

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՖՐԱՆԳՅԱՆ ՎԱՐԴԳԵՍ ՌՈՒՔԻԿԻ

**4,5-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈԼՆԵՐԻ
ՆՈՐ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2024

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

ՓՐԱՆԳՅԱՆ ՎԱՐԴԳԵՍ ՐՈՒՔԻԿՈՎԻՉ

**НОВЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ**

Ա Վ Տ Ր Ե Փ Ե Ր Ա Տ

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

ԵՐԵՎԱՆ – 2024

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանի քիմիայի ֆակուլտետի գիտական խորհրդում

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ գիտության վաստակավոր գործիչ,

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ղուչիկյան Տարիել Վլադիմիրի

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Մարկոսյան Աշոտ Իշխանի

քիմ. գիտ. թեկնածու

Հարությունյան Արփիմե Աաշայի

Առաջատար կազմակերպություն՝ Հայ - Ռուսական համալսարան:

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2024 թ. հունիսի 14-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2024 թ. մայիսի 13-ին:

Մասնագիտական խորհրդի

գիտական քարտուղար, ք.գ.դ., դոցենտ՝



Ն. Գ. Ոբոսյան

Тема диссертации утверждена ученым советом факультета химии Ереванского государственного университета

Научный руководитель:

засл. деятель науки РА,

доктор хим. наук, профессор

Кочикян Тариел Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

кандидат хим. наук

Маркосян Апоет Ишханович

Арутюнян Арпине Сашаевна

Ведущая организация: Российско-Армянский университет.

Защита диссертации состоится 14-ого июня 2024 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 13-ого мая 2024 г.

Ученый секретарь специализированного совета, д. х. н., доцент



Н.Г.Обосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Օրգանական քիմիայի առաջատար և շատ ուսումնասիրվող ճյուղերից է հետերոցիկլների քիմիան: Հայտնի դեղանյութերի, հավելանյութերի, թունաքիմիկատների, սննդային հավելանյութերի և այլ արտադրական կարևոր նշանակություն ունեցող քիմիական միացությունների մեծամասնությունը հանդիսանում են հետերոցիկլիկ միացությունները: Այդ իսկ պատճառով այս ոլորտում կատարվող հետազոտությունները մշտապես արդիական են:

Տարբեր հետերոցիկլիկ միացությունների սինթեզի և ուսումնասիրության համար կարևոր է նոր մոտեցումների և սինթեզի ժամանակակից մեթոդների մշակումը և դրանց օպտիմալացումը: Դրանց մշակման ժամանակ կարևոր է ուշադրություն դարձնել մեթոդների արդյունավետությանը, մատչելիությանը և անվտանգությանը, հետևելով միջազգային ընդունված չափանիշներին և նորմերին:

Նոր դեղամիջոցների ստեղծումը քիմիայի և դեղագործության, ինչպես նաև բժշկության հիմնական զարգացող ուղղություններից մեկն է: Այդ ոլորտի հիմնական խնդիրներից մեկն է նոր, արդյունավետ և փոքր թունականությամբ օժտված կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզը:

Հետերոցիկլիկ միացությունների շարքում կարևորագույն խումբ են կազմում տրիազոլները, որոնց ածանցյալներից շատերը ցուցաբերում են բարձր դեղաբանական ակտիվություն: 1,2,4-տրիազոլի որոշ ածանցյալներ ցուցաբերում են հակաբորբոքային, հակաբակտերիալ, հակավիրուսային, հակափայտրոնիկ, անալգետիկ, հակադեպրեսանտ և այլ հատկություններ: Հայտնի են նաև քիմիաթերապեվտիկ դեղամիջոցներ, որոնք պարունակում են 1,2,4-տրիազոլային ցիկլ:

Ժամանակակից բժշկության մեջ լայնորեն օգտագործվում են 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող դեղամիջոցներ, ինչպիսիք են ֆլուկոնազոլը, դիբավիրինը, տրազադոլը և այլն: Մի շարք 1,2,4-տրիազոլային ածանցյալներ բժշկական արակտիկայում օգտագործվում են որպես սնկային ինֆեկցիաների (ֆլուկոնազոլ, իտրակոնազոլ, տերկոնազոլ), վիրուսային ինֆեկցիաների (ռաբավիրին, մագազիգոս), հոգեկան խանգարումների (տրազադոլ, նեֆազոդոն, ալիբազոլամ, տրիազոլամ, բրուտիզոլամ) կրծքագեղձի քաղցկեղի (լիտորզոլ, անաստրոզոլ), սրտանոթային համակարգի հիվանդությունների (տիոտրիազոլին, կարդիոտրիլ, տրապիդիլ) բուժման համար:

Աշխատանքի նպատակը: Առենախոսական աշխատանքի հիմնական նպատակն է սինթեզել 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալներ, մշակել դրանց սինթեզի օպտիմալ պայմաններ, բացահայտել տարբեր պայմանների ազդեցությունը դրանց սինթեզի ռեակցիաների ընթացքի վրա, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների շարքում բացահայտել կենսաբանական ակտիվություն ունեցողներին:

Գիտական նորույթը: ՄՄՌ սպեկտրալ տվյալների, ինչպես նաև ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի հիման վրա ապացուցվել է, որ 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնների ածանցյալները, կախված էլեկտրոֆիլի կառուցվածքից, առաջացնում են N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Մասնավորապես, ուղղորդված զուգորդում ունեցող C=C կապ պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ

առաջացնում են միայն N-տեղակալված ածանցյալներ, իսկ հալոգեն պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ՝ S-տեղակալված ածանցյալներ:

N-ալիլ 1,2,4-տրիազոլիլ-պրոպանաթթվի էսթերների, օդի մուտքով հիդրազինոլիզի արդյունքում պարզվել է, որ բացի հիմնական՝ էսթերային խմբի հիդրազինոլիզի գործընթացից, ընթանում է նաև ալիլային խմբի վերականգնում՝ մինչև պրոպիլի, իսկ թթվածնի բացակայության դեպքում, ռեակցիան ընթանում է միայն հիդրազինոլիզի ուղղությամբ:

Ապացուցվել է, որ ացետիլացետոնի փոխազդեցությունը սինթեզված 1,2,4-տրիազոլիլ-պրոպիոնիլ հիդրազիդների հետ ընթանում է ոչ բարձր ելքերով, ինչը պայմանավորված է նրանով, որ ռեակցիայի արդյունքում առաջացող պիրազոլային համակարգի կարբոնիլ խմբին միացված ազոտի և կարբոնիլային խմբի միջև զուգորդումը գրեթե բացակայում է, որի պատճառով համակարգում առկա էթանոլը հարծակվում է 1,2,4-տրիազոլոպիրազոլի կարբոնիլ խմբի վրա՝ բերելով համապատասխան էթիլէսթերի առաջացման և պիրազոլային օղակի հեռացման:

Ցույց է տրվել, որ ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիլպրոպանաթթվի և դրա ածանցյալների մոտ ալիլային խմբի բրոմացման արդյունքում տեղի է ունենում ցիկլում՝ թիազոլային ցիկլի առաջացմամբ:

Ցույց է տրվել, որ 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող կարբոնաթթուների ածանցյալները հանդիսանում են լավ էլանյութեր՝ տրիազոլոտրիազոլների, տրիազոլոքսաոդիազոլների, տրիազոլպիրազոլների և տրիազոլային օղակ պարունակող պետիդների սինթեզի համար:

Ինչպես *in silico*, այնպես է *in vivo* մեթոդների կիրառմամբ ապացուցվել է, որ սինթեզված 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող պետիդներից որոշները օժտված են ցավազրկող, նեմատոդային, նեմացոդիային և հակասնկային հատկություններով:

Չործնական նշանակությունը: Մշակվել են 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալների սինթեզի մեթոդներ, որոնք ապահովում են վերջակույթերի բարձր ելքեր և մեծ սելեկտիվություն: Մշակված մեթոդները կարող են հիմք ծառայել նմանատիպ այլ հետերոցիկլիկ համակարգերի նախագծման և կառուցման համար, ինչպես նաև այդ մեթոդների շնորհիվ կարող են սինթեզվել կենսաբանաորեն ակտիվ նոր միացություններ: Սինթեզված որոշ միացություններ կարող են լինել խոստումնալի արքյուր՝ հակաինոցիցեպտիվ, նեմատոդային և հակասնկային նոր ազենտների հայտնագործման համար:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 3 միջազգային գիտաժողովներում (The 4th International Scientific Conference of Young Researchers, «The bromination reaction of 1,3-disubstituted 4-allyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones» (September 28-30, 2017, Yerevan, Armenia); 5th Conference of the Armenian Chemical Society, «Синтез и некоторые превращение N-производных β-аланина» (October 3-7, 2017, Yerevan, Armenia); Second Panarmenian Scientific Forum, «Synthesis of new bis-1,2,4-triazoles with ethylene bridge» (November 5-8, 2017, Yerevan, Armenia)), ինչպես նաև ՀՀ № 3445 А արտոնագրում (21.01.2021):

