

ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՂԱՐԻՖՑԱՆ ՅԱՆԱ ԱՐԹՈՒՐԻ

ՈՐՈՇ ԱԶԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ «ԿԱՆԱԶ ՍԻՆԹԵԶ» ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԿԱՆ  
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ 2026

---

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

КАРИБЯН ЯНА АРТУРОВНА

«ЗЕЛЕНый СИНТЕЗ» И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ  
НЕКОТОРЫХ АЗИНОВ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

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

ЕРЕВАН 2026

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ալեքսանդր Փայլակի Ենգոյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Գագիկ Հովհաննեսի Թորոսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Աշոտ Լիպարիտի Գյուլբուդադյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2026 թ. հունիսի 10-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2026թ. հունիսի 10-ին:

Մասնագիտական խորհրդի

գիտական քարտուղար, ք.գ.դ., պրոֆեսոր

Ն.Գ.Շոբոսյան

Тема диссертации диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии

**Научный руководитель**

доктор хим. наук, профессор

Александр Пайлакович Енгоян

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук, профессор

Гагик Оганесович Торосян

кандидат хим. наук

Апот Липаритович Гюльбудагян

**Ведущая организация:**

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 10-ого июля 2026 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ.

Автореферат разослан 10-ого июня 2026 г.

Ученый секретарь

специализированного совета, д.х.н., профессор

Н. Г.Обосян

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Одной из наиболее важных задач органической химии является разработка новых эффективных лекарственных препаратов и химических средств защиты растений на базе различных гетероциклов, в частности азинов (пиримидина, пиридазина и сим-триазина), многие из которых входят в состав природных соединений, участвующих в жизнедеятельности организмов. На базе азинов синтезирован целый ряд лекарств и пестицидов, которые нашли широкое применение в медицинской практике и сельском хозяйстве.

В составе природных соединений в наибольшей мере представлен пиримидин. Этот гетероцикл входит в состав пиримидиновых оснований – тимина, урацила и цитозина, являющихся компонентами нуклеотидов и нуклеиновых кислот, тимина (витамина В<sub>1</sub>), фолиевой кислоты (витамина В<sub>9</sub>). Конденсированные гетеросистемы – пурины, состоящие из пиримидинового и имидазольного ядер (аденин и гуанин), являются составной частью мононуклеотидов и нуклеиновых кислот РНК и ДНК.

Первый природный продукт, содержащий пиридазиновое кольцо (пиридазимин) был обнаружен только в 1971 году. В 1997 г был изолирован похожий на пиридазимин, пиридазоцидин, который продуцируется бактериями вида *Streptomyces violaceoniger*.

Производные исследуемых азинов нашли свое применение в промышленности. Они используются в качестве катионообменников, реакционноспособных азокрасителей и в качестве переносчика для получения иммобилизованных ферментов, взрывчатых веществ, получении органических светодиодов (OLED).

Изучение литературы показало, что производные пиримидина, пиридазина и сим-триазина обладают широким спектром биологических активностей, в частности противоопухолевой, антибактериальной, противовоспалительной, антитуберкулезной, противовирусной, антидиабетической, антигипертензивной, противосудорожной, антидепрессантной, противогрибковой, антималярийной, антиоксидантной. На базе этих азинов синтезирован и применяется большой ряд лекарственных препаратов и химических средств защиты растений, обладающих гербицидной, фунгицидной, инсектицидной, акарицидной, ротендицидной и др. Последние вошли в обиход в 1950-1970 годах и способствовали увеличению урожайности кукурузы, хлопка, сои, пшеницы, картофеля, помидоров и других культур. Исторические данные показали, что пестициды заменили или сократили использование ручной прополки и культивации для борьбы с сорняками и заболеваниями сельскохозяйственных культур, что привело к снижению затрат и увеличению урожайности. Благодаря своим свойствам биоразлагаемости, пестициды уменьшают эрозию почвы и минимизируют загрязнение озер, рек и водохранилищ. Вместе с тем при использовании пестицидов могут возникать два основных последствия их применения. Во-первых, у возбудителей болезней растений и вредных организмов со временем может вырабатываться резистентность по отношению к применяемым пестицидам, во-вторых, при нарушении рекомендаций норм и сроков применения пестицидов их остаточные количества могут накапливаться в почве, воде и воздухе и, как следствие, откладываться в пищевых продуктах. Эти две проблемы требуют постоянного пополнения арсенала химических средств защиты растений новыми, эффективными препаратами, отвечающими современным экологическим требованиям, по отношению к которым отмеченная резистентность еще не сформировалась.

С этой точки зрения разработка методов «зеленого синтеза» новых производных исследуемых азидов с применением экологически чистых и энергосберегающих методов активации молекул под действием микроволнового и ультразвукового облучения **является актуальной задачей** и может представлять практический интерес.

**Цель работы.** Разработка простых и доступных методов «зеленого синтеза» производных азидов (пиридазина, сим-триазина и пиримидина) под действием микроволнового и ультразвукового облучения, их сравнение с традиционными методами синтеза, исследование биологических свойств полученных соединений в плане их дальнейшего практического применения, а также *in silico* исследование синтезированных соединений для выявления их предполагаемой биологической активности.

