, որ -NH-C=N- ամիդինային համակարգ պարունակող մոլեկուլներին բնորոշ է ամին-իմինային տաուտոմերային հավասարակշռությունը և, կախված ազոտի ատոմների մոտ գտնվող տեղակալիչների բնույթից, այն կարող է տեղաշարժվել դեպի որևէ մեկ տաուտոմերային ձևի առաջացման կողմը: Բնական էր ենթադրել, որ ռեակցիաները կարող էին ընթանալ ինչպես ամինային, այնպես էլ իմինային NH-խմբի հաշվին, համապատասխանաբար էկզոցիկլիկ կամ էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմների մոտ:

Սինթեզված 1,2 միացությունների տաուտոմերային կառուցվածքի միանշանակ ընտրություն ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրային տվյալների հիման վրա հնարավոր չեղավ իրականացնել: Այդ պատճառով խնդիր դրվեց սինթեզել 2 միացության այնպիսի անացյալներ, որոնց բյուրեղները ռենտգենկառուցվածքային անալիզի համար կունենային անհրաժեշտ որակ: Այդ նպատակով 2ա-գ էսթրներից սինթեզվել են դրանց հիդրազիդները, որոնց հետերոցիկլումը ծծմբաձխածնով KOH-ի սպիրտային լուծույթում հանգեցրել է 2-թիօքս-1,3,4-օքսադիազոլի առաջացմանը:

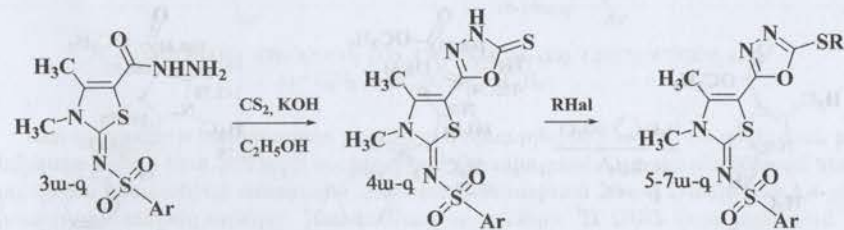


Վերջինների և ալկիլիալոզենիդների փոխազդեցության արդյունքում ստացվել են համապատասխան ալկիլադանցյալները: Դրանցից մեթիլտեղակալված ածանցյալի համար հաջողվել է ստանալ անհրաժեշտ որակի բյուրեղներ, որոնց ռենտգենկառուցվածքային անալիզը միանշանակ հաստատեց, որ արիլսուլֆոնիլային խումբը միացած է էկզոցիկլիկ ազոտի ատոմին, իսկ մեթիլային խումբը՝ էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմին:



Նկ. 1. 2-Ֆենիլսուլֆոնիլմիմինա-3,4-դիմեթիլմեթիլսուլֆանիլ-5-(5-[1,3,4]-օքսադիազոլ-2-իլ)-2,3-դիհիդրոթիազոլի (5a) կառուցվածքը:

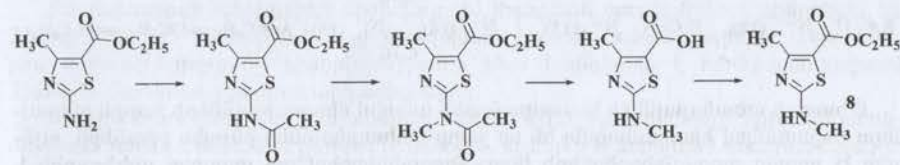
(նկ. 1), հետևաբար 2 միացության կառուցվածքը համապատասխանում է 2B կառուցվածքին, իսկ իրականացված սինթեզները կարելի է ներկայացնել հետևյալ սխեմայով:



R = CH₃ (5), CH₂COOCH₃ (6), CH₂CN (7): Ar = C₆H₅ (ա), *m*-ClC₆H₄ (բ), *p*-CH₃C₆H₄ (գ).

Այսպիսով 2ա-գ միացությունները և դրանց ֆունկցիոնալացման արդյունքում սինթեզված միացությունները կարող են հանդես գալ որպես հաստատված իմինային կառուցվածք ունեցող մոդելային միացություններ:

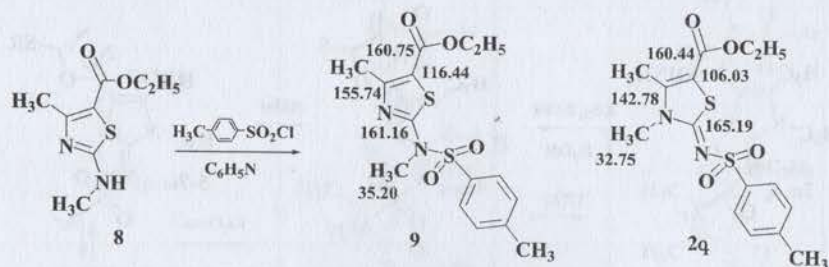
Ամինային կառուցվածքով մոդելային միացություն ստանալու նպատակով 2-ամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էթիլտերթի հաջորդաբար իրականացված ացիլացման, մեթիլացման և դեացիլացման ռեակցիաների օգնությամբ սինթեզվել է 2-մեթիլամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էթիլտերթի (8): Դրա ¹H ՄՄՈ սպեկտրում դիտվում է սպին-սպինային փոխազդեցություն (*J* = 5.3 Հց) N-CH₃ խմբի և NH-խմբի պրոտոնների միջև (համապատասխանաբար՝ դուբլետային և կվարտետային ազդանշաններ), ինչը միանշանակ ապացուցում է ստացված նյութի (8) ամինային կառուցվածքը: Հետևաբար, այն կարող է դիտվել որպես ամինային կառուցվածք ունեցող մոդելային միացություն:



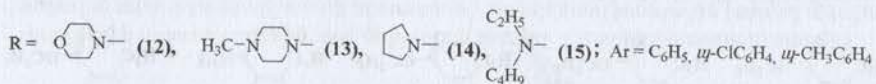
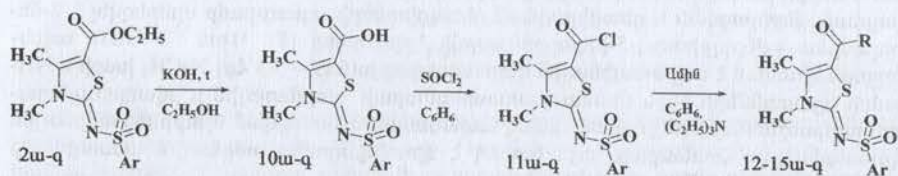
8 2-Մեթիլամինաածանցյալը փոխազդեցության մեջ է դրվել *u*-տուրուլսուլֆուրիդի հետ պիրիդինի միջավայրում 70-80 °C-ում, 4-5 ժ տաքացման պայմաններում: Ստացված 9 միացությունը տարբերվում է 2-տուրուլսուլֆոնիլմիմինա-3,4-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրոթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլտերթից (2գ) ինչպես ֆիզիկոքիմիական պարամետրերով, այնպես էլ սպեկտրային անալիզի տվյալներով: Այսպես՝ նշված երկու միացությունների ¹³C ՄՄՈ սպեկտրներում հետերոցիկլիկ ածխածնի ատոմների քիմիական շեղումները խիստ տարբեր են:

Թիազոլային օղակի կրկնակի կապերի զուգորդման հետևանքով 9 ամինային իզոմերի C-4 և C-5 ատոմների ազդանշանները 2 իմինային ձևի հետ համեմատած

շեղված են դեպի թույլ դաշտ՝ համապատասխանաբար 13.0 և 10.4 մ.բ.-ով: Տարբերվում են նաև NCH₃ խմբերի քիմիական շեղումները (+2.5 մ.բ.):