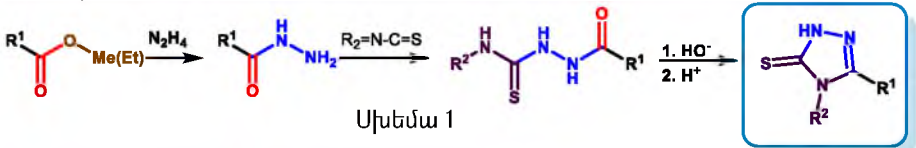
Հրատարակված աշխատությունները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է թվով 8 գիտական

հողվածներում, 1 արտոնագրում և 3 միջազգային գիտաժողովներին ներկայացված զեկույցների տեսքով:

Աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 133 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (159 հղում):

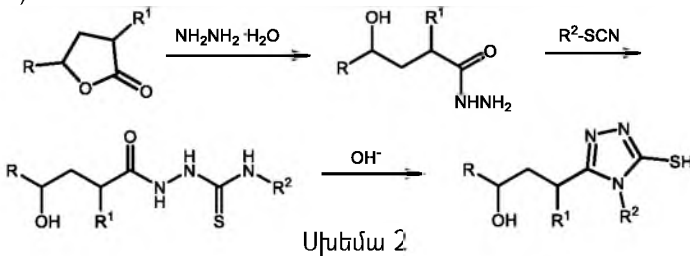
ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

1,2,4-տրիազոլների ածանցյալների սինթեզի համար, որպես մատչելի ելանյութ ընտրվել են 4,5-երկտեղակալված-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնները (1-19), որոնք սինթեզվել են գրականությունում հայտնի եղանակով, համապատասխան կարբոնաթթուների էսթրներից՝ համաձայն ստորև բերված սխեմայի (սխեմա 1):



1. R¹=o-MeC₆H₄, R₂=Ph; 2. R¹= m-MeC₆H₄, R₂=Ph; 3. R¹= p-MeC₆H₄, R₂=Ph; 4. R¹= Bn, R₂=Ph;
5. R¹= Ph, R₂=Ph; 6. R¹= PhOCH₂, R₂=Ph; 7. R¹=Ph, R₂=p-MeC₆H₄; 8. R¹= m-MeC₆H₄, R₂=All;
9. R¹= p-MeC₆H₄, R₂=All; 10. R¹=Bn, R₂=All; 11. R¹=n-Bu, R₂= ֆուրիլմեթիլ;
12. R¹= HOCH₂CH₂CH₂, R₂=Ph; 13. R¹= p-BrC₆H₄, R₂=Ph; 14. R¹= Pyridine-3-yl, R₂=Ph; 15. R¹= o-MeOC₆H₄, R₂= Ph;
16. R¹= o-MeOC₆H₄, R₂= All; 17. R¹= p-MeOC₆H₄, R₂= All; 18. R¹= Fu, R₂= Ph;
19. R¹= Bu, R₂= Ph;

Բացառություն են կազմում γ-օքսիպրոպիլ տեղակալիչ պարունակող տրիազոլները (12), որոնց ստացման եղանակի հիմքում ընկած են տարբեր դիրքերում տեղակալիչ պարունակող (կամ առանց տեղակալիչների) տետրա-հիդրոֆուրան-2-ներից ստացված γ-օքսիթիոֆանաթթուների հիդրազիդները (սխեմա 2):



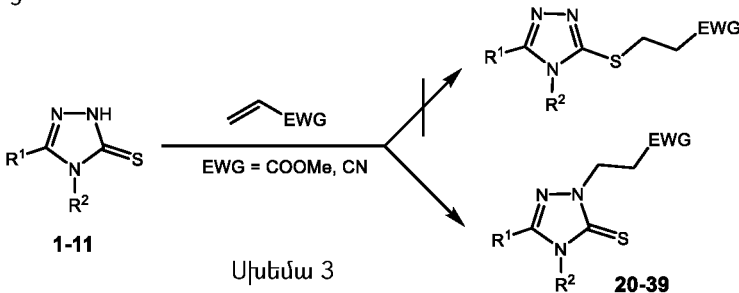
Այս կառուցվածքի 1,2,4-տրիազոլների ստացման եղանակը եզակի է, որը մշակվել է ԵՊՀ-ի օրգանական քիմիայի ամբիոնի աշխատակիցների կողմից:

1. 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնների փոխազդեցությունը էլեկտրոֆիլների հետ

1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնները (1-11) ֆունկցիոնալացնելու նպատակով փոխազդեցության մեջ են դրվել տարբեր տիպի էլեկտրոֆիլների հետ:

1,2,4-տրիազոլ-3-թիոններում (1-11) առկա է թիոամիդ-իմինոթիուլային տաոտոմերիա, և դրանց փոխազդեցությունն էլեկտրոֆիլների հետ կարող է բերել ինչպես S-տեղակալված, այնպես էլ N-տեղակալված միացությունների առաջացման: Այս ռեակցիաների ուղղությունը կարող է պայմանավորված լինել ինչպես էլեկտրոֆիլի բնույթից, այնպես էլ ռեակցիայի իրականացման պայմաններից:

Ուսումնասիրվել է 1-11 միացությունների վարքը զուգորդված, ակտիվացված էլեկտրոֆիլների՝ մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ Միքաելի միացման ռեակցիայի պայմաններում, որի արդյունքում ստացվում են β-ալանինի նմանակներ, իսկ վերջիններս մեծ կիրառություն ունեն կենսաբանորեն ակտիվ հավելուկներում: Ընտրված ելանյութերը պատահական չեն, քանի որ մի կողմից ֆունկցիոնալացված են, մյուս կողմից ունեն տրիազոլային օղակում տեղակալիչների տարափոխման մեծ հնարավորություն, ինչը հետագայում թույլ կտա կատարել ստացված նյութերի հատկությունների համեմատական ուսումնասիրություններ՝ կախված տեղակալիչի դիրքից և բնույթից:



Աղյուսակ 1

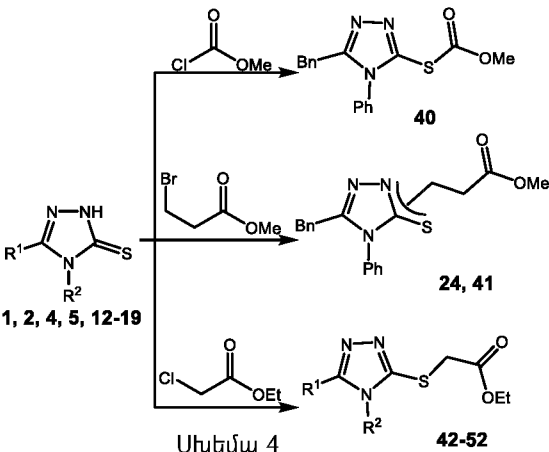
№	EWG	R ¹	R ²	№	EWG	R ¹	R ²
20	COOMe	Ph	Ph	30	COOMe	n-Bu	Ֆուրիլ-մեթիլ
21	COOMe	o-MeC ₆ H ₄	Ph	31	CN	o-MeC ₆ H ₄	Ph
22	COOMe	m-MeC ₆ H ₄	Ph	32	CN	m-MeC ₆ H ₄	Ph
23	COOMe	p-MeC ₆ H ₄	Ph	33	CN	p-MeC ₆ H ₄	Ph
24	COOMe	Bn	Ph	34	CN	PhOCH ₂	Ph
25	COOMe	PhOCH ₂	Ph	35	CN	m-MeC ₆ H ₄	All
26	COOMe	Ph	p-MeC ₆ H ₄	36	CN	p-MeC ₆ H ₄	All
27	COOMe	m-MeC ₆ H ₄	All	37	CN	Bn	All
28	COOMe	p-MeC ₆ H ₄	All	38	CN	n-Bu	Ֆուրիլ-մեթիլ
29	COOMe	Bn	All	39	CN	Bn	Ph

Պարզվել է, որ 1-11 միացությունների փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ ընթանում է բավականին մեղմ պայմաններում՝ ացետոնիտրիլի միջավայրում, 10 մոլ % նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ՝