#### **Научная новизна работы.**

Установлено, что при «зеленом синтезе» производных пиридазина, пиримидина и 1,3,5-триазина под действием микроволнового и ультразвукового облучения реакции протекают многократно быстрее, выходы продуктов, в основном, повышаются, а энергозатраты многократно понижаются, что подтверждает эффективность зеленых синтезов. Показано, что при применении однореакторного синтеза, преимущество МВ и УЗ активации молекул реагентов становятся более очевидными.

На основании спектральных данных установлено, что синтезированный тиоксопиридазин находится в тионной таутомерной форме, однако его алкилирование осуществляется по атому серы с образованием S-алкильных производных. В отличие от этого пиридазиновое кольцо в молекуле пиридазинилокситриазина находится в оксо-форме, однако реакции замещения протекают по циклическому атому азота пиридазинового кольца с образованием N-замещенных продуктов.

Обнаружен процесс внутреннего заторможенного вращения вокруг связи N-гетероцикл в молекулах всех синтезированных производных пиримидина и 1,3,5-триазина, содержащих циклический аминный или алкил(диалкил)аминный заместители, в результате которого по данным спектров ЯМР эти соединения существуют в виде смеси конформеров.

Впервые установлено, что при однореакторном синтезе 4,6-дизамещенных производных пиримидина из арил-(и гетероарил)альдегидов и кетонов наблюдается аномальная реакция конденсации при использовании исходных 2- и 4-пиридинилкарбальдегидов с образованием симметричного динного продукта, что обусловлено влиянием пиридинового фрагмента.

Показано, что многие из синтезированных соединений проявляют стимулирующее действие на рост растений.

#### **Практическое значение работы.**

Разработаны удобные, эффективные и энергосберегающие методы однореакторного синтеза производных пиридазина, 1,3,5-триазина и пиримидина, протекающие при МВ и УЗ активации молекул.

Установлено, что многие синтезированные соединения обладают стимулирующим действием на рост фасоли. В некоторых случаях при обработке семян растворами или суспензиями исследуемых препаратов их активность достигает 140% по сравнению с водными растворами. Последние отобраны для дальнейших полевых испытаний. Это свидетельствует о том, что целенаправленный поиск новых стимуляторов роста растений в рядах синтезированных соединений может представлять важный практический интерес.



Следует отметить, что в молекулах этих соединений (**3**) наблюдается внутреннее заторможенное вращение алкиламиногрупп вокруг связи N-гетероцикл, порядок которой увеличивается за счет взаимодействия р-электронной орбитали атома азота с π-электронной системой триазинового кольца.

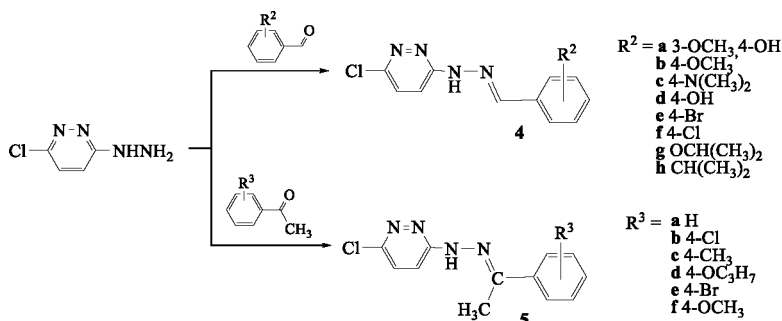


Таблица 1. Сравнение выходов, температур плавления продуктов и времен протекания реакций соединений **1** и **2-5** в случае традиционных и МВ методов синтеза

№	Традиционный метод*			МВ облучение*		
	Выход % (г.)	Т.пл (°C)	Время реакции (ч)/температура реакции (°C)	Выход % (г.)	Т.пл. (°C)	Время реакции (ч) / мощность облучения (Вт) / температура реакции (°C)
<b>1</b>	72 (3.38)	120	8/110	72 (3.38)	120	1.0/300/110
<b>2</b>	72 (0.26)	290	12/30	72 (0.26)	290	0.5/600/80
<b>3a</b>	83 (0.33)	230	7/80	83 (0.33)	229	0.5/600/80
<b>3b</b>	45 (0.17)	275	7/80	61 (0.23)	275	0.5/600/80
<b>3c</b>	92 (0.38)	246	8/80	93 (0.39)	245	0.5/600/80
<b>3d</b>	76 (0.32)	228	7/80	71 (0.3)	228	0.5/600/80
<b>4a</b>	63 (0.17)	223	12/30	65 (0.18)	224	1.0/300/30
<b>4b</b>	68 (0.18)	220	12/30	99 (0.26)	219	1.0/300/30
<b>4c</b>	89 (0.24)	253	12/30	86 (0.23)	253	1.0/300/30
<b>4d</b>	80 (0.2)	257	12/30	80 (0.2)	258	0.5/300/30
<b>4e</b>	73 (0.23)	285	5/80	92 (0.29)	285	0.5/600/80
<b>4f</b>	80 (0.21)	290	5/80	96 (0.26)	291	0.5/600/80
<b>4g</b>	56 (0.16)	200	5/80	69 (0.2)	198	0.5/600/80
<b>4h</b>	56 (0.15)	224	5/80	57 (0.26)	225	0.5/600/80
<b>5a</b>	75 (0.18)	173	6/80	92 (0.23)	173	0.5/600/80
<b>5b</b>	66 (0.19)	196	6/80	74 (0.21)	197	0.5/600/80
<b>5c</b>	80 (0.2)	164	3/80	85 (0.22)	163	0.5/600/80
<b>5d</b>	95 (0.29)	147	3/80	92 (0.28)	146	0.5/600/80
<b>5e</b>	81 (0.26)	210	4/80	90 (0.29)	210	0.5/600/80
<b>5f</b>	78 (0.22)	180	3/80	95 (0.26)	180	0.5/600/80

\*Учитывалось только время реакции, поскольку продукты обрабатывались с использованием одной и той же последовательности процедур.