Միմբեզված 2ա-զ 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրոթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերները հիդրոլիզվել են: KOH-ի ապիրտային լուծույթում տաքացնելիս դրանք վեր են անվել համապատասխան 10ա-զ թթուների, իսկ վերջինների և SOCl₂-ի փոխազդեցությունը բենզոլի միջավայրում հանգեցրել է 11ա-զ թթուների քլորանհիդրիդների առաջացմանը:



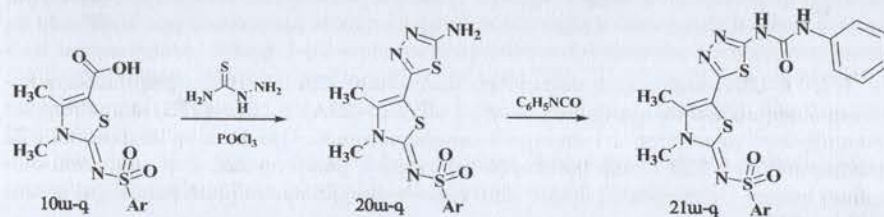
Թիազոլի ածանցյալների կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների շարքն ընդլայնելու նպատակով իրականացվել են մի շարք փոխարկումներ ինչպես թթուների, այնպես էլ դրանց քլորանհիդրիդների հետ: Քլորանհիդրիդները տարբեր ալիֆատիկ և արոմատիկ ամինների հետ բենզոլի միջավայրում տրիէթիլամինի ներկայությամբ առաջացրել են համապատասխան 12-15ա-զ թթուների ամիդները:

10 թթուների կալիումական աղերը փոխազդեցության մեջ են դրվել տարբեր հալոգենիդների հետ: Ռեակցիան իրականացվել է դիմեթիլֆորմամիդում 70 °C-ում 2 ժ տաքացնելու պայմաններում: Արդյունքում ստացվել են 16-19ա-զ 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիմեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթուների էսթերների նոր շարքեր:



R = C₆H₅CH₂ (16), CH₂COOCH₃ (17), CH₂CH₂OC₆H₅ (18), CH(CH₃)COOCH₃ (19); Ar = C₆H₅, *o*-ClC₆H₄, *o*-CH₃C₆H₄.

10ա-զ էլանյութ հանդիսացող թթուները փոխազդեցության մեջ են դրվել նաև բիտանիկարբազիդի հետ ֆոսֆորի օքսիդիդի միջավայրում: Այս պայմաններում հետերոցիկլան հետևանքով առաջացել են համապատասխան 20ա-զ 2-ամինա-1,3,4-թիադիազոլային ածանցյալները: 10ա-զ Միացությունների ¹H ՄՄՈ- սպեկտրներում թթվային OH խմբի ազդանշանի փոխարեն (11.0 մ.բ.) դիտվում է 20ա-զ միացությունների ամինային խմբի երկարտոնային ազդանշանը (7.27-7.40 մ.բ.):



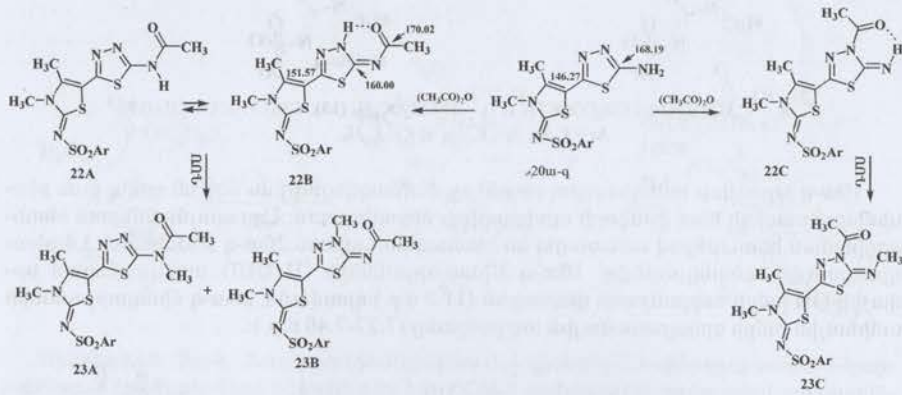
Իրականացվել են ամինային խմբին բնորոշ մի քանի փոխարկումներ: Մասնավորապես, 20ա-զ 2-ամինա-1,3,4-թիադիազոլիթիազոլները տոլուոլի միջավայրում պիրիդինի կատալիտիկ քանակների նեկայությամբ փոխազդել են ֆենիլիզոցիանատի հետ, առաջացնելով 21ա-զ N,N -տեղակալված միզանյութի ածանցյալները:

Քացախաթթվի անհիդրիդի միջավայրում եռացման պայմաններում սինթեզվել են 22ա-զ 2-ամինա-1,3,4-թիադիազոլիթիազոլների ացետիլ ածանցյալները: Վերջիններիս փոխազդեցությունը դիմեթիլսուլֆատի հետ հանգեցրել է համապատասխան 23ա-զ N-մեթիլտեղակալված արգասիքներին:

Ինչպես մյուս դեպքերում, այստեղ ևս 2-ամինա-1,3,4-թիադիազոլի ացիլացման ռեակցիան կարող է ընթանալ ինչպես ամինային, այնպես էլ իմինային տատոմերային ձևերի հաշվին, առաջացնելով էկզո- (22A և 22B) և էնդո- (22C) տեղակալված արգասիքներ:

Ացիլային ածանցյալների ¹H ՄՄՈ- սպեկտրներում NH-խմբի ազդանշանը շեղված է դեպի թույլ դաշտ (12.65-12.75 մ.բ.), ինչը հնարավոր է մոլեկուլում այդ պրոտոնի և կարբոնիլային խմբի թթվածնի ատոմի միջև ներմոլեկուլային ջրածնական կապի առաջացման դեպքում: Այդպիսի կապ կարող է գոյանալ 22B և 22C կառուցվածքների դեպքում: ¹H և ¹³C ՄՄՈ- սպեկտրներում դիտվում է կլանումների միայն մեկ խումբ, հետևաբար ացիլացման ժամանակ առաջանում է այդ ձևերից միայն մեկը: 22 2-Տոլիսուլֆոնիլիմինային ածանցյալի օրինակի վրա հաստատվել է, որ այն հանդես է գալիս էկզո-տեղակալված իմինային տատոմերային ձևով (22B), քանի որ այդ միացության ¹³C ՄՄՈ- սպեկտրում 1,3,4-թիադիազոլային օղակի ածխածնի ատոմների

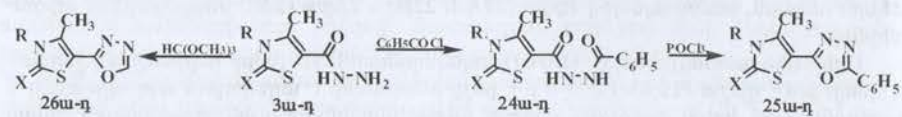
քիմիական շեղումները տարբերվում էին ելային **20գ** 2-ամինաադանցյալի համապատասխան ածխածնի քիմիական շեղումներից:



¹H և ¹³C ՄՄՌ- սպեկտրալ տվյալների համաձայն **22A** և **22B** միացությունների հետագա մեթիլացման արդյունքում ստացվել են *էկզո*-(**23A**) և *էնդո*-(**23B**) տեղակալված արգասիքների խառնուրդ՝ 2:1 մոլային հարաբերությամբ: Այս փաստը ևս վկայում է **22** միացությունների **22B** տիպի կառուցվածքի օգտին, քանի որ **22C** ձևի ալկիլման ժամանակ կարող է առաջանալ միայն մեկ *էնդո*-N-մեթիլտեղակալված իմինային տաուտոմերը (**23C**):