լուծիչի եռման պայմաններում: Դրա արդյունքում էլեկտրոֆիլի վրա հարձակումը տեղի է ունենում տրիազոլի առաջին դիրքի ազոտով՝ բերելով բարձր ելքերով համապատասխանաբար մեթիլ 3-տեղակալված պրոպանոատների (20-30) և 3-տեղակալված պրոպանաթթվի նիտրիլների (31-39) ստացման (սխեմա 3):

Հայտնի է, որ 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնները հիմքի ներկայությամբ հաջողությամբ փոխազդում են բենզիլ- և բենզոլիլալոգենիդների հետ, առաջացնելով S-տեղակալված համակարգեր: Մեր կողմից ուսումնասիրվել են 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնների փոխազդեցությունն էթիլլորացետատի, մեթիլլորֆորմիատի և մեթիլ-3-բրոմպրոպանոատի հետ: ՄՄՌ ^1H , ^{13}C և Ռ-ԿԱ անալիզի տվյալներով հաստատվել է, որ էթիլլորացետատի և մեթիլլորֆորմիատի դեպքում ստացվում են S-ի ատոմի նուկլեոֆիլ գրոհման արգասիքներ (40, 42-52), նույն պայմաններում 3-բրոմպրոպիոնաթթվի մեթիլէսթերով ակիլացման դեպքում ստացվում է երկու նյութերի չբաժանվող խառնուրդ (24 և 41):

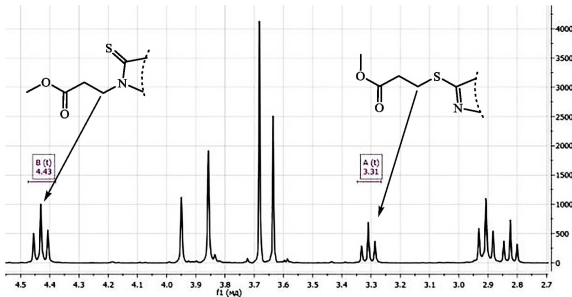
Մեր կարծիքով նման երևույթը կարելի է բացատրել նրանով, որ ռեակցիայի պայմաններում տեղի է ունենում մեթիլ 3-բրոմպրոպիոնատի մի մասի դեհիդրոհալոգենացում, որի արդյունքում առաջանում է մեթիլակրիլատ: Վերջինս փոխազդելով 4 միացության հետ բերում է N-նուկլեոֆիլ կենտրոնի հարձակման արդյունքում՝ Միքայելի միացման արգասիքի՝ 24 միացության առաջացմանը, իսկ 41 տրիազոլը առաջանում է մեթիլ 3-բրոմպրոպիոնատի վրա 4 միացության S-նուկլեոֆիլ կենտրոնի հարձակում արդյունքում (սխեմա 4):



Աղյուսակ 2

№	R ¹	R ²
42.	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	Ph
43.	p-BrC ₆ H ₄	Ph
44.	Ph	Ph
45.	Pyridine-3-yl	Ph
46.	o-MeOC ₆ H ₄	Ph
47.	m-MeC ₆ H ₄	Ph
48.	o-MeOC ₆ H ₄	All
49.	o-MeC ₆ H ₄	Ph
50.	o-MeC ₆ H ₄	All
51.	Fu	Ph
52.	Bu	Ph

Ասվածի ապացույց է հանդիսանում ստացված խառնուրդի ՄՄՌ ^1H սպեկտրում դիտվող ծծմբի և ազոտի մոտ գտնվող մեթիլենային խմբերի տրիպլետ ազդանշանների դիրքերը՝ 3.31 (SCH₂) և 4.43 (NCH₂) մ.մ.(Նկար 1), որոնք վերագրվել են նախկինում մեթիլակրիլատի փոխազդեցությամբ ստացված 24 միացության և Ռ-ԿԱ անալիզով հաստատված S-տեղակալված 42 միացության սպեկտրների համադրմամբ:



Նկար 1: **24** և **41**
միացությունների
խառնուրդի ՄՄՌ-¹H
սպեկտրից հատված:

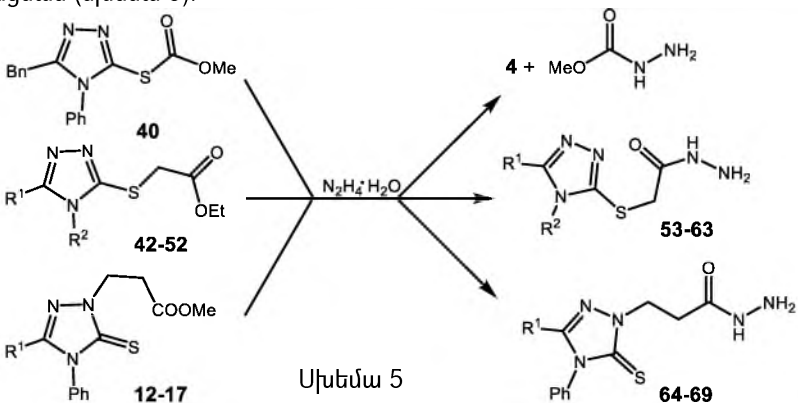
Այս ամենից կարելի է ենթադրել, որ նուկլեոֆիլ տեղակալման ռեակցիաների պարագայում հարձակումը տեղի է ունենում 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի S-նուկլեոֆիլ կենտրոնով, իսկ ակտիվացված զուգորդված ակկենների դեպքում նուկլեոֆիլ միացումը տեղի է ունենում N-նուկլեոֆիլ կենտրոնով:

Նման երևույթը կարելի է բացատրել ռեակցիայի ընթացքի մեխանիզմի տարբերությամբ, ինչպես նաև էլեկտրոֆիլ կենտրոնի էֆեկտիվ դրական լիցքի և նուկլեոֆիլի լիցքի խտության չափով:

2. Սինթեզված էսթերների հիդրազինոլիզի ուսումնասիրություն

Սինթեզված էսթերները հանդիսանում են լավ ելանյութեր՝ ազոլների սինթեզի համար, այդ պատճառով իրականացվել է սինթեզված էսթերների հիդրազինոլիզ՝ էթանոլում, հիդրազինի 1,5 էկվ, 50-60°C ջերմաստիճանում: **40** միացության հիդրազինոլիզի արդյունքում դիտվել է թիոէսթերային՝ C-S կապի խզում, այլ ոչ թե մեթօքսի խմբի հեռացում, որի արդյունքում ստացվել է ելային՝ **4** տրիազոլ և մեթիլհիդրազինոկարբօքսիլատ: Ռեակցիայի այսպիսի ընթացքը կարելի է բացատրել նրանով, որ C-S կապի երկարությունը ավելի մեծ է, քան C-O կապինը, այդ իսկ պատճառով նուկլեոֆիլ հարձակման արդյունքում ճեղքվում է ավելի քիչ կապի էներգիա ունեցող C-S կապը:

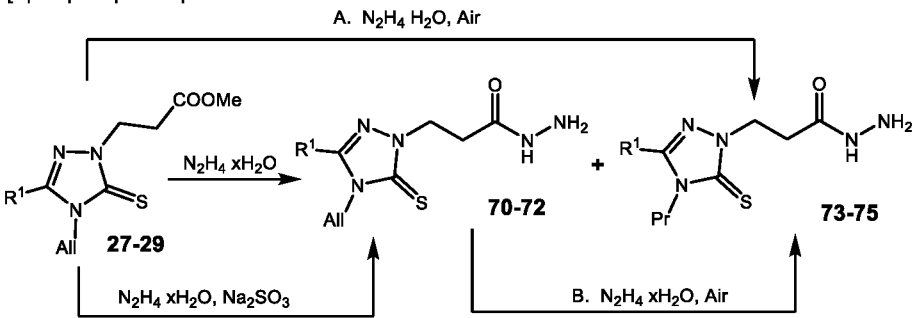
12-17 և **42-52** միացությունների հիդրազինոլիզը ընթանում է ակրնկալվող ուղղությամբ՝ բերելով բարձր ելքերով համապատասխան հիդրազինոլների ստացման (սխեմա 5):



Աղյուսակ 3

N ^o	R ¹	R ²	N ^o	R ¹	R ²
53.	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	Ph	62.	o-MeC ₆ H ₄	All
54.	p-BrC ₆ H ₄	Ph	63.	Fu	Ph
55.	Ph	Ph	64.	o-MeC ₆ H ₄	Ph
56.	Pyridine-3-yl	Ph	65.	m-MeC ₆ H ₄	Ph
57.	o-MeOC ₆ H ₄	Ph	66.	p-MeC ₆ H ₄	Ph
58.	o-MeOC ₆ H ₄	All	67.	Bn	Ph
59.	o-MeC ₆ H ₄	Ph	68.	Ph	Ph
60.	m-MeC ₆ H ₄	Ph	69.	PhOCH ₂	Ph
61.	Bu	Ph			