С целью введения в молекулу второго азинового цикла – 1,3,5-триазина было осуществлено взаимодействие того же исходного 3-хлор-6-гидразинилпиридазина (1) с 4,6-дизамещенным 1,3,5-триазин-2-ил)окси)бензальдегидом, в результате которого получен ряд 2-(4-((2-(6-хлорпиридазин-3-ил)гидразано)метил)фенокси)-4,6-замещенных-1,3,5-триазинов (3).

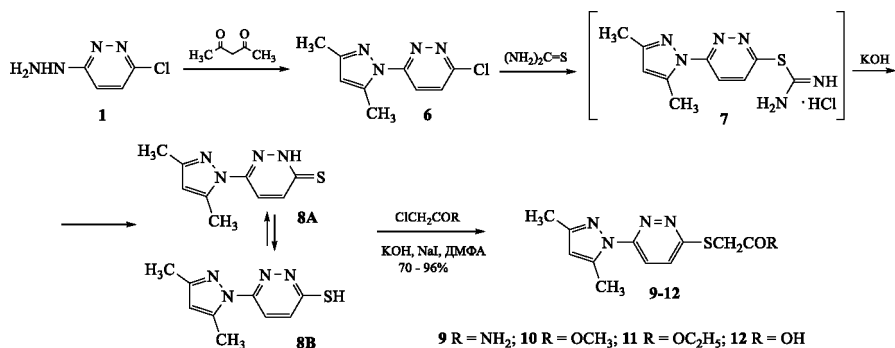
Осуществлены реакции исходного 3-хлор-6-гидразинилпиридазина (1) с различными арильными альдегидами и ацетофенонами с образованием соответствующих замещенных 3-(2-бензилиденгидразинил)-6-хлорпиридазинов (4) и 3-хлор-6-(2-(1-фенилэтилиден)гидразинил)пиридазинов (5).

В продолжение исследований осуществлены синтезы соединений с сочетанием в молекуле пиридазинового цикла и другого пяти- или шестичленного гетероцикла, в частности пиразола и 1,3,5-триазина.

В связи с этим следующей задачей диссертационной работы явился целенаправленный синтез пиразолипиридазинов, в частности, его 3-тиольного производного и соответствующих S-замещенных продуктов как традиционными методами синтеза, так и под воздействием ультразвукового (УЗ) облучения.

С этой целью сначала циклизацией 3-хлор-6-гидразинилпиридазина (1) под действием пентан-2,4-диона был синтезирован 3-хлор-6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазин (6). При взаимодействии последнего с тиомочевинной образуется промежуточная тиоурониевая соль (7), которая не выделялась из реакционной среды, а под действием гидроксида калия была переведена в целевую 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-тион (8). Реакцией алкилирования последнего хлоруксусной кислотой и ее амидами и эфирами были получены соответствующие S-замещенные продукты (9-12).

Соединение 8 может находиться в двух возможных таутомерных формах – тионной (А) и тиольной (В). В спектре ЯМР <sup>13</sup>С соединения 8 при 177.9 м.д. наблюдается сигнал, соответствующий атому углерода двойной связи С=S, что согласуется с его тионным таутомером 8а. В то же время в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С алкилированных продуктов этот сигнал исчезает и появляются поглощения, соответствующие протонам метиленовой группы S-алкильных заместителей. Это доказывает, что реакции алкилирования протекают по атому серы (8б) с образованием S-замещенных продуктов (9-12).



Аналогичные стадии синтеза были проведены под действием УЗ. Время реакции, температура и выходы продуктов реакции, полученных сонохимическим и

традиционными методами, приведены в таблице 2. Здесь же приведены данные, полученные ранее по синтезу тех же соединений под действием микроволнового облучения.

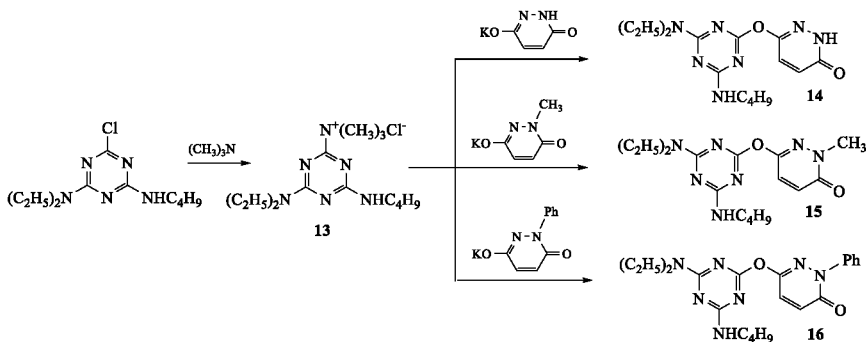
Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что применение экологически чистого синтеза с использованием УЗ и МВ облучения не только снижает энергозатраты в 20-80 раз при проведении экспериментов и, как следствие, негативное воздействие на окружающую среду, но и увеличивает выход конечных продуктов. Существующие крупногабаритные печи с использованием УЗ или МВ облучения позволяют эффективно синтезировать необходимые продукты в промышленных объемах.