Մինքեզվել են նաև 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիմեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթուների հիդրազիդները, որոնք կարող են ելային միացություններ հանդիսանալ այնպիսի չկոդենսված քիցիկլիկ համակարգերի սինթեզի համար, որոնց մոլեկուլներում քիազոլային օղակը համակցված է N,O,S-հետերոատոմ պարունակող հինգանդամանի հետերոցիկլիկ համակարգերի հետ (քիաղիազոլ, օքսաղիազոլ, պիրազոլ)՝ ակնկալելով կենսաբանորեն ակտիվ նոր միացությունների շարք:

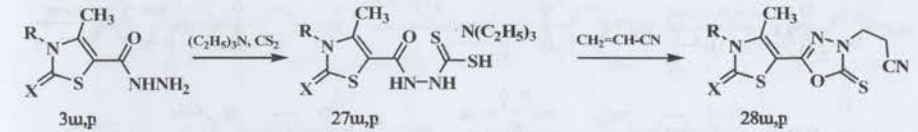
Վերը նշված **3ա-դ** հիդրազիդները դիօքսանի միջավայրում բենզոլիլդրոիդի հետ տաքացնելիս առաջացրել են համապատասխան **24ա-դ** բենզոլիլհիդրազիդները, որոնք հետագայում POCl₃-ի միջավայրում 4 ժ տաքացնելու պայմաններում ենթարկվել են հետերոցիկլման առաջացնելով **25ա-դ** 5-ֆենիլ-1,3,4-օքսաղիազոլիթիազոլներ:



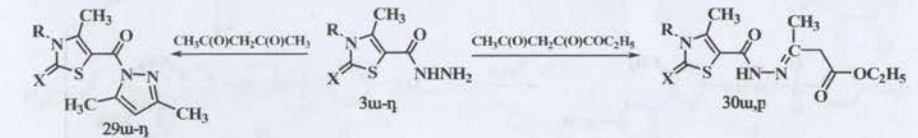
X = S (**ա**), NSO₂Ar (**բ-դ**); Ar = C₆H₅ (**ա**), *o*-C₆H₄ (**բ**), *m*-C₆H₄ (**գ**), *p*-C₆H₄ (**դ**).

Նմանատիպ միացություններ են ստացվել նաև, երբ ելայնության հիդրազիդները փոխազդեցության մեջ են դրվել արիմեթիլֆորմիատի հետ: Այս դեպքում նույնպես ստացվել են **26ա-դ** 1,3,4-օքսաղիազոլիթիազոլներ, որոնք սակայն 1,3,4-օքսաղիազոլի օղակի երկրորդ դիրքում չունեն տեղակալիչ:

Նույն հիդրազիդները քացարձակ բենզոլի միջավայրում տրիէթիլամինի ներկայությամբ փոխազդեցության մեջ են դրվել CS₂-ի հետ: Առաջացել են **27ա,բ** դիքիոլարբամինաթթվի տրիէթիլամինային աղերը, որոնք ակրիլոնիտրիլի միջավայրում 50-55 °C-ում 3 ժ տաքացնելիս ենթարկվում են հետերոցիկլման՝ առաջացնելով համապատասխան **28ա,բ** N-ցիանէթիլ ածանցյալները:



Ուսումնասիրվել է նաև ելայնության հիդրազիդների փոխազդեցությունը ացետիլացետոնի և ացետորբացալաթթվի էթիլէսթերի հետ: Ացետիլացետոնի հետ ռեակցիան իրականացվել է սառցային քացալաթթվի միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանում, **29ա-դ** (3,5-դիմեթիլպիրազոլ-1-իլ)-(2-տեղակալված-3,4-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրոքիազոլ-5-իլ)մեթանոնների առաջացմամբ: Մինչդեռ ացետորբացալաթթվի էթիլէսթերի հետ նույն պայմաններում հետերոցիկլում չի ընթացել և առաջացել են միայն միացման արգասիքներ՝ **30ա,բ** 3-[(2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրոքիազոլ-5-կարբոնիլ)հիդրազինալթիազոլի էթիլէսթերները: Հետերոցիկլում չի ընթանում նույնիսկ այն դեպքում, երբ ռեակցիան իրականացվում է սպիրտի միջավայրում եռացնելու պայմաններում: Այս միացությունների ¹H և ¹³C ՄՄՌ- սպեկտրներում դիտվում են CH₃, O=C-CH₂, OC₂H₅ և NH- խմբերի համապատասխան ազդանշաններ և քացակայում է պիրազոլային օղակի CH-խմբի պրոտոնի ազդանշանը:

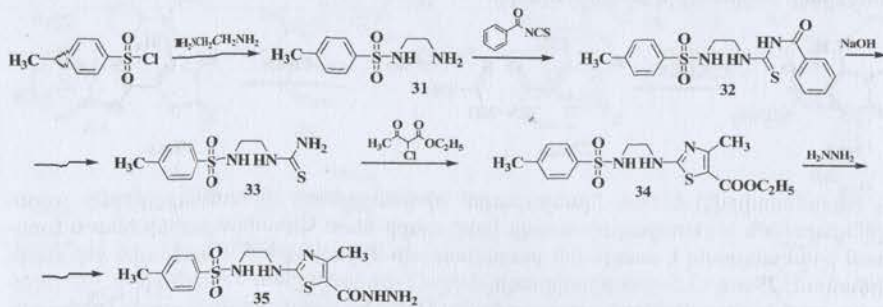


Քանի որ նպատակ էր դրվել ուսումնասիրել սինթեզված միացությունների քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապը, սինթեզվել է նաև 2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերը (**34**), որը պարունակում է 2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինա ակտիվ խմբավորումը, և համեմատվել դրանց կենսաբանական ակտիվությունը 2-արիլսուլֆոնիլիմինաթիազոլների նույնատիպ ածանցյալների հետ:

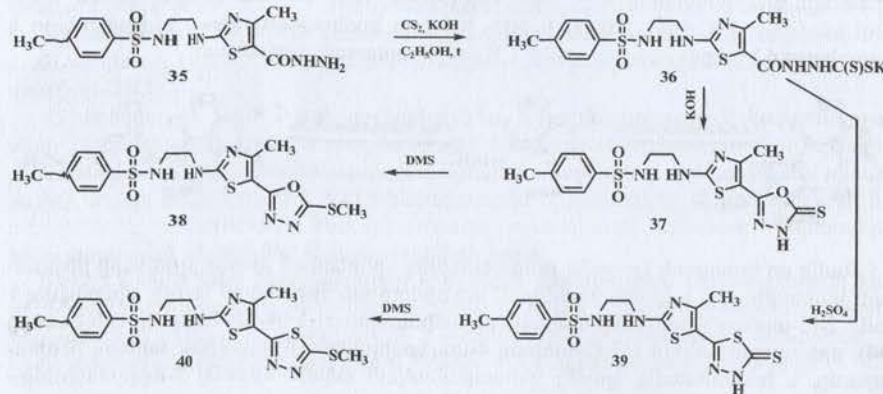
Մինքեզ իրականացվել է հետևյալ ճանապարհով. նախ էթիլենդիամինի և *պ*-տոլուոլսուլֆոնիլդրոիդի փոխազդեցությունից ստացվել է 2-(*պ*-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինը (**31**), որի հետ ուսումնասիրությունները տարվել են երկու ուղղությամբ:

2-(*պ*-Տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինը բենզոլիլդրոիդից հանաձայն է 1-(տոլուոլ-4-սուլֆոնամիդոէթիլ)բենզոլիլթիոմիզանյութ (**32**): Վերջինիս դեբենզոլիլացումը տեղի է ունենում 10 %-ոց NaOH-ի ջրային լուծույթում 3 ժ տաքացնելիս՝ 1-(տոլուոլ-4-սուլֆոնամիդոէթիլ)թիոմիզանյութի (**33**) առաջացմամբ: Այնուհետև իրականացվել է հետերոցիկլում 2-քլորացետորբացալաթթվի էթիլէսթերով 4-մեթիլ-2-[2-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերի (**34**) առաջացմամբ, որի հիդրազիմոլիզը 63 %-ոց հիդրազին հիդրատով հան-

զեղծում է 4-մեթիլ-2-[(2-տոլուլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի հիդրոգլիկ (35) առաջացմանը: Վերջինս ելանյութ է հանդիսացել մի շարք բիցիկլիկ չկոնյուգենավան համակարգերի սինթեզի համար:



Մինքեզն իրականացնելու համար 35 հիդրոգլիկը փոխազդեցության մեջ է դրվել CS_2 -ի հետ KOH-ի սպիրտային լուծույթում: Ստացվել է 2{2-(2-տոլուլ-4-սուլֆոնիլա-

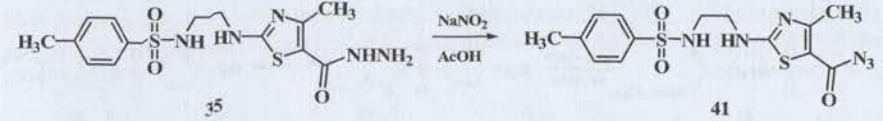


մինա)էթիլամինա]-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնիլ}} հիդրոգլիկթիոկարբամինաթթվի կալիումական աղը (36), որը հետագայում ենթարկվել է հիմնային և քթվային հիդրոլիզի, առաջացնելով համապատասխանաբար 2{2-(2-տոլուլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինա]-4-մեթիլթիազոլ-5-իլ} քիթթ-4,5-դիհիդրո-[1,3,4]օքսադիզոլ (37) և 2{2-(տոլուլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինա]-4-մեթիլթիազոլ-5-իլ}-5-քիթթ-4,5-դիհիդրո-[1,3,4]-թիազոլիազոլ (39): Այս միացությունները նույնպես ունեն քիմիային կառուցվածք:

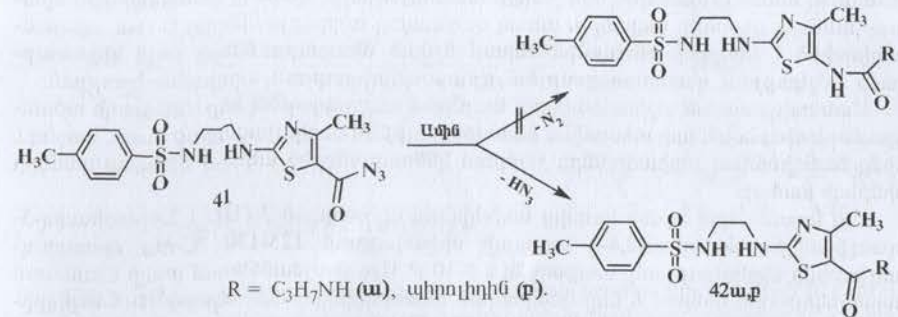
Դրանց, ^{13}C ՄՄՆ սպեկտրներում 176 մ.բ. տիրույթում դիտվում է C=S կապի ազդանշանը, որն անհետանում է 38,40 մեթիլ ածանցյալները ստանալուց հետո (դի-

մեթիլսուլֆատ, ջրային միջավայր, 20 °C) և ի հայտ է գալիս նոր C=N կապի ազդանշանը, իսկ 1H ՄՄՆ սպեկտրում՝ նոր S-մեթիլ խմբի կլանում:

Մինքեզված 4-մեթիլ-2-[(2-տոլուլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի հիդրոգլիկը (35) ջրային միջավայրում $NaNO_2$ -ի և քացախաթթվի միջոցով վերածվել է համապատասխան ազիդի (41):



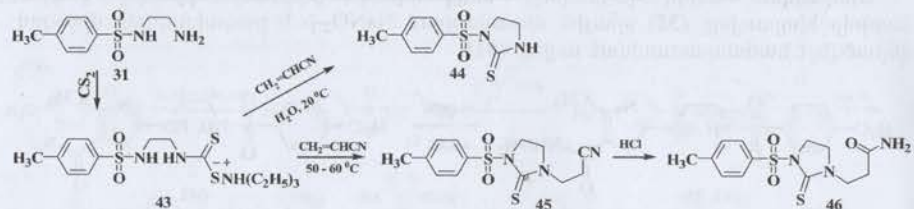
Ստացված ազիդների և ամինների փոխազդեցության ժամանակ, որն իրականացվել է քացարձակ տոլուլի միջավայրում պիրիդինի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ 2 ժ ընթացքում 125-130 °C-ում տաքացնելու պայմաններում: Սպասված մի-գանյութի ածանցյալները չեն առաջացել: Այս միացությունների 1H ՄՄՆ սպեկտրներում հայտնաբերվել են միայն երեք (R=C₃H₇NH) և երկու (R=պիրոլիդին) NH-խմբերի ռեզոնանսային կլանումները, իսկ դրանց մասս-սպեկտրներում դիտվել են 396 m/z (R=C₃H₇NH) և 408 m/z (R=պիրոլիդին) մոլեկուլային իոնների (M⁺) ազդանշանները: Սա հաստատում է այն փաստը, որ տվյալ դեպքում ռեակցիան ընթանում է ոչ թե ազոտի, այլ HN₃-ի անջատումով, որի արդյունքում ստացվում են համապատասխան 42ա,բ ամիդները:



Հայտնի է, որ դիթիոկարբամինաթթվի ածանցյալները կենսաբանորեն շատ ակտիվ միացություններ են, իսկ դրանց շարքում սինթեզված բազմաթիվ պատրաստուկներ օգտագործվում են որպես ֆունգիցիդներ, հեքսիցիդներ, նեմատոցիդներ և ածակարգավորիչներ: Նմանատիպ միացությունների շարքն ընդլայնելու նպատակով փորձել ենք ստանալ մաս [2-(տոլուլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլթիոկարբամինաթթվի տրի-էթիլամինային աղը և ուսումնասիրել դրա փոխարկումները:

2-(*պ*-Տոլուլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինի, CS_2 -ի և $N(C_2H_5)_3$ -ի փոխազդեցությամբ բենզոլի միջավայրում ստացվել է նպատակային դիթիոկարբամինաթթվի տրի-էթիլամինային աղը (43): Վերջինս փոխազդեցության մեջ է դրվել ակրիլոնիտրիլի հետ: Հաստատվել է, որ ցածր ջերմաստիճանում (0-20 °C) ջրային միջավայրում ցիանէթիլացում չի ընթանում, այսինքն՝ ակրիլոնիտրիլը փոխազդեցության մեջ չի մտնում, այլ

ընթացում է նշված աղի հիդրոլիզ, ծծմբաջրածնի անջատում և հետերոցիկլում, որի արդյունքում գոյացնում է 1-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլ)իմիդազոլիդին-2-թիոնը (44): Այս նու-



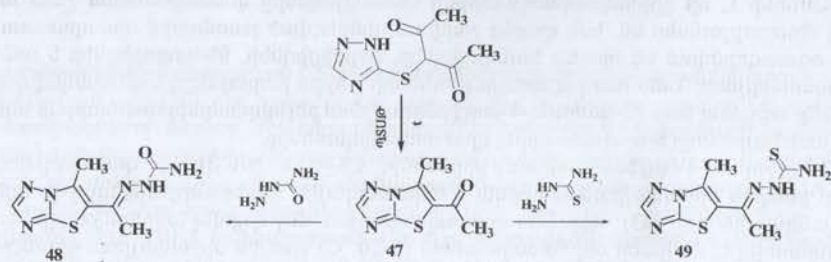
յն միացությունը ստացվում է նաև, երբ նշված տրիէթիլամինային աղը ջրային միջավայրում թողնում են 24 օ:

Հետագա ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ցիանէթիլացումը ընթացում է ակրիլոնիտրիլի միջավայրում 50-60 °C-ում: Այս դեպքում նույնպես տեղի է ունենում ծծմբաջրածնի անջատում և հետագա հետերոցիկլում, ինչը հանգեցնում է 3-[2-թիոքսո-3-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլ)իմիդազոլիդին-1-իլ]պրոպիոնիտրիլի (45) առաջացմանը: Վերջինս սենյակային ջերմաստիճանում 35 %-ոց աղաթթվի ազդեցությամբ վերածվել է համապատասխան ամիդի (46):

Երեք հետերոատոմ պարունակող հինգանդանանի հետերոցիկլիկ համակարգերի շարքում մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող միացությունները: Այդ շարքի ամանցյալների սինթեզը հետերոցիկլիկ միացությունների քիմիայի կարևոր և արագ զարգացող ուղղություններից է: Դա պայմանավորված է տարբեր բնագավառներում նշված միացությունների լայն կիրառությամբ՝ բժշկություն, դեղատնտեսություն, գյուղատնտեսություն, արդյունաբերություն:

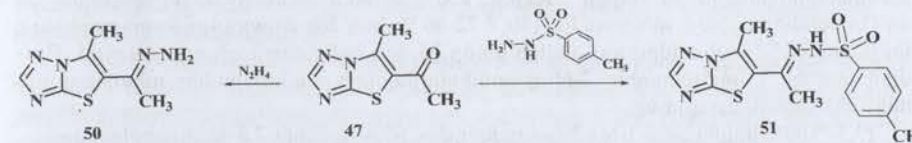
Ատենախտասկան աշխատանքում նույնպես անդրադարձել ենք տրիազոլի ամանցյալների սինթեզին, որը տեսական հետաքրքրություն ներկայացնելուց բացի, կարող է հիմք հանդիսանալ տրիազոլների շարքում կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզի համար:

Այդ նպատակով էլ մեր կողմից նախկինում սինթեզված 3-(1H-[1,2,4]-տրիազոլ-3-իլ)սուլֆանիլ)պենտադիոն-2,4-ը տոլուոլի միջավայրում 125-130 °C-ում *u*-տոլուոլ-սուլֆոթթվի ներկայությամբ տաքացվել է 8-10 օ: Այս պայմաններում տեղի է ունենում ներմուլեկուլային ցիկլում և նոր կոմոնիված հետերոցիկլիկ համակարգ՝ 1-(6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*] [1,2,4]տրիազոլ-5-իլ)էթան-1-ոնի (47) առաջացում:

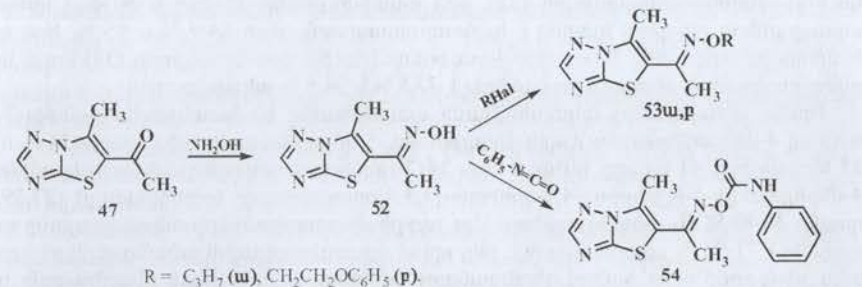


Ուսումնասիրվել են վերջինիս մի շարք փոխարկումները, որոնք բնորոշ են կետոնային խմբին: Մասնավորապես, դրա փոխազդեցությունը սենիկարբազիդի և թիոսենիկարբազիդի հետ հանգեցրել է համապատասխան 2-[1-(6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*] [1,2,4]-տրիազոլ-5-իլ)էթիլդեն]իդրազինկարբոքսամիդի (48) և 2-[1-(6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*] [1,2,4]տրիազոլ-5-իլ)էթիլդեն]իդրազինկարբոքսամիդի (49) առաջացման:

Նույն 47 կետոնը փոխազդելով հիդրազինիդրատի և *u*-տոլուոլսուլֆոնիդրազինի հետ առաջացրել է 5-(1-հիդրազոնէթիլ)-6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*] [1,2,4]-տրիազոլ (50) և 4-մեթիլ-*N*'-[1-(6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*] [1,2,4]տրիազոլ-5-իլ)էթիլդեն]տոլուոլսուլֆոնիդրազիդ (51):



47 Միացության և հիդրօքսիլամինի միջև ընթացող ռեակցիայի արդյունքում սինթեզվել է 1-(6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*] [1,2,4]տրիազոլ-5-իլ)էթան-1-ոնօքսիմը (52): Վերջին-



նի 53**a,p** ակտիվամացյալները ստացվել են դիմեթիլֆորմամիդում KOH-ի ներկայությամբ 2 օ տաքացման պայմաններում: Նույն օքսիմը ֆենիլիզոցիանատի հետ տոլուոլի միջավայրում պիրիդինի կատալիտիկ քանակների ներկայությամբ առաջացրել է համապատասխան *o*-ֆենիլկարբամիլօքսիմը (54):

Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվությունը

Սինթեզված միացությունների մեծ մասը ցուցաբերել է արտահայտված աճախթանիչ ակտիվություն: Այսպես՝ 4**a,p**, 6**a-q**, 7**a,p** 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիմեթիլ-5-(5-թիոքսո-4,5-դիիդրո-[1,3,4]-օքսադիազոլ(թիադիազոլ)-2-իլ)-2,3-դիիդրոթիազոլների և դրանց S-տեղակալված ածանցյալների դեպքերում այն կազմել է 70-93 %, ընդ որում՝ S-տեղակալված ածանցյալների ակտիվությունն ավելի բարձր է: Մյուս կողմից՝ բենզոլային օղակի *u*-դիրքում քլոր- և մեթիլ- խմբերի ներմուծումը բերում է ակտիվության նվազմանը:

2-Արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիմեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի ածանցյալների շարքի 13գ, 16ա, 17ա-գ և 18ա միացությունների ածախթանիչ ակտիվությունը կազմել է 78-96 %: Գրանցից առավել ակտիվ են 5-րդ դիրքում էսթերային խումբ պարունակող միացությունները:

Բավական բարձր (54-81%) ածախթանիչ հատկություններ են ցուցաբերել (2-թիօքստ)- կամ (2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիալկիլ-2,3-դիհիդրոթիազոլ-5-իլ)-2-բենզոլիլիդրազիդները: Այս շարքում ևս ֆենիլսուլֆոնիլիմինային ածանցյալն իր ակտիվությամբ գերազանցել է համապատասխան *ալ*-մեթիլ ածանցյալի ակտիվությանը:

2-Թիօքստ- կամ 2-արիլսուլֆոնիլիմինա-3,4-դիալկիլ-5-(1,3,4)օքսադիազոլ-2-իլ)-2,3-դիհիդրոթիազոլների շարքի 26ա,բ,դ, 25բ,դ միացությունների ակտիվությունը 50 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում կազմել է 72-86 %, իսկ 26բ միացությունը ցուցաբերել է նույնիսկ 87.5 % ակտիվություն ավելի ցածր 25 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում: Այստեղ կարելի է արձանագրել 2-թիօքստածանցյալների ածախթանիչ ակտիվությանը որոշակի գերակայությունը:

(3,5-Գիմեթիլալիդրազոլ-1-իլ)-2-(տեղակալված)-3,4-դիմեթիլ-2,3-դիհիդրոթիազոլ-5-իլ)մեթանոնների դեպքում դիտվել է հակառակ պատկերը՝ ավելի ակտիվ են 2-արիլսուլֆոնիլիմինային ածանցյալները: Այս շարքում 29գ միացությունը 25 մգ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում ցուցաբերել է 88.5 %, իսկ 50 մգ/լ-ի դեպքում՝ 95.2 % ածախթանիչ ակտիվություն:

Բարձր ածախթանիչ ակտիվություն է ցուցաբերել նաև 1-(տոլուոլ-4-սուլֆոնամիդոէթիլ)-բենզոլիլթիոմիզանյութը (32), որի ակտիվությունը 25 մգ/լ և 50 մգ/լ կոնցենտրացիաների դեպքում կազմել է համապատասխանաբար 84.9 % և 95 %, իսկ դրա հիդրոլիզից ստացված 1-(տոլուոլ-4-սուլֆոնամիդոէթիլ)թիոմիզանյութը (33) նույն կոնցենտրացիաների դեպքում ցուցաբերել է 77.8 % և 94,8 % ակտիվություն:

Իրենց ածախթանիչ ակտիվությամբ առանձնացել են հատկապես 4-մեթիլ-2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերը (34) և դրա 35 հիդրազիդը, 41 ազիդը, ինչպես նաև 2-[(2-(տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինա)-4-մեթիլթիազոլ-5-իլ]թիօքստ-4,5-դիհիդրո-[1,3,4]օքսադիազոլը (թիադիազոլը) (37,39) և դրանց 38,40 SCH₃ ածանցյալները: Այս շարքի միացությունների ակտիվությունը տատանվել է 71-95 % սահմաններում, ընդ որում օքսադիազոլային ածանցյալներն իրենց ակտիվությամբ որոշ չափով գերազանցում են համապատասխան թիադիազոլի տեղակալվածներին:

Բերված տվյալներից պարզ է դառնում, որ մոլեկուլում իմինային խմբի փոխարեն էթիլենդիամինային խմբի ներմուծումը բերում է ակտիվության գզալի աճի:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ կոնդենսված թիազոլիտրիազոլների դեպքում սինթեզված բոլոր միացությունները ցուցաբերել են 65-87 % ածախթանիչ ակտիվություն: Գրանցից կարելի է առանձնացնել 47, 51, 52, 53ա միացությունները, որոնց ակտիվությունը կազմել է 74-87 %:

Հետաքրքիր է նաև այն փաստը, որ բարձր ածախթանիչ ակտիվությամբ օժտված կոնդենսված թիազոլտրիազոլի 52 օքսիմը և դրա 53ա,53բ ալկիլված ածանցյալներն ավելի մեծ չափաբանակների դեպքում ցուցաբերում են հակառակ՝ հերքիցիդային հատկություն:

Մինթեզված միացություններից ավելի խորը լաբորատոր վեգետացիոն ուսումնասիրությունների համար առանձնացվել են 80 %-ից ավելի ածախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերած 20 միացություններ՝ 6ա,գ, 17ա, գ, 18ա, 24ա, 25դ, 26ա, բ, 29ա,գ, դ, 34, 35, 38,41,42բ,47,51,52 հետազայում դրանցից ընտրված ամենաարդյունավետ պատրաստուկները դաշտային փորձարկումների ենթարկելու նպատակով:

1. ԻԿ, ¹H և ¹³C ՄՄՌ, ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների հիման վրա հաստատվել է, որ 2-մեթիլամինաթիազոլի և արիլսուլֆոնիլըտրիդների փոխազդեցության արդյունքում գոյանում են ամինային տաուտոմերային կառուցվածքով 2-(N-մեթիլարիլսուլֆոնիլամինա)-4-մեթիլթիազոլ-5-կարբոնաթթուների էսթերները, դրան հակառակ՝ 2-ամինաթիազոլի ռեակցիան արիլսուլֆոնիլըտրիդների հետ ընթանում է ռեզոնանսային «էկզոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ, իսկ հետագա ակլիլումն ընթանում է էնդոցիկլիկ ազոտի ատոմի մոտ, որը հանգեցնում է իմինային կառուցվածքով 2-(արիլսուլֆոնիլիմինա)-3-ալկիլ-4-մեթիլ-2,3-դի-հիդրոթիազոլ-5-կարբոնաթթուների էթիլէսթերների առաջացմանը:

2. 2-Արիլսուլֆոնիլամինա-4-մեթիլթիազոլ-5-իլկարբոնաթթվի էսթերներից բարձր ելքերով և մատչելի եղանակներով սինթեզվել են համապատասխան հիդրազիդները, թթուները, վերջիններիս ըլտրանհիդրիդները, ամիդները և նոր էսթերները, իսկ հիդրազիդների և թթուների հիման վրա՝ մի շարք չկոնդենսված բիցիկլիկ համակարգերի (1,3,4-թիադիազոլիթիազոլներ, 1,3,4-օքսադիազոլիթիազոլներ և պիրազոլիթիազոլներ) նոր ածանցյալներ: Մինթեզված միացությունների տաուտոմերային կառուցվածքը և դրանց էներգետիկ կայունությունը կարելի է բացատրել զուգորդման պրոցեսներում ամիդիմային կապի ազոտի ատոմների *ա*- կամ *բ*-էլեկտրոնային օրբիտալների ներգրավվածության աստիճանով:

3. Քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապը ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզվել է 2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլ-5-կարբոնաթթվի էթիլէսթերը, որի մոլեկուլում NH-խումբն այնուհետև փոխարինվել է մեկ այլ ֆարմակոֆոր NHCH₂CH₂NH խմբով: Մշակվել են 2-(2-տոլուոլ-4-սուլֆոնիլամինա)էթիլամինաթիազոլի և դրանց համապատասխան 1,3,4-օքսադիազոլիլ-, 1,3,4-թիադիազոլիթիազոլների բիցիկլիկ համակարգերի, ինչպես նաև արիլսուլֆոնիլալիդրազոլների նախկինում չուսումնասիրված ածանցյալների սինթեզի արդյունավետ եղանակներ:

4. Հաստատվել է, որ 3-(1H-[1,2,4]-տրիազոլ-3-իլսուլֆանիլ)-պենտան-2,4-դիոնի ներմոլեկուլային հետերոցիկլման արդյունքում առաջանում է տրիազոլի կոնդենսված ածանցյալ՝ 1-(6-մեթիլթիազոլ[3,2-*b*][1,2,4]տրիազոլ-5-իլ)էրանոնը, որի ֆունկցիոնալացման արդյունքում բարձր ելքերով սինթեզվել են նախկինում չնկարագրված համապատասխան սեմիկարբազիդը, թիոսեմիկարբազիդը, տոզիլիդրազիդը, հիդրազոնը, օքսիմը և վերջինիս O-տեղակալված ածանցյալները:

5. Ինչպես չկոնդենսված, այնպես էլ կոնդենսված բիցիկլիկ հետերոցիկլիկ համակարգերի ածանցյալների լաբորատոր-վեգետացիոն փորձարկումների արդյունքում հայտնաբերվել են արտահայտված ածախթանիչ հատկություններով օժտված բազմաթիվ միացություններ, որոնք իրենց ակտիվությամբ համեմատելի են կիրառվող հայտնի հետերոատոպիկ պատրաստուկի հետ: Ավելի խորը կենսաբանական ուսումնասիրությունների համար առանձնացվել են 80 %-ից ավել ածախթանիչ ակտիվություն ցուցաբերած 20 միացություններ՝ հետազայում դրանցից ընտրված ամենաարդյունավետ պատրաստուկները դաշտային փորձարկումների ենթարկելու նպատակով:

6. Մինթեզված միացությունները, որոնց շարքում հայտնաբերվել են հերքիցիդային և ածախթանիչ ակտիվությունների համադրությամբ օժտված պատրաստուկներ, շատ հեռանկարային են ոչ միայն բույսերի պաշտպանության նոր միջոցների որոն-

ման համար, այլ նաև գործնական հետաքրքրություն են ներկայացնում որպես մատչելի ելակետեր նոր ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութերի սինթեզի համար:

Առենախոսության հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ հրատարակումներում.