Ստացված **27-29** էսթերների դեպքում, ՄՄՌ-ի արդյունքների ուսումնասիրությամբ պարզվել է, որ ստացվել են խառնուրդներ, որոնք հնարավոր չի եղել բաժանել միմյանցից ոչ վերաբյուրեղացման, ոչ էլ աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի միջոցով: ՄՄՌ հետազոտությունները տվյալները ցույց տվեցին, որ ստացված խառնուրդը պարունակում է ինչպես N-ալիլտեղակալված (**70-72**), այնպես էլ N-պրոպիլտեղակալված (**73-75**) 1,2,4-տրիազոլի ածանցյալներ: Ստացված **73-75** միացությունների առաջացումը կարելի է հինավորել ստացված **70-72** միացությունների մասնակի վերականգնմամբ:



Մխենա 6

Աղյուսակ 4

N ^o	R ¹	R ²	N ^o	R ¹	R ²
70.	m-MeC ₆ H ₄	All	73.	m-MeC ₆ H ₄	Pr
71.	p-MeC ₆ H ₄	All	74.	p-MeC ₆ H ₄	Pr
72.	Bn	All	75.	Bn	Pr

Գրականությունում նկարագրված է, որ ածխածին-ածխածին կրկնակի կապը կարելի է վերականգնել հիդրազինհիդրատով՝ օգտագործելով համապատասխան կատալիզատորներ, և թթվածնով: Հեղինակների կողմից ներկայացված է, որ վերը նկարագրված գործընթացը պայմանավորված է հիդրազինի օքսիդացումով՝ մինչև համապատասխան դիմիդի, որը հետագայում վերականգնում է ածխածին-ածխածին կրկնակի կապը: Երևույթի փորձարարական ապացուցման համար վերցվել է **70** և **73** նյութերի խառնուրդը, ինչպես նաև վերջիններս անհատապես փոխարկվել են հիդրազինհիդրատի

հետ՝ թթվածնի հոսքի պայմաններում: Հաստատվել է, որ **70** նյութի երկարատև տաքացման արդյունքում այն վերականգնվում է մինչև **73**: Այդ պատճառով կատարվեցին հետազոտություններ՝ **70-72** և **73-75** նյութերի առանձին սիկթեզման հնարավոր եղանակների մասով: **73-75** հիդրազիդների ստացման համար ընտրվել են օպտիմալ պայմաններ՝ ալիլ խմբի ամբողջական վերականգնման համար, որոնք բերված են աղյուսակ 5-ում:

Ինչպես երևում է փորձարարական տվյալներից՝ հիդրազինոլիզի և միաժամանակյա չհագեցած կապի ամբողջական վերականգման համար ռեակցիան կատարվում է **27-29** էսթերների և հիդրազինհիդրատի 1:10 մոլային հարաբերությամբ, օդի հոսքի պայմաններում, 80°C ջերմաստիճանում 12 ժամ խառնելով: Այս դեպքում ապահովում է մինչև 80-93% ելքեր՝ **73-75** հիդրազիդների համար:

Աղյուսակ 5

լուծիչ	միջավայր	N ₂ H ₄ ·H ₂ O էկվ.	t (°C)	ժամանակ (ժամ)	Արգասիքների հարաբերություն 70 : 73	Գումարային ելք, %
EtOH	Օդ	1.5	50	8	1.2 : 1	89
EtOH	Օդ	3	25	24	1 : 1	91
EtOH	Օդ	3	60	8	1 : 6	90
EtOH	Օդ	10	80	12	0 : 1	93

27-29 նյութերի հիդրազինոլիզի ժամանակ ալիլ խմբի պահպանման համար ռեակցիան տարվել է տարբեր պայմաններում՝ ազոտի միջավայրում, վակուումում, թթվածին կլանող ագենտների ներկայությամբ և տարբեր ջերմաստիճաններում (Աղյուսակ 6):

Աղյուսակ 6

լուծիչ	միջավայր	հավելումներ (մոլ %)	N ₂ H ₄ ·H ₂ O էկվ.	t (°C)	Տևողություն (ժամ)	Արգասիքների հարաբերություն 72 : 75	Գումարային ելք, %
EtOH	Օդ-էթանոլ	-	1.5	50	8*	1.2 : 1	85
MeOH	վակուում	-	1.2	25	72*	8.3 : 1	91
EtOH	վակուում	-	1.5	70	10*	8.6 : 1	87
MeOH	N ₂	-	1.1	25	5**	10 : 1	87
EtOH	վակուում	-	1.5	25	72*	11.2 : 1	90
MeOH	վակուում	-	1.5	25	48*	11 : 1	93
MeOH	վակուում	Na ₂ S ₂ O ₃ , 10	1.5	25	48*	9 : 1	94
MeOH	վակուում	Na ₂ SO ₃ , 10	1.5	25	48*	10 : 1	92
MeOH	վակուում	Na ₂ SO ₃ , 150	1.5	25	24*	11 : 1	92
MeOH	Օդ-էթանոլ	Na ₂ SO ₃ , 50	2	25	48*	15.3 : 1	93
EtOH	էթանոլ	Na₂SO₃***, 20	10	25	5*	1 : 0	91

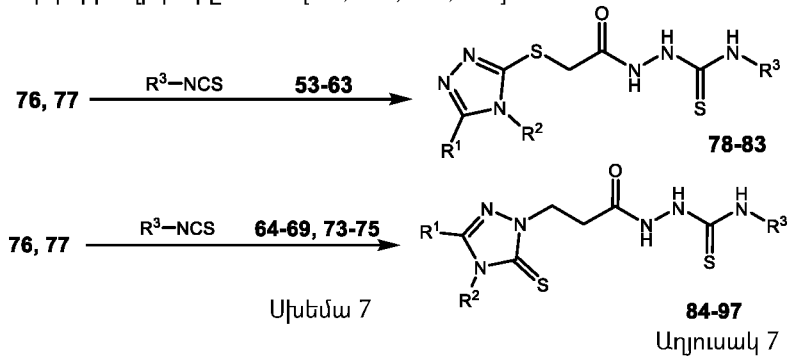
* խառնման բացակայություն, ** խառնելու պայմաններում, *** մաքրումը իրականացվում է Na₂SO₃-ի լուծույթով

Աղյուսակ 7-ից երևում է, որ ալիլ խմբի պահպանման համար լավագույն պայման է հանդիսանում 27-29 նյութերի հիդրազինոլիզի ռեակցիայի իրականացումն էթանոլի միջավայրում, թթվածնի (օդի) մուտքի բացակայության պարագայում, 20 մոլ % Na₂SO₃-ի ներկայությամբ, հիդրազինհիդրատի 10 անգամ ավելցուկի դեպքում, սենյակային ջերմաստիճանում, որի արդյունքում բարձր ելքերով (91-97%) ստացվում են համապատասխան ալիլային խումբ պարունակող հիդրազիդները 70-72:

3. Թիոմեթիլենային և էթիլենային կամրջակով կապված 1,2,4-տրիազոլ-1,2,4-տրիազոլային, 1,2,4-տրիազոլ-1,3,4-օքսադիազոլային և 1,2,4-տրիազոլ-պիրազոլային համակարգերի սինթեզը և դրանց հետազոտումը

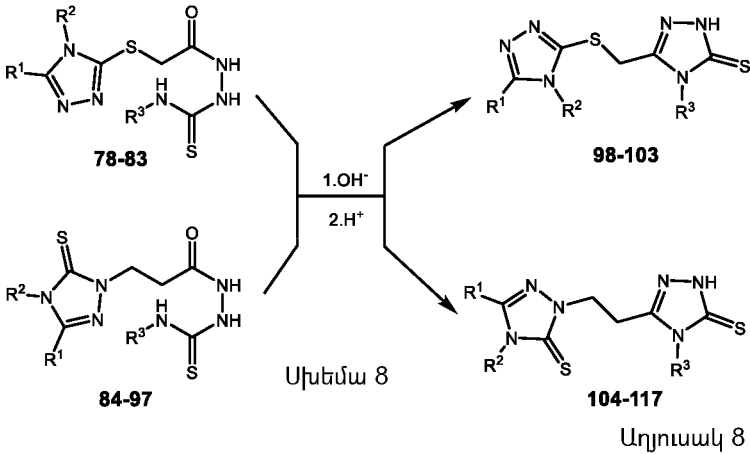
Երկհետերոցիկլիկ համակարգերն իրենց ղեղաբանական և կենսաբանական տեսանկյունից մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում, ինչի համար մեր կողմից իրականացվել է նմանատիպ համակարգերի սինթեզ, մեր կողմից սինթեզված 53-69, 73-75 հիդրազիդների հենքի վրա:

1,2,4-տրիազոլ-1,2,4-տրիազոլային համակարգի կառուցման համար իրականացվել է սինթեզված հիդրազիդների փոխազդեցությունն ալիլ- կամ ֆենիլիզոթիոցիանատների հետ, որի արդյունքում բարձր ելքերով ստացվել են թիոմեթիլենային և էթիլենային կամրջակ պարունակող համապատասխան թիոսեմիկարբազիդները 78-97 [117, 139, 140, 150]:



N ^o	R ¹	R ²	R ³	N ^o	R ¹	R ²	R ³
78	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	Ph	Ph	88	p-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph
79	p-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	89	PhOCH ₂	Ph	Ph
80	Fu	Ph	Ph	90	o-MeC ₆ H ₄	Ph	All
81	Pyridine-3-yl	Ph	Ph	91	m-MeC ₆ H ₄	Ph	All
82	m-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	92	p-MeC ₆ H ₄	Ph	All
83	Bu	Ph	Ph	93	m-MeC ₆ H ₄	Pr	Ph
84	Bn	Ph	Ph	94	p-MeC ₆ H ₄	Pr	Ph
85	Ph	Ph	Ph	95	Bn	Pr	Ph
86	o-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	96	m-MeC ₆ H ₄	Pr	All
87	m-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	97	p-MeC ₆ H ₄	Pr	All

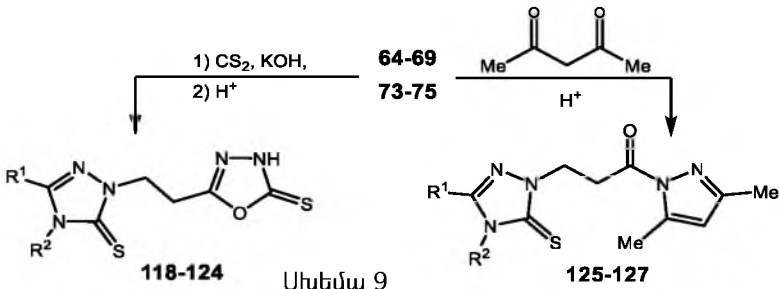
Սինթեզված թիոսեմիկարբազիդները ենթարկվել են հիմնային ներմոլեկուլային ցիկլան՝ կալիումի հիդրօքսիդի կամ նատրիումի հիդրօքսիդի 10%-անոց լուծույթով, որի արդյունքում բարձրը ելքերով ստացվել են համապատասխան թիոմեթիլենային և էթիլենային կամրջակներով կապակցված 1,2,4-տրիազոլ-1,2,4-տրիազոլներ **98-117**:



Nº	R ¹	R ²	R ³	Nº	R ¹	R ²	R ³
98	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	Ph	Ph	108	o-MeC ₆ H ₄	Ph	All
99	p-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	109	m-MeC ₆ H ₄	Ph	All
100	Fu	Ph	Ph	110	p-MeC ₆ H ₄	Ph	All
101	Pyridine-3-yl	Ph	Ph	111	m-MeC ₆ H ₄	Pr	Ph
102	m-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	112	p-MeC ₆ H ₄	Pr	Ph
103	Bu	Ph	Ph	113	Bn	Pr	Ph
104	o-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	114	m-MeC ₆ H ₄	Pr	All
105	m-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	115	p-MeC ₆ H ₄	Pr	All
106	p-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	116	Bn	Ph	Ph
107	PhOCH ₂	Ph	Ph	117	Ph	Ph	Ph

Շարունակելով նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի սինթեզը և հիդրազիդների (**64-69**, **73-75**) սինթետիկ հնարավորությունների հետազոտությունը, իրականացվել են վերջիններիս փոխազդեցությունը ծծմբածխածնի հետ՝ կալիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ, և ագետիլացետոնի հետ՝ թթվային միջավայրում:

Յույց է տրվել, որ էթանոլի միջավայրում ծծմբածխածնի հետ փոխազդեցությունն ընթանում է հարթ՝ բարձր ելքերով առաջացնելով համապատասխան 1,2,4-տրիազոլ-1,3,4-օքսադիազոլներ **118-124** (սխեմա 9, աղյուսակ 9):



Աղյուսակ 9

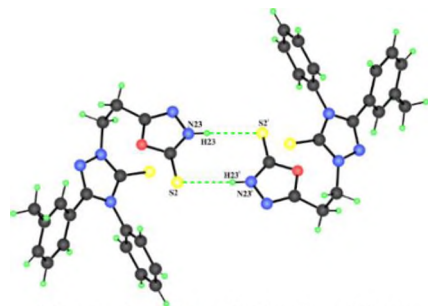
N ^o	R1	R2	N ^o	R1	R2
118	o-MeC ₆ H ₄	Ph	123	m-MeC ₆ H ₄	Pr
119	m-MeC ₆ H ₄	Ph	124	p-MeC ₆ H ₄	Pr
120	p-MeC ₆ H ₄	Ph	125	o-MeC ₆ H ₄	Ph
121	Bn	Ph	126	p-MeC ₆ H ₄	Ph
122	Bn	Pr	127	PhOCH ₂	Ph

119 միացության դեպքում հնարավոր է եղել աճեցնել մոնոբյուրեղ և ուսումնասիրել դրա կառուցվածքը ՌԿԱ մեթոդի օգնությամբ (Նկար.2, 3):

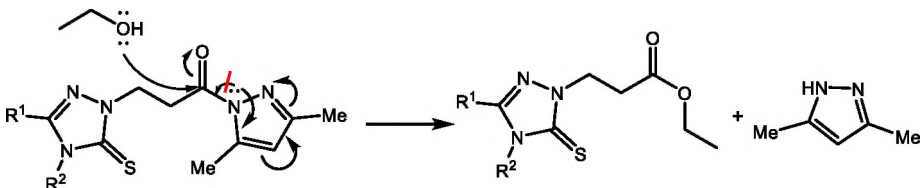
Յույց է տրվել, որ ացետիլացետոնի փոխազդեցությունը սինթեզված հիդրազիդների հետ ընթանում է ոչ այդքան հարթ, և բավարար ելքերով ստացվում են համապատասխան 1,2,4-տրիազոլապիրազոլներ (**125-127**): Ռեակցիայի ոչ բարձր ելքերով ընթանալը պայմանավորված է ռեակցիայի արդյունքում առաջացող պիրազոլային համակարգի կարբոնիլ խմբին միացված ազոտի և կարբոնիլային խմբի միջև զուգորդումը գրեթե բացակայում է, որի պատճառով համակարգում առկա էթանոլը հարձակվում է 1,2,4-տրիազոլապիրազոլի կարբոնիլ խմբի վրա՝ բերելով համապատասխան էթիլէթերի առաջացման և պիրազոլային օղակի հեռացման (Սխեմա 10):



Նկար 2: **119** միացության կառուցվածքը: Անիզոտրոպ ջերմային տատանումների էլիպսոիդները պատկերված են 50% հավանականությամբ:



Նկար 3: **119** մոլեկուլի դիմերը, ջրածնական կապը պատկերված է կետագծերով (սիմետրիայի կողմից 2-x, 1-y, 1-z):



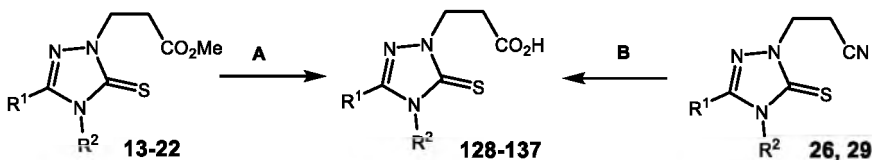
Սխեմա 10

4. N,N-երկտեղակալված β-ալանինի ածանցյալների սինթեզը և դրանց փոխարկումները

Հայտնի է, որ α- և β- ալանինների կենսաբանական ակտիվությունը և թունաբանական չափանիշները թույլ են տալիս դրանք կիրառել որպես կենսաբանորեն ակտիվ հավելանյութեր: Այս առումով թե՛ սինթետիկ, թե՛ կիրառական տեսակետից մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում **128-132** միացությունները, որոնք կարելի է դիտարկել β-ալանինի ածանցյալներ, որոնց մոլեկուլում NH₂-խումբը փոխարինված է տրիազոլային օղակով:

Այդ միացությունների սինթեզի համար իրականացվել են համապատասխան էսթերների և նիտրիլների հիդրոլիզի ռեակցիաները, որոնց արդյունքում ստացվել են տրիազոլային օղակ պարունակող նոր միացություններ: Ցույց է տրվել, որ **13-22** միացությունների հիդրոլիզը (A ուղի) ընթանում է նատրիումի հիդրօքսիդի 40%-անոց լուծույթում, էթանոլի ներկայությամբ, 80-90°C տաքացման պայմաններում, իսկ **26, 29** միացությունների հիդրոլիզը (B ուղի) իրականացվել է 75%-անոց ծծմբական թթվով, 160°C ջերմաստիճանում, առաջացնելով **128-137** թթուները (սխեմա 11): Նշված մեթոդներից առավել նպատակահարմար է **128-137** թթուները սինթեզել A ուղով, քանի որ ռեակցիան ընթանում է ավելի մեղմ պայաններում և առավել բարձր ելքերով (աղյուսակ 10):

Մշակված մեթոդը ստեղծում է լայն հնարավորություններ β-ալանինի ածանցյալների սինթեզման համար, որոնք հնարավոր չէ ստանալ այլ ճանապարհով: Այդ ածանցյալները կարող են օգտագործվել տարբեր բնագավառներում, ինչպես նուրբ օրգանական սինթեզներում, այնպես էլ դեղագործության և բժշկության ոլորտում:



Սխեմա 11

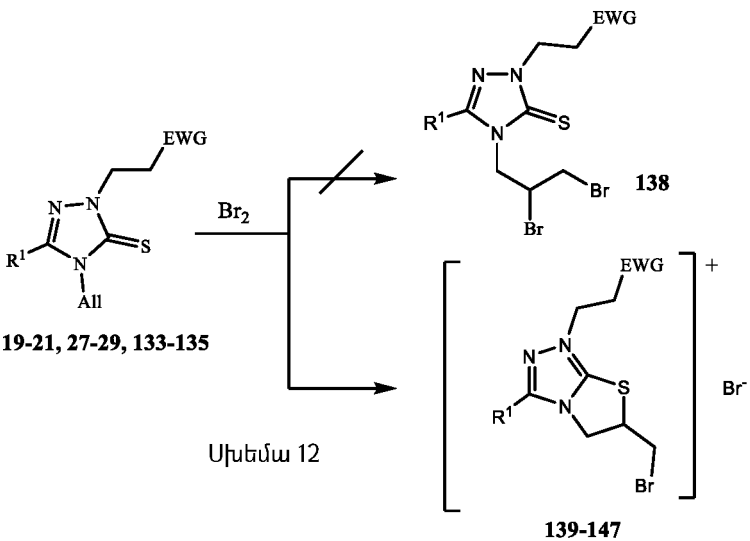
N ^o	R ¹	R ²	Ռեակ.	N ^o	R ¹	R ²	Ռեակ.
128	o-MeC ₆ H ₄	Ph	A	135	Bn	All	A
129	m-MeC ₆ H ₄	Ph	A	136	n-Bu	ֆուրիլմեթիլ	A, B
130	p-MeC ₆ H ₄	Ph	A	137	Ph	p-MeC ₆ H ₄	A
131	PhOCH ₂	Ph	A, B	134	p-MeC ₆ H ₄	All	A
132	Bn	Ph	A	135	Bn	All	A
133	m-MeC ₆ H ₄	All	A	136	n-Bu	ֆուրիլմեթիլ	A, B
134	p-MeC ₆ H ₄	All	A				

4.1. Տրիագրային օղակում ալիլային խումբ պարունակող N,N-երկտեղակալված β-ալանինի ածանցյալների բրոմացման ռեացիայի ուսումնասիրությունը:

N,N-երկտեղակալված β-ալանինի ածանցյալները, որոնցում տրիագրային օղակին միացված է ալիլ խումբ, ֆունցիոնալացնելու համար ուսումնասիրվել են վերջիններիս բրոմացման ռեակցիաները:

Ցույց է տրվել, որ ռեակցիայի արդյունքում առաջանում են ջրալուծ միացություններ, որոնց ջրային լուծույթում հայտնաբերվել է բրոմիդ իոնը (Ag⁺ իոնների միջոցով): **139** միացության ՄՄՌ ¹H սպեկտրում հայտնաբերվել են 4.15 (դդ, J = 10.3, 5.6 Հց, ¹H^a, CH₂), 4.23 (դդ, J = 10.3, 7.5 Հց, ¹H^b, CH²) և 5.45 (մ, ¹H, CH), իսկ ՄՄՌ ¹³C սպեկտրում 34.9 (CH₂) և 60.0 (CH) մմ.կլանումները, որոնք վկայում են ցիկլի փակման մասին՝ CH₂Br խմբի առաջացմամբ: Սպեկտրների նմանատիպ տվյալներ ի հայտ են գալիս նաև **140-147** միացությունների դեպքում:

Այսպիսով, բրոմացման ժամանակ նույնիսկ թիոամիդ-իմինոթիուրային տառտոմերիայի արգելակումը թիոամիդի վրա չի խոչնդոտում 5-էկզո ցիկլմանը, այսինքն թիագրի ստացումը թերմոդինամիկորեն և կինետիկորեն շատ ավելի շահավետ է, քան դիբրոմ ածանցյալների (**138**) առաջացումը (Սխեմա 12):



N ^o	R1	EWG	N ^o	R1	EWG
138	m-MeC ₆ H ₄	COOCH ₃	143	Bn	CN
139	p-MeC ₆ H ₄	COOCH ₃	144	m-MeC ₆ H ₄	COOH
140	Bn	COOCH ₃	145	p-MeC ₆ H ₄	COOH
141	m-MeC ₆ H ₄	CN	146	Bn	COOH
142	p-MeC ₆ H ₄	CN			

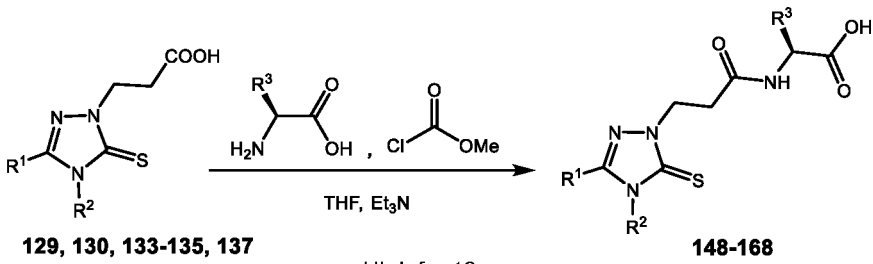
4.2. N,N-երկտեղակալված β-ալանինի ածանցյալների հենքի վրա դիպեպտիդների սինթեզ և կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրություն: Հայտնի են բժշկական պրակտիկայում կիրառվող բազմաթիվ դեղամիջոցներ, որոնց համար հումքային բազա են ծառայում դիպեպտիդները, մասնավորապես, հետերոցիկային ամինոթթվածների հենքի վրա ստեղծված ածանցյալները: Այդ շարքին են պատկանում պիկամիլոնը՝ N-նիկոտինիլ-γ-ամինոնոկարագաթթուն, որը կիրառվում է որպես անոթային և նոսրոպ միջոց՝ գլխուղեղում արյան շրջանառության խախտումների ժամանակ և էնալապրիլը՝ (2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-1-էթօքսի-1-օքսո-4-ֆենիլթթվածան-2-իլամինո]-պրոպանոիլպիրոլիդին-2-կարբոնաթթուն, որը հանդիսանում է անգիոթենզին փոխարկող ֆերմենտի ինհիբիտոր և հիպոթենզիվ դեղամիջոց:

Սակայն հետերոցիկլոդիպեպտիդների շարքում հայտնի են սակավ թվով 1,2,4-տրիազոլոդիպեպտիդներ: Կարող ենք հիշատակել միայն β-տրիազոլալանինները, որոնք ցուցաբերում են թույլ արտահայտված հակասնկային հատկություն:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ սինթետիկ ամինոթթվածների համադրումը բնական ամինոթթվածների հետ դիպեպտիդների ստացման ժամանակ առավել հեռանկարային է (քանի որ նպաստում են օրգանիզմի կողմից յուրացմանը, պրոլոնգացմանը և այլն), ուստի **129, 130, 133-135, 137** թթուների հենքի վրա սինթեզվել են համապատասխան դիպեպտիդներ, որպես բնական ամինաթթվի աղբյուր օգտագործելով գլիցինը, L-վալինը, L-լեյցինը, L-թիրոզինը և L-տրիպտոֆանը:

Որպես դիպեպտիդների ստացման մեթոդ ընտրվել են գրականությունում նկարագրված եղանակները, որոնք թույլ են տալիս առանց կոնֆիգուրացիոն դարձի ստանալ համապատասխան բնական ամինոթթվի հատվածում ստերեոկենտրոնը պահպանած դիպեպտիդներ: Որպես կարբօքսի խմբի ակտիվատոր օգտագործվել է մեթիլ(էթիլ)քլորֆորմիատը և որպես հիմք՝ տրիէթիլամինը:

Ցույց է տրվել, որ ռեակցիայի արդյունքում բավարարելով (աղյուսակ 12) ստացվում են թվով 21 դիպեպտիդներ (**148-168**):



Սխեմա 13

Աղյուսակ 12

№	R ¹	R ²	R ³	№	R ¹	R ²	R ³
148	p-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Val	157	m-MeC ₆ H ₄	Ph	Gly
149	p-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Tyr	158	Ph	p-MeC ₆ H ₄	L-Val
150	p-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Leu	159	Ph	p-MeC ₆ H ₄	L-Tyr
151	p-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Trp	160	p-MeC ₆ H ₄	All	L-Val
152	p-MeC ₆ H ₄	Ph	Gly	161	p-MeC ₆ H ₄	All	L-Tyr
153	m-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Val	162	p-MeC ₆ H ₄	All	L-Trp
154	m-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Tyr	163	m-MeC ₆ H ₄	All	L-Leu
155	m-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Leu	164	Bn	All	L-Leu
156	m-MeC ₆ H ₄	Ph	L-Trp				

5. Կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքների քննարկում

Կենսաբանական հետազոտություններն իրականացվել են ԵՊԲՀ ֆարմացիայի ամբիոնում և Գերմանիայի դաշնության Զաարլանդի համալսարանի կենսաքիմիայի ամբիոնում: ԵՊԲՀ-ում իրականացված ուսումնասիրությունները՝ ինչպես *in silico*, այնպես էլ *in vivo* փորձարկումների արդյունքում բացահայտվել են 148-164 դիպեպտիդների ցավազրկող ազդեցությունը: Ըստ դոկլինգի արդյունքում ստացված տվյալների առանձնացվել են հինգ միացություն (151, 152, 154, 156 և 157) որոնք փորձարկվել են առնետի պոչի քաշման թեստում: Արդյունքում երեքի մոտ ստացված տվյալները հաստատել են, որ 154, 156 և 157 միացությունները ցուցաբերում են վառ արտահայտված հականոցիցեպտիվ ազդեցություն և կարող են լինել խոստումնալի աղբյուր հականոցիցեպտիվ նոր ագենտների համար:

Զաարլանդում կենսաբանական ուսումնասիրությունների համար ընտրված է եղել պոզիտիվ, ոչ պաթոգեն, *Steinernema feltiae* նեմատոդը: Նշված ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են **98-101** և **93, 106, 107, 109** տրիագլուտրիագոլները: Հաստատվել է, որ նշված միացությունների մոտ կախված տրիագլուտրին օդակների դիրքերից կարող են տարբեր ազդեցություն ունենալ նեմատոդների կենսագործունեության վրա:

Գերմանացի մանրէաբանների կողմից ուսումնասիրվել են **93, 106, 107, 109** և **98-100** միացությունների հակասնկային հատկությունները: Հաստատվել է, որ **93, 106, 107, 109** միացությունները զորկ են հակասնկային

հատկություններից, իսկ 98-100 միացությունները օժտված են վառ արտահայտված հակասնկային հատկություններով:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

- 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնները, կախված էլեկտրոֆիլի կառուցվածքից, առաջացնում են N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Մասնավորապես, ուղղորդված զուգորդում ունեցող C=C կապ պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ առաջացնում են միայն N-տեղակալված ածանցյալներ, իսկ հալոգեն պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ առաջացնում են S-տեղակալված ածանցյալներ:
- Ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիլպրոպանաթթվի էսթերները օդի առկայությամբ հիդրազինոլիզի ենթարկելիս բացի էսթերային խմբի հիդրազինոլիզից տեղի է ունենում նաև ալիլային խմբի վերականգնում՝ մինչև պրոպիլի, իսկ թթվածնի բացակայության դեպքում ռեակցիան ընթանում է միայն հիդրազինոլիզի ուղղությամբ:
- Ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիլպրոպանաթթվի և դրա ածանցյալների մոտ ալիլային խմբի բրոմացման արդյունքում տեղի է ունենում ցիկլացում՝ թիազոլային ցիկլի առաջացմամբ:
- 1,2,4-տրիազոլային օդակ պարունակող կարբոնաթթուների ածանցյալները հանդիսանում են լավ ելանյութեր՝ տրիազոլտրիազոլների, տրիազոլոքսադիազոլների, տրիազոլպիրազոլների և տրիազոլային օդակ պարունակող պեպտիդների սինթեզի համար:
- Ինչպես *in silico*, այնպես էլ *in vivo* մեթոդների կիրառմամբ ապացուցվել է, որ սինթեզված 1,2,4-տրիազոլային օդակ պարունակող որոշ ածանցյալներ օժտված են ցավազրկող, նեմատոդային, նեմատոցիդային և հակասնկային հատկություններով:

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԱՐՏԱՑՈՒՎԵԼ Է ՀԵՏԵՎՅԱԼ ՀՐԱՊԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐՈՒՄ

1. Кочикян Т. В., Самвелян М. А., Галстян А.С., Арутюнян В. С., Франгян В. Р., Кочикян А.Т., Никитина Л.Е., Конденсация 4,5-дизамещенных-1Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с метилакрилатом и акрилонитрилом. Химический журнал Армении, 2015, т. 68, № 1, с.153-158.
2. Кочикян Т. В., Галстян А.С., Самвелян М.А., Франгян В.Р., Синтез новых бис-1,2,4-триазолов, Химический журнал Армении, 2016, т. 69, № 1-2, с. 171-176.
3. Галстян А. С., Кочикян Т. В., Франгян В. Р. Синтез и характеристика новых бигетероциклических системтез и характеристика новых бигетероциклических систем, Химический журнал Армении, 2017, т. 70, № 1-2, с. 237-245.
4. Frangyan V.R. Study of hydrazinolysis of methyl-3-(4-allyl-3-substituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1h-1,2,4-triazol-1-yl)propanoates Proceedings of the YSU. Chemistry and Biology, 2018, vol. 52, № 2, p. 83-88

- Galstyan A.S., Ghochikyan T.V., Frangyan V.R., Tamazyan R.A., Ayyazyan A.G.. Synthesis of Novel Derivatives of 1,2,4-Triazoles. ChemistrySelect, 2018, vol.3, p.9981-9985. DOI: 10.1002/slct.201802243
- Galstyan A.S., Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Sarfraz M. Synthesis, Study of the Biological Activity of New 1,2,4-Triazole Derivatives and Characteristics of the Relationship of the Structure and Biological Activity in a Series of the Latter. ChemistrySelect, 2019, vol. 4, p.12386-12390. DOI:10.1002/slct.201902761
- Galstyan A. S., Ghochikyan T. V., Frangyan V. R., Sarfraz M., Jacob C.. Synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives and study of their antinematode activity, Proceedings of the YSU. Chemistry and Biology, 2019, vol. 53, № 3, p. 147-155
- Galstyan A.S., Grigoryan S.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Yeganyan T.H., Ayyazyan A.G., Ghochikyan T.V. On Features of Halocyclization of 4-Allyl-5-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thiones and Synthesis of New Derivatives of 1,2,3-Triazoles, ChemistrySelect 2022, vol. 7, e202201283. Doi:10.1002/slct.202201283

ФРАНГЯН ВАРДГЕС РУБИКОВИЧ

НОВЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

РЕЗЮМЕ

Диссертационная работа посвящена изучению свойств 4,5-дизамещенных-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов, синтезу новых производных N- и S-замещенных исходных триазолов, ранее не описанных в литературе. С целью функционализации 1,2,4-триазол-3-тионов последние введены во взаимодействие с электрофилами различного типа.

В частности, исследовано поведение 4,5-дизамещенных-,2,4-дигидро-3H-триазол-3-тионов в реакции присоединения по Михаэлю. Установлено, что реакция протекает в мягких условиях, в среде ацетонитрила, в присутствии 10 моль/% метилата натрия. В указанных условиях электрофил атакуется атомом азота в первом положении триазольного кольца с образованием 3-замещенных пропионатов или нитрилов соответствующих гетероциклозамещенных пропионовых кислот. Установлено также, что заместители в триазольном цикле не влияют на направление хода реакции.