Таблица 2. Сравнение времени протекания реакций, температуры, точки плавления и выхода продуктов реакции, полученных с помощью УЗ-, МВ облучения и традиционных методов

№	УЗ облучение			Традиционные методы				МВ облучение	
	Выход (%)	Т.пл. (°С)	Время реакции (мин)	Выход (%)	Т.пл. (°С)	Время реакции (час)	Температура реакции °С	Выход (%)	Время реакции (мин)
<b>6</b>	80	115-116	30	70	113-115	5	78-80	85	10
<b>8</b>	84	216-217	15	80	215-217	0.3	20-25	76	10
<b>9</b>	80	128-130	30	70	129-131	3	50-55	88	10
<b>10</b>	96	138-139	30	70	139-140	3	50-55	74	10
<b>11</b>	86	116-118	30	86	115-117	3	50-55	35	10
<b>12</b>	70	130-132	30	77	129-131	2	78-80	77	30

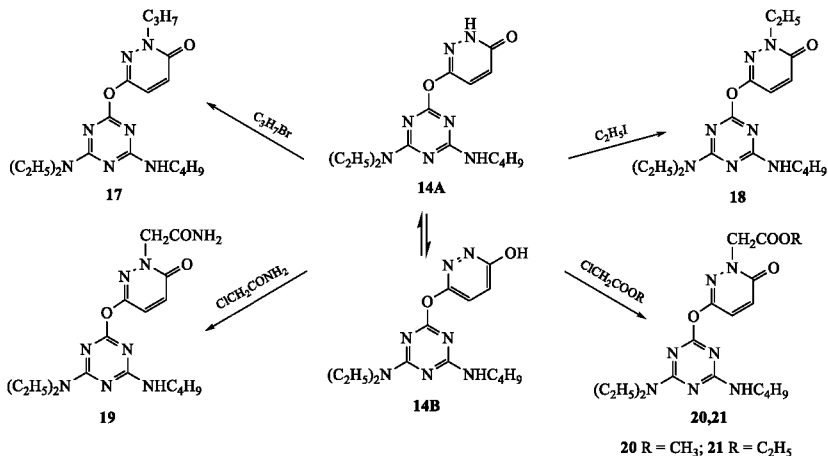
### Синтез производных 1,3,5-триазина

С целью синтеза соединений, молекулы которых помимо пиридазинового цикла содержат также триазинное кольцо, в качестве исходного вещества был выбран 2-бутиламино-4-диэтиламино-6-хлор-1,3,5-триазин. Задача заключалась в замещении атома хлора триазинового цикла на оксипиридазиновый фрагмент. При рассмотрении литературных данных по замещению атомов хлора в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазине было отмечено, что замещение атома хлора в 2,4-дизамещенном триазине протекает в довольно жестких условиях. По этой причине сначала реакцией исходного 2-бутиламино-4-диэтиламино-6-хлор-1,3,5-триазина с триэтиламином под действием УЗ облучения была синтезирована четвертичная аммониевая соль (**13**), в которой триметиламмониевая группа намного легче подвергается замещению. Далее были осуществлены реакции полученной четвертичной соли (**13**) с калиевыми солями 6-оксо-1,6-дигидропиридазина, 1-метил- и 1-фенил-6-оксо-1,6-дигидропиридазина, в результате которых были получены 6-((4-(бутиламин)-6-(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)пиридазин-3(2H)-он (**14**) и его соответствующие 2-N-метил (**15**) и 2-N-фенил (**16**) замещенные аналоги.



Соединения **15** и **16** могут быть получены также алкилированием 6-((4-(бутиламино)-6-(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)окси)пиридазин-3(2*H*)-она (**14**). Вместе с тем, последний может существовать в двух различных таутомерных формах, и, как следствие, реакции замещения могут протекать как по циклическому атому азота (**14A**), так и по атому водорода гидроксильной группы (**14B**).

Соединение **14** было подвергнуто алкилированию различными алкилгалогенидами. Все вышеприведенные реакции проводились при активации молекул реагентов методом УЗ облучения.