1. Акопян Р.С. Гетероциклизация триэтиламмониевой соли [2-(толуол-4-сульфониламино)этил]дитиокарбаминовой кислоты. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 4, с. 526-529.

2. Hakobyan R.S., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. Synthesis of potentially biological active derivatives of 2-N-methyl-arylsulfamido-4-methylthiazol-5-yl carboxylic acids ethyl esters. 2-nd International conference of young scientists "Chemistry Today". Tbilisi, 2012, p.71-72.

3. Элиазян К.А., Акопян Р.С., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П. Синтез и превращения производных 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот. Материалы международной научной конференции "Физико-химическая биология". Ставрополь, 2012, с. 41-43.

4. Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. Synthesis and transformations of 1-[2-(toluene-4-sulfonamido)ethyl]thiourea. Heterocycl. Commun., 2013, v. 19, № 2, p. 121-124.

5. Элиазян К.А., Акопян Р.С., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П. Синтез производных 2-(арилсульфонилметиламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот и их превращения. Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 1, с. 90-99.

6. Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Harutyunyan S.V., Yengoyan A.P. Synthesis of novel 2-arylsulfonylimino-3,4-dimethyl-5-(5-S-substituted [1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrothiazole derivatives and their plant growth stimulant activity. Heterocycl. Commun., 2013, v. 19, № 4, p. 275-280.

7. Элиазян К.А., Акопян Р.С., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Енгоян А.П. Синтез производных неконденсированных бигетероциклических систем на базе гидразидов 2-тиоксо- и 2-арилсульфонилиминотиазол-5-карбоновых кислот. Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 3, с. 461-469.

8. Eliazyan K.A., Hakobyan R.S., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. Synthesis of novel nonfused pyrazolyl- and [1,3,4]-oxadiazolyl-thiazole derivatives with growth stimulant activity. Third international scientific conference "New directions in the chemistry of heterocyclic compounds". Pyatigorsk, 2013, p. 119.

9. Knyazyan A.M., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Hakobyan R.S., Yengoyan A.P. Synthesis and biological activity of novel thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives. IV Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) "Достижения и проблемы". Ереван- Ванадзор, 2014, с. 156.

СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ N,S-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ИХ ПЕСТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

Резюме

Цель диссертационной работы разработка эффективных и доступных методов синтеза новых производных бициклических систем на базе пятичленных гетероциклов (тиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола), изучение их структуры и биологических свойств, а также связи между строением синтезированных соединений и их активностью и по результатам проведенных исследований отбор представляющих практический интерес препаратов для полевых испытаний.

На базе этиловых эфиров 2-амино-4-метил-5-карбоновых кислот разработаны протекающие с высокими выходами методы синтеза ряда их производных. Установлено, что реакция арилсульфонилхлоридов с 2-аминотиазолом протекает региоселективно при экзоциклическом атоме азота, а дальнейшее алкилирование – при эндоциклическом атоме азота, что приводит к образованию эфиров 2-(арилсульфонилимино)-2,3-дигидротиазол-5-карбоновых кислот с иминным строением. В противоположность этому при взаимодействии 2-метиламинотиазола с арилсульфонилхлоридами образуются эфиры 2-(N-метиларилсульфониламино)-4-метилтиазол-5-карбоновых кислот аминокислот. Из отмеченных эфиров получены соответствующие гидразиды, кислоты и их хлорангидриды, амиды и новые эфиры. На основе гидразидов и кислот разработаны методы синтеза новых производных ряда неконденсированных бициклических систем (1,3,4-тиадиазолилтиазолы, 1,3,4-оксадиазолилтиазолы и пиразолилтиазолы). Установлено таутомерное строение этих соединений.

С целью изучения связи между строением и биологической активностью полученных этиловых эфиров 2-(2-толуол-4-сульфониламино)этиламинотиазол-5-карбоновых кислот, в молекулах которых NH группа заменена на другую фармакофорную группу (NHCH₂CH₂NH). Разработаны эффективные методы синтеза ранее неисследованных производных 2-(2-толуол-4-сульфониламино)этиламинотиазола и соответствующих бициклических систем (1,3,4-тиадиазолилтиазолов, 1,3,4-оксадиазолилтиазолов), а также арилсульфонилпиразолов.

Внутримолекулярной гетероциклизацией 3-(1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)пентан-2,4-дионо синтезировано конденсированное производное триазола – 1-(6-метилтиазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-5-ил)этанон, функционализацией которого с высокими выходами получены ранее неописанные соответствующие семикарбазид, тиосемикарбазид, тозилгидразид, гидразон, оксим и его O-замещенные производные.

Осуществлены лабораторно-вегетационные испытания синтезированных новых производных конденсированных и неконденсированных гетероциклических систем. Большинство этих соединений проявило выраженное ростостимулирующее действие, которое сравнивалось с широко используемым в сельском хозяйстве гетероауксином, активность которого принималась за 100 %. Так, активность 2-арилсульфониламино-3,4-диметил-5-(5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол (или 1,3,4-тиадиазол)-2-ил)-2,3-дигидротиазолов и их S-замещенных производных составила 70-93 %, причем актив-

ность последних была выше. С другой стороны введение в *para*-положение бензольного кольца метильной группы или атома хлора приводило к ослаблению ростостимулирующих свойств.

У шести производных ряда 2-арилсульфонилимино-3,4-диметилтиазол-5-карбоновых кислот ростостимулирующая активность составила 78-96 %. Из них наибольшим эффектом обладали соединения с эфирной группой в пятом положении гетероцикла.

Довольно высокую ростостимулирующую активность (54-81 %) проявили (2-тиоксо)- или (2-арилсульфонилимино-3,4-диалкил-2,3-дигидротиазол-5-ил)бензоилгидразиды. В этом ряду фенилиминопроизводное по активности также превосходило соответствующее *n*-толилпроизводное.

В ряду 2-тиоксо- и 2-арилсульфонилимино-3,4-диалкил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидротиазолов ростостимулирующая активность пяти соединений в концентрациях 50 мг/л составила 72-86 %, а 2-тиоксо-3-этил-4-метил-5-[1,3,4]-оксадиазол-2-ил-2,3-дигидротиазол проявило 88 %-ную активность уже в концентрации 25 мг/л. Здесь можно выделить превосходство ростостимулирующих свойств 2-тиоксопроизводных.

В случае (3,5-диметилпиразол-1-ил)-2-замещенных-3,4-диметил-2,3-дигидротиазол-5-ил)метанонов наблюдается противоположная картина. Более активными являются арилсульфонилиминопроизводные. 3,5-Диметилпиразол-1-ил-(2-*n*-толилсульфонилимино-3,4-диметил-2,3-дигидротиазол-5-ил)метанон в концентрациях 25 мг/л и 50 мг/л проявило активности, равные 88,5 % и 95,2 %, соответственно.

Высокая ростостимулирующая активность выявлена у 1-(толуол-4-сульфамидоэтил)бензоилтиомочевины. В концентрациях 25 мг/л и 50 мг/л она составила, соответственно 84,9 % и 95 %, а у полученного в результате гидролиза этого соединения 1-(толуол-4-сульфамидоэтил)тиомочевины – 77,8 % и 94,8 % для тех же концентраций субстрата.