В качестве нуклеофилов были применены также этилхлорацетат, метилхлорформиат и метил-3-бромпропионат. Данными ЯМР ¹H, ¹³C и РСА доказано, что в первых двух случаях образуются продукты нуклеофильной атаки атома серы, а в третьем случае образуется неразделяемая смесь двух продуктов. Вероятнее всего, в условиях реакции происходит дегидробромирование метил-3-бромпропионата, получается метилакрилат, который образует N-производное.

На основе триазолопропановых кислот разработан способ получения дипептидов нового строения, содержащих остатки природных и синтетических аминокислот.

Исследована реакция гидразинолиза сложных эфиров β -триазолопропановых кислот, установлено что гидразинолиз протекает гладко, без осложнений, однако при наличии ненасыщенных радикалов в триазольном кольце образуется смесь неразделяемых продуктов. В частности, в случае метиловых(этиловых) эфиров 3-замещенных-4-аллилпропановых кислот после гидразинолиза в смеси обнаружены как 4-аллил-1,2,4-триазол, так и продукт восстановления последних – 4-пропил-1,2,4-триазол. Разработаны условия проведения полного гидролиза и завершения восстановления кратной связи, также условия завершения гидразинолиза и сохранения аллильной группы.

На основе синтезированных гидразидов получены бигетероциклические соединения – триазолотриазолы, оксодиазолотриазолы и пиразолотриазолы. При получении первых двух систем реакции протекают гладко и конечные продукты получаются с высокими выходами. В отличие от них выходы пиразолотриазолов низкие. Причиной этого явления, по-видимому, является почти полное отсутствие сопряжения между атомом азота и карбонильным кислородом в пиразольном цикле. Под воздействием этанола протекает раскрытие пиразольного цикла с образованием исходного сложного эфира.

Для функционализации N,N-дизамещенных производных β -аланина исследована реакция бромирования N-аллилпроизводных сложных эфиров, нитрилов и соответствующих пропионовых кислот. Установлено, что в результате реакции образуются соединения в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C которых обнаружены сигналы, свидетельствующие о внутримолекулярной циклизации с образованием тиазольного цикла.

Таким образом при бромировании, даже тиоамид-иминотиоловое таутомерное состояние не мешает 5-экзоциклизации. Следовательно, образование тиазола термодинамически, и кинетически намного выгоднее чем образование дибромпроизводных.

Часть дипептидов исследована на кафедре фармакологии Ереванского государственного медицинского университета, а некоторые бигетероциклические соединения в Германии (университет Заарланда, кафедра биохимии, зав. кафедрой проф. Я.Клаус).

Для выявления биологических свойств дипептидов исследования проведены как *in silico*, так и *in vivo*. Молекулярный докинг соединений проведен как в активном центре (nAChR (PDB ID: 2WNC)), так и аллостерическом центре (PDB ID: 7EKT) с помощью программы GOLD 2020.2.0. Экспериментально доказано, что вновь сконструированные соединения малотоксичны и проявляют обезболивающую активность.

С целью изучения взаимного влияния функциональных групп на возможные биологические свойства был разработан способ получения 1,2,4-триазоло-1,2,4-триазолов, согласно которому два гетероцикла связаны с тиометиленовым ($-\text{S}-\text{CH}_2-$) мостиком, в отличие предыдущего строения, в котором триазольные циклы связаны метиленовыми группами ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Показано, что в первом случае изомерные соединения проявляют нематодную активность (иницирующие жизнедеятельность нематод на 3-5%), а во втором нематодную активность (ингибируют жизнедеятельность нематод на 30-40%). Исходя из данных исследований на эрготиеноне причиной такого поведения

является состояние атома серы в исследуемых молекулах: в одном случае атом серы полностью заблокирован ($-S-CH_2$), а во втором тионовая форма($=S$), которая обладает антиоксидантной активностью.

Изучена противогрибковая активность 1,2,4-триазоло-1,2,4-триазолов. Установлено, что указанные бигетероциклические соединения проявляют выраженную противогрибковую активность, если в молекуле имеется тиоловая форма атома серы.

FRANGYAN YARDGES RUBIK NEW TRANSFORMATIONS OF 4,5-DISUBSTITUTED-4*H*-1,2,4-TRIAZOLE-3- THIOLS

SUMMARY

The dissertation work is devoted to the study of the properties of 4,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols, the synthesis of new derivatives of N- and S-substituted initial triazoles, previously undescribed in the literature. In order to functionalize 1,2,4-triazole-3-thions, the reactions with various electrophiles were utilized.

In particular, the behavior of 4,5-disubstituted-,2,4-dihydro-3*H*-triazole-3-thions in the Michael addition reaction was investigated. The finding was that the reaction proceeds in mild conditions, using acetonitrile as the solvent, with 10 mol/% of sodium methylate. Under these conditions, the electrophile is attacked by a nitrogen atom in the first position of the triazole ring with the formation of 3-substituted propionates or nitriles of the corresponding heterocyclosubstituted propionic acids. At the same time, it was also shown that the substituents in the triazole cycle do not affect the direction of the reaction.

Ethyl chloroacetate, methyl chloroformate, and methyl-3-bromopropionate were used as nucleophiles. The data obtained from the NMR 1H , ^{13}C , and X-ray analysis showed that in the first two cases, the products of the nucleophilic attack of the sulfur atom are formed, and in the third case, an inseparable mixture of the two products is formed. Most likely, under the conditions mentioned above, dehydrobromination of methyl-3-bromopropionate occurs, and methylacrylate is formed, which forms an N-derivative.

Based on triazolopropanoic acids, a method for obtaining novel dipeptides containing natural and synthetic amino acid residues has been developed.

The reaction of hydrazinolysis of β -triazolopropanoic acid esters was investigated, and it was found that hydrazinolysis proceeds without complications; however, in the case of the presence of unsaturated radicals in the triazole ring, a mixture of inseparable products is formed. In particular, in the case of methyl (ethyl) esters of 3-substituted-4-allylpropanoic acids after hydrazinolysis, both 4-allyl-1,2,4-triazole and the reduction product of the 4-propyl-1,2,4-triazole were found in the mixture. Conditions for the complete hydrolysis and completion of the reduction of the multiple bonds, as well as conditions for the completion of hydrazinolysis and the preservation of the allyl group, have been developed.

Biheterocyclic compounds – triazolotriazoles, oxodiazolotriazoles, and pyrazolotriazoles - were synthesized based on obtained hydrazides. In the case of obtaining the first two systems, the reactions proceed without complications and with high yields. In contrast, the yields of pyrazolotriazoles are low. This phenomenon is caused by the nearly complete absence of contact between nitrogen and carbonyl oxygen atoms in the pyrazole cycle, which, when attacked with ethanol, opens the cycle with the formation of the initial ester.

The bromination reaction of N-allyl derivatives of esters, nitriles, and corresponding propionic acids was studied to functionalize N, N-disubstituted β -alanine derivatives. The ^1H and ^{13}C NMR spectra of obtained compounds showed findings corresponding to the intramolecular cyclization with the formation of a thiazole cycle.

Thus, even the thioamide-iminothiol tautomeric state during bromination does not interfere with 5-exocyclization. Consequently, thiazole formation is both thermodynamically and kinetically much more advantageous than the formation of dibromic derivatives.

Some dipeptides were studied at the Department of Pharmacology of Yerevan State Medical University, and some biheterocyclic compounds in Germany (Saarland University, Department of Biochemistry, Head of the Department Prof. Y. Klaus).

In silico and *in vivo* studies were conducted to identify the biological activity of dipeptides. Molecular docking of compounds was carried out both in the active site (nAChR (PDB ID: 2WNC)) and the allosteric site (PDB ID: 7EKT), using the GOLD 2020.2.0 software. It was experimentally proved that the synthesized novel compounds exhibit analgesic activity and have low toxicity.

A new method was developed to examine the dependence of the potential biological activity and the nature of the bridge, which connects two heterocycles, allowing the synthesis of 1,2,4-triazolo-1,2,4-triazoles linked with thiomethylene (-S-CH₂-) linker instead of methylene (-CH₂CH₂-) bridge. The study showed that isomers containing (-S-CH₂-) bridge demonstrate nematocidal activity by decreasing the viability of nematodes by 30-40% in contrast with isomers containing (-CH₂CH₂-) linker, which increase the viability of nematodes by 3-5%. The effect mentioned above can be explained by the fact that the sulfur atom, blocked in the thiomethylene bridge, cannot form additional interaction with a target in contrast to isomers containing thione (=S) groups, demonstrating antioxidant activity.

The same research center also investigated the antifungal activity of 1,2,4-triazolo-1,2,4-triazoles and found that these bi-heterocyclic compounds exhibit significant antifungal properties when the molecule contains a sulfur atom in the thiol form.