Выбор места алкилирования в молекуле был проведен на основании их ИК-спектров. В случае алкилпроизводных **17** и **18** в спектрах присутствует по одному поглощению при 1672 см<sup>-1</sup> (**17**) и 1666 см<sup>-1</sup> (**18**), которые соответствуют карбонильным группам С=О пиридазинового цикла, что согласуется с замещением у атома азота пиридазинового кольца (А). В ИК-спектрах соединений **19-21** помимо поглощения той же группы для каждого соединения наблюдаются также полосы поглощения, связанные с группами С=О амидного и эфирного заместителей, что также указывает на N-алкилирование (А). Строение алкилзамещенных продуктов **17-21** подтверждается

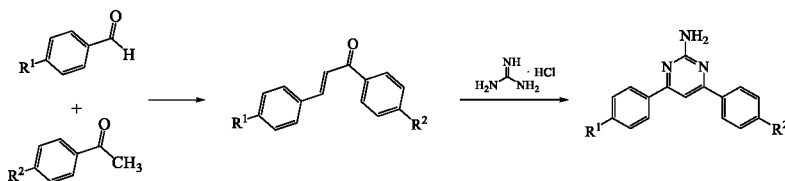
также спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , в которых химические сдвиги сигналов алкильных заместителей метиленовых групп согласуются с N-замещением.

Таблица 3. Характеристики соединений **14-21**, синтезированных под действием УЗ облучения

№	Выход (%/ г.)	Т.пл. (°С)	№	Выход (%/ г.)	Т.пл. (°С)
<b>14</b>	83 (5.5)	160-161	<b>18</b>	72 (6.28)	120-122
<b>15</b>	75 (5.2)	133-135	<b>19</b>	87 (6.79)	188-190
<b>16</b>	65 (5.32)	162-164	<b>20</b>	70 (5.67)	93-95
<b>17</b>	71 (5.33)	95-97	<b>21</b>	68 (5.7)	68-70

### Синтез производных пириимидина

Одним из относительно новых и интересных методов получения 4,6-дизамещенных производных 2-аминопириимидина является их синтез на базе халконов. Последние с высокими выходами образуются при взаимодействии ариальдегидов с замещенными ацетофенонами. При взаимодействии халконов с гуанидином образуется пириимидиновый цикл с аминогруппой во втором положении гетероцикла, что позволяет проводить ее дальнейшую функционализацию.



За последнее десятилетие для химических превращений все чаще стали использоваться методы одnoreакторного синтеза. Одnoreакторный синтез — это стратегия повышения эффективности химической реакции, при которой реагенты добавляются последовательно, по одному, без промежуточной обработки. Это очень желательно для химиков, поскольку устранение трудоемкого процесса разделения и очистки промежуточных продуктов может сэкономить время и ресурсы. Последовательный синтез в одном контейнере также называется телескопическим синтезом. Однако эти синтезы выполняются в обычных условиях, чаще всего при нагревании.

С целью разработки одnoreакторного метода синтеза 4,6-диарилпроизводных 2-аминопириимидина из халконов сначала этот подход был применен для синтеза большого более подробно исследованных пиразолилпроизводных, которые образуются при взаимодействии халконов с замещенными гидразинами. При этом использовались как традиционные методы синтеза, так и синтезы при МВ и УЗ облучения.

План синтеза был следующим:

1. синтез халконов традиционным методом и под воздействием микроволнового и УЗ облучения,

2. одnoreакторный традиционный, УЗ и МВ синтез производных пиразола.

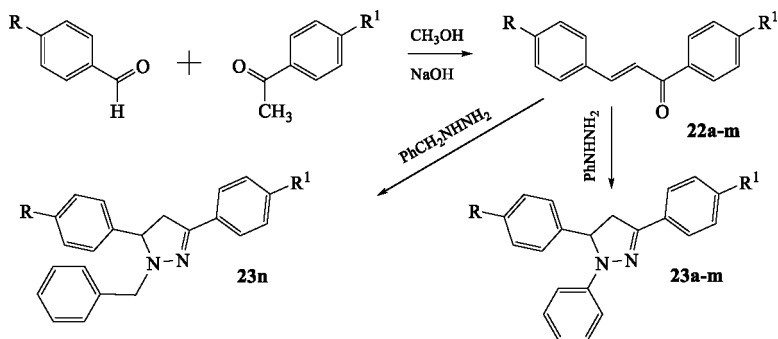
На первом этапе конденсацией Кляйзена–Шмидта между замещенными бензальдегидами и ацетофенонами были получены 13 халконов (**22a-m**), данные которых приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Сравнение физико-химических характеристик халконов **22a–m**, полученных традиционным методом и под воздействием МВ и УЗ-облучения

№	R	R <sup>1</sup>	Традиционный метод			МВ облучение*		УЗ облучение *	
			Выход (%/г.)	Т.пл. (°C)	Время реакции (ч)	Выход (%/г.)	Т.пл. (°C)	Выход (%/г.)	Т.пл. (°C)
<b>22a</b>	H	H	99 (0.2)	52	4.5	90 (0.19)	52	99 (0.2)	53
<b>22b</b>	Cl	H	95 (0.23)	112	4.5	95 (0.23)	111	80 (0.19)	112
<b>22c</b>	Cl	Cl	99 (0.27)	156	4.5	90 (0.25)	156	86 (0.24)	156
<b>22d</b>	Cl	Br	87 (0.28)	167	4.5	79 (0.25)	167	84 (0.27)	167
<b>22e</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	94 (0.24)	151	4.5	88 (0.23)	151	76 (0.19)	152
<b>22f</b>	N(Me) <sub>2</sub>	Br	92 (0.3)	140	4.5	41 (0.13)	140	54 (0.18)	140
<b>22g</b>	Br	Br	90 (0.33)	186	4.5	94 (0.34)	186	82 (0.3)	186
<b>22h</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83 (0.21)	100	4.5	76 (0.19)	100	72 (0.18)	100
<b>22i</b>	OCH <sub>3</sub>	Cl	83 (0.23)	121	4.5	93 (0.25)	120	84 (0.22)	121
<b>22j</b>	OCH <sub>3</sub>	Br	94 (0.3)	146	4.5	91 (0.29)	146	62 (0.2)	146
<b>22k</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	95 (0.26)	132	4.5	82 (0.22)	132	79 (0.21)	132
<b>22l</b>	Br	OCH <sub>3</sub>	97 (0.31)	154	4.5	87 (0.28)	154	96 (0.3)	154
<b>22m</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	93 (0.23)	103	4.5	95 (0.25)	103	96 (0.26)	103