Своей выраженной ростостимулирующей активностью особенно выделяются этиловый эфир 4-метил-2-(2-толуол-4-сульфониламино)этиламинотиазол-5-карбоновой кислоты, ее гидразид, азид, а также 2-[[2-(толуол-4-сульфониламино)этиламино]-4-метилтиазол-5-ил]тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол и соответствующий 1,3,4-тиадиазол и их *S*-метильные производные. Активность соединений этого ряда колебалась в интервале 71-95 %, причем оксадиазольные производные по ростостимулирующему действию превосходили соответствующие тиадиазольные аналоги.

Из сравнительного анализа вышеприведенных экспериментальных данных становится очевидным, что замена иминной группы на этилендиаминную группу сопровождается заметным повышением ростостимулирующей активности.

Интересные данные получены в случае конденсированных тиазоло-триазолов. Ростостимулирующая активность соединений этого ряда колебалась в интервале 65-87 %, а их оксим и его соответствующие алкильные производные обладали 74-87 %-ной активностью. В то же время последние в больших дозах применения (3 кг/га) проявили противоположную – гербицидную активность (60-70 %) по отношению к двудольным сорнякам.

По результатам лабораторно-вегетационных испытаний из всех рядов синтезированных веществ для глубоких исследований отобраны 20 соединений, обладающих ростостимулирующей активностью выше 80 %. Наиболее активные из них будут направлены для дальнейших полевых испытаний.

SYNTHESIS OF NOVEL COMPOUNDS IN A SERIES OF N,S-CONTAINING HETEROCYCLIC SYSTEMS AND THEIR PESTICIDE ACTIVITY

Summary

The aim of the thesis was to develop an efficient and accessible methods for the synthesis of novel bicyclic systems based on the five-membered heterocycles (thiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole), the study of their structure and biological properties, as well as the relationship between the structure of the synthesized compounds and their activity and on the base of studies the selection of preparations having practical interest for field trials.

Based on 2-amino-4-methyl-5-carboxylic acid ethyl esters the methods of high yield synthesis of some derivatives were developed. It was ascertained that the reaction of 2-amino-thiazol with the arylsulfonyl chloride occurs regioselectively at the exocyclic nitrogen atom and the further alkylation – at the endocyclic nitrogen atom, leads to 2-(arylsulfonylimino)-2,3-dihydro-thiazol-5-carboxylic acid ester formation with the imine structure. In contrast, the interaction of 2-methylamino-thiazola with arylsulfonyl chlorides affords amine tautomers of 2-(*N*-methyl- arylsulfonylimino)-4-methyl- thiazol-5-carboxylic acid esters. From these esters the corresponding acids, their hydrazides and chlorides, amides and new esters were obtained. Based on acids and their hydrazides the methods for the synthesis of the series of unfused bicyclic systems derivatives (1,3,4-thiadiazolyl-thiazoles, 1,3,4-oxadiazolyl-thiazoles and pyrazolyl-thiazoles) were developed. The tautomeric structure of these compounds were established.

To study the relationship between the structure and the biological activity, 2-(2-toluene-4-sulfonylamino)-ethylamino-thiazol-5-carboxylic acid ethyl esters were obtained, in which molecules NH group is replaced by another NHCH₂CH₂NH pharmacophore group. The effective methods for the synthesis of previously unexplored 2-(2-toluene-4-sulfonylamino)-ethylamino-thiazoles, the corresponding bicyclic systems derivatives (1,3,4-thiadiazolyl-thiazoles, 1,3,4-oxadiazolyl-thiazoles) and also arylsulfonylpyrazoles were developed.

By means of intramolecular heterocyclization of 3-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-pentane-2,4-dione the fused triazole derivative – 1-(6-methylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-yl)-ethanone was synthesized. By the functionalization of the latter previously undescribed corresponding semicarbazide, thiosemicarbazide, tosyl hydrazide, hydrazone, oxime and its O-substituted derivatives were obtained.

The biological laboratory tests of novel synthesized non-condensed and condensed heterocyclic systems derivatives were carried out. Most of these compounds showed marked growth promoting effect, which was compared with the widely used in agriculture heteroauxin, whose activity was taken as 100 %. Thus, the activities of 2-arylsulfonylamino-3,4-dimethyl-5-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol(1,3,4-thiadiazol)-2-yl)-2,3-dihydro-thiazoles and their *S*-substituted derivatives were 70-93 %, at that, the activity of the latter was higher. On the other hand the introduction of methyl group or chlorine atom in a *para*-position of the benzene ring led to a weakening of growth stimulant properties.

The growth stimulating activity of six 2-arylsulfonylimino-3,4-dimethylthiazol-5-carboxylic-acids derivatives was 78-96 %. Of these the greatest effect had the compounds with the ester group in the fifth position of the heterocycle.

Quite high growth promoting activity (54-81%) showed (2-thioxo)- or (2-arylsulfonylimino-3,4-dialkyl-2,3-dihydro-thiazol-5-yl)-benzoyl hydrazides. In this series the activity of phenylsulfonylimino derivative also surpassed the corresponding para-tolyl derivative.

Among the 2-thioxo and 2-arylsulfonylimino-3,4-dialkyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-thiazoles the growth stimulant activity of five compounds in concentrations of 50 mg/L was in the range of 72-86 % and one compound showed 88% activity already at a concentration of 25 mg/L. Here it may be highlighted the superiority of growth stimulant properties of 2-thioxo derivatives.

In the case of 2-substituted (3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-3,4-dimethyl-2,3-dihydro-thiazol-5-yl)methanones the opposite pattern was observed. Arylsulfonylimino derivatives were more active. One compound of this series at concentrations of 25 and 50 mg/L showed an activity equal to 88.5% and 95.2%, respectively.

The high growth stimulating activity was detected for 1-(toluene-4-sulfamido-ethyl)-benzoylthiourea. At concentrations of 25 and 50 mg/L it was 84.9 % and 95 %, respectively, and the activity of its hydrolysis product – 1-(toluene-4-sulfamidoethyl)-thiourea – was 77.8 % and 94.8 % for the same substrate concentrations.

With their pronounced growth promoting activity stand out 4-methyl-2-(2-toluen-4-sulfonyl-amino)-ethylamino-thiazol-5-carboxylic acid ethyl ester, hydrazide and azide, and also 2-[[[(2-2-toluen-4-sulfonyl-amino)-ethylamino]-4-methyl-thiazol-5-yl]-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole and the appropriate 1,3,4-thiadiazole and their S-methyl derivatives. The activity of this series compounds was in the range of 71-95 %, and the growth stimulating effect of oxadiazole derivatives was higher than that of corresponding thiadiazolyl analogs.

From the comparative analysis of the experimental data it is evident that the replacement of imine group with ethylenediamine group in the molecules accompanied by a marked increase in growth promoting activity.

Interesting results were obtained in the case of fused thiazolo-triazoles. Growth stimulating activity of the compounds of this series fluctuated between 65-87 %, and their corresponding oxime and its alkyl derivatives have 74-87 % activity. At the same time, at recent large application rates (3 kg/ha) the same compounds showed 60-70 % herbicidal activity against dicotyledonous weeds.

According to the laboratory tests results 20 compounds from different synthesized series that exhibit growth stimulant activity above 80 %, were selected for deeper biological research with the aim of further field trials of the most effective preparations.

PharmSci



Տպագրված է «ԼԻՄՈՒՇ» ՍՊԸ-ի տպարանում:
Տպաքանակ՝ 50:

ՀՀ Ազգային գրադարան



NL0720666