\* Время реакции составляло 0.5 час.

Затем был осуществлен двухстадийный одnoreакторный синтез производных пиразола как традиционным методом, так и под воздействием МВ и УЗ облучения согласно приведенной схеме.



Некоторые из синтезированных соединений описаны в литературе. Новизна данного исследования заключалась в **одnoreакторном** синтезе пиразольных производных халконов как традиционным методом, так и под воздействием УЗ и МВ облучений, и сравнительном анализе результатов этих методов. Сравнительный анализ физико-химических характеристик этих соединений представлен в Таблицах 4 и 5 соответственно.

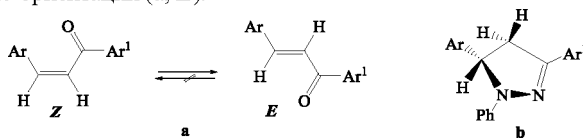
Таблица 5. Сравнение физико-химических характеристик производных пиразола **23a-n**, синтезированных традиционным и МВ методами с использованием одnoreакторной методологии

№	R	R <sup>1</sup>	Традиционный метод			МВ облучение*	
			Выход (% г)	Т.пл. (°С)	Время реакции (ч)	Выход (% г)	Т.пл. (°С)
<b>23a</b>	H	H	36 (0.1)	129	18	42 (0.12)	130
<b>23b</b>	Cl	H	41 (0.14)	130	18	50 (0.17)	130
<b>23c</b>	Cl	Cl	32 (0.12)	150	18	41 (0.15)	150
<b>23d</b>	Cl	Br	36 (0.15)	176	18	47 (0.19)	176
<b>23e</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	29 (0.1)	146	18	35 (0.12)	146
<b>23f</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	51 (0.21)	185	18	55 (0.23)	185
<b>23g</b>	Br	Br	42 (0.19)	185	18	34 (0.15)	185
<b>23h</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	26 (0.09)	146	18	45 (0.15)	146
<b>23i</b>	OCH <sub>3</sub>	Cl	30 (0.11)	160	18	40 (0.14)	161
<b>23j</b>	OCH <sub>3</sub>	Br	53 (0.22)	176	18	50 (0.2)	176
<b>23k</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	22 (0.08)	147	18	38 (0.14)	146
<b>23l</b>	Br	OCH <sub>3</sub>	27 (0.11)	143	18	31 (0.13)	143
<b>23m</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	46 (0.16)	134	18	51 (0.18)	135
<b>23n</b>	Br	OCH <sub>3</sub>	32 (0.13)	101	18	42 (0.18)	101

\* Время реакции составляет 2 часа (по 1 часу каждой стадии).

При одnoreакторном синтезе производных пиразола с использованием МВ облучения время реакции сократилось в девять раз по сравнению с традиционными методами, а выходы продуктов, в основном, увеличились (Таблица 5). Однако в экспериментах с УЗ-облучением выходы конечных продуктов были низкими, поэтому этот метод не рекомендуется для синтеза производных пиразола, а в Таблице 5 приведены только данные, полученные с использованием МВ излучения.

Как и ожидалось, халконы **22a-m** находились в стерически предпочтительной форме *E*. Об этом свидетельствует значение вицинальных константы спин-спинового взаимодействия между олефиновыми протонами: 15,4–15,7 Гц, что соответствует их взаимной транс-ориентации (а, *E*).



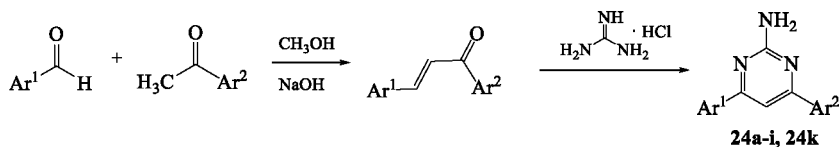
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H производных пиразола **23a-n**, помимо геминальной константы спин-спинового взаимодействия между протонами метиленовой группы (17,1–17,3 Гц), наблюдаются константы спин-спинового взаимодействия этих протонов с метиновым протоном, равным 12,2 и 6,9 Гц, которые соответствуют транс- и гом-ориентациям, что указывает на экваториальное расположение арильной группы (**b**).

На базе широко исследованных производных пиразола, полученных на базе халконов, в дальнейшем была разработана методика одnoreакторного синтеза аналогичных производных пиримидина с использованием ряда халконов. С этой целью были использованы как некоторые из синтезированных халконов, так и ряд других,

содержащих помимо арильных фрагментов, пяти- и шестичленные гетероциклы – тиофен и пиридин.

В литературе имеются противоречивые данные о протекании этой реакции. Так, согласно литературным данным препаративные синтезы, основанные на конденсации гуанидина с халконами и/или их гетероциклическими аналогами, как правило, приводят к дигидропиримидинам. Полученные на этой стадии 4,6-диарильные производные 2-амино-1,2-дигидропиримидина должны быть окислены для образования ароматического цикла. Этот процесс протекает в реакционной смеси за счет кислорода воздуха. Однако окисление интермедиатов протекает только при использовании реагентов в микроколичествах (1-10 ммоль), когда количество кислорода воздуха достаточно для этого процесса. В отличие от этого синтез больших количеств реагентов (нескольких сотен ммоль), как правило, проводят с использованием окислителя (пероксида водорода). Важную роль при этом играет очередность добавления реагентов, а также природа заместителей в арильных циклах халкона.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что в литературе имеются противоречивые данные о протекании реакции между халконами и гуанидином. По этой причине синтез 4,6-диарилпроизводных 2-аминопиримидина из халконов требует внимательного подхода и четкого доказательства структуры конечных продуктов.



**24a** Ar<sup>1</sup> = 4-Br-Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-Br-Ph

**24b** Ar<sup>1</sup> = 4-Br-Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-NH<sub>2</sub>-Ph

**24c** Ar<sup>1</sup> = 4-Br-Ph, Ar<sup>2</sup> = тиофен-2-ил

**24d** Ar<sup>1</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>-Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-Br-Ph

**24e** Ar<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-Cl-Ph

**24f** Ar<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>-Ph

**24g** Ar<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph, Ar<sup>2</sup> = тиофен-2-ил

**24h** Ar<sup>1</sup> = 4-Cl-Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-NH<sub>2</sub>-Ph

**24i** Ar<sup>1</sup> = пиридин-3-ил, Ar<sup>2</sup> = 4-Br-Ph

**24j** Ar<sup>1</sup> = пиридин-2-ил, Ar<sup>2</sup> = 4-Br-Ph

**24k** Ar<sup>1</sup> = пиридин-4-ил, Ar<sup>2</sup> = 4-Br-Ph

Традиционный синтез халконов обычно осуществляется в метаноле и с последующим добавлением 5% водного раствора NaOH. Последующий синтез производных пиримидинов осуществляется реакцией халконов с гуанидином в абсолютном этаноле. Для осуществления one-pot синтеза, под действием УЗ облучения, после первой стадии необходимо выпарить метанол и воду, а затем добавить абсолютный этанол и гуанидин. Чтобы не менять среду, после первой стадии реакции и выпаривания метанола и воды, вторая стадия получения производных пиримидина была проведена в абсолютном метаноле реакцией промежуточных халконов с гуанидином, ранее полученным путем нейтрализации гуанидин гидрохлорида с избытком гидроксида натрия в абсолютном метаноле. Избыток NaOH необходим для последующей циклизации с образованием пиримидинового цикла.

В таблице 6 перечислены выходы и точки плавления продуктов, а также время one-pot синтезов под действием УЗ облучения.

Оба этапа one-pot синтеза соединений **24a-h** протекали гладко со средними или высокими выходами конечных продуктов. В случае использования в качестве

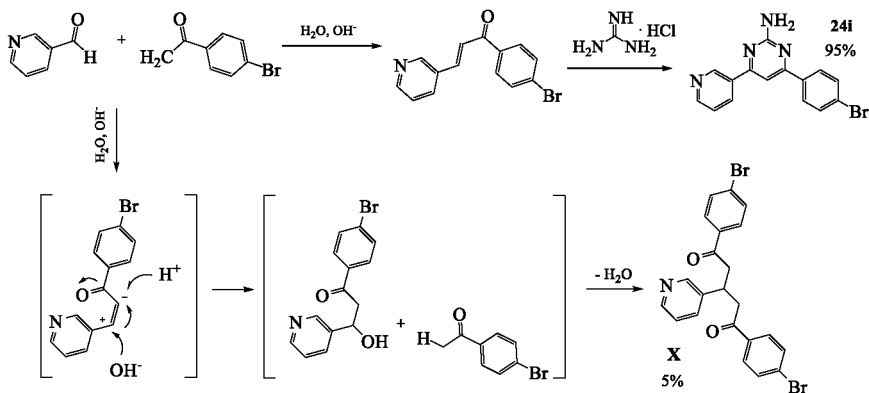
альдегидов 2-, 3- или 4-пиридинкарбальдегидов (**24i-k**) были выявлены определенные аномалии.

Таблица 6. Выходы, точки плавления продуктов и время one-pot синтеза под действием УЗ облучения.

№	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход (%)	Время one-pot синтеза (час) I стадия + выпаривание / II стадия	T <sub>пл.</sub> (°C)
<b>24a</b>	4-Br-Ph	4-Br-Ph	82	1.0 / 2	230
<b>24b</b>	4-Br-Ph	4-NH <sub>2</sub> -Ph	46	1.0 / 2	236
<b>24c</b>	4-Br-Ph	2-тиофен	79	1.0 / 2	193
<b>24d</b>	4-OCH <sub>3</sub> -Ph	4-Br-Ph	51	1.0 / 2	159
<b>24e</b>	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	87	1.0 / 2	210
<b>24f</b>	4-Cl-Ph	4-OCH <sub>3</sub> -Ph	48	1.0 / 2	255
<b>24j</b>	4-Cl-Ph	2-тиофен	53	1.0 / 2	147
<b>24h</b>	4-Cl-Ph	4-NH <sub>2</sub> -Ph	51	1.0 / 2	150
<b>24i</b>	Пиридин-3-ил	4-Br-Ph	46	1.0 / 2	215
<b>24j</b>	Пиридин-2-ил*	4-Br-Ph	–	–	–
<b>24k</b>	Пиридин-4-ил	4-Br-Ph	63	1.0 / 2	255

\*2-аминопроизводное пиридина не образуется

Так, на первой стадии реакции кетона с пиридин-3-карбальдегидом при комнатной температуре, помимо халкона (**24i**), образовался также второй продукт (5 %). Когда реакционная смесь нагревалась до 80 °С, количество этого побочного продукта увеличивалось. Анализ <sup>1</sup>H ЯМР спектра показал, что в его молекуле на одно кольцо пиридина приходится два бромфенильных фрагмента и присутствуют сигналы, соответствующие пятиспиновой системе CH<sub>2</sub>–CH–CH<sub>2</sub>. Эти спектральные данные согласуются с дионной структурой этого продукта X.



В случае пиридина-4-карбальдегида при нагревании, основным конечным продуктом был дион с аналогичной структурой. Однако, когда реакция была проведена

при комнатной температуре, количество образовавшегося промежуточного халкона составляло уже 15%. При реакции с гуанидином, этого количества было достаточно для получения соответствующего производного пиримидина **24k**, а дион, образовавшийся на первой стадии, был удален во время изоляции и очистки конечного продукта. Следует отметить, что в приведенных случаях при нагревании реакционной смеси до температуры кипения выходы халконов понижались.

Если же в качестве исходного альдегида использовался пиридин-2-карбальдегид, то, независимо от температуры, получался только дион и дальнейшее образование производного пиримидина было практически исключено.

Синтез халкона **24a** был осуществлен также с двойным избытком кетона. Однако в этом случае был получен только халкон, что указывает на то, что образование структуры диона связано с влиянием пиридинового фрагмента.

При двухэтапном синтезе 2-аминопиримидинов традиционными методами на реакцию суммарно затрачивалось 17–18 часов. Данные в таблице 6 показывают, что в случае ультразвуковой активации молекул общее время синтеза сокращается в 6 раз, а расчетные затраты электроэнергии понижаются в 28-30 раз, что указывает на эффективность этого подхода, который приводит к значительной экономии энергии и соответствует принципам «зеленой химии».

При проведении одnoreакторного синтеза с помощью микроволнового облучения, выход конечных продуктов был довольно низким (10–15%). По этой причине использование этого метода не было эффективным.

Синтезированные 2-аминопроизводные пиримидина могут быть функционализированы за счет аминной группы. Используя 4,6-бис(4-бромфенол)пиримидин-2-амин (**24a**) в качестве примера, были проведены реакции с уксусным ангидридом, бензоилхлоридом и тиоцианатом аммония, что привело к синтезу соответствующих N-замещенных продуктов **25**, **26**, а бромированием того же начального 2-аминопроизводного под действием бромосукцинимида в среде уксусной кислоты, получено бромпроизводное пиримидина (**27**).

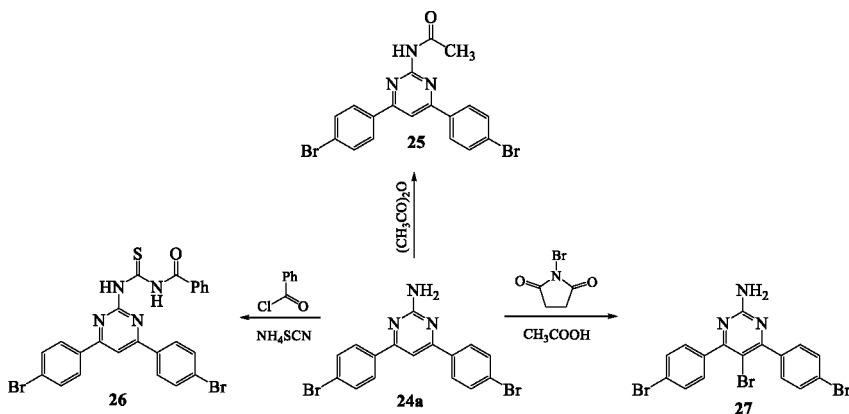


Таблица 7. Характеристики соединений 25-27

№	Выход	T <sub>пл.</sub>
25	61%	255 °С
26	60%	230 °С
27	63%	290 °С

### Результаты биологических исследований

Все синтезированные в диссертационной работе соединения были подвергнуты лабораторным вегетационным испытаниям с целью определения их гербицидных, фунгицидных и рострегулирующих свойств. Опыты проводились на семенах и проростках фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris*). Изучено влияние водных суспензий или растворов соединений в концентрациях 50 и 25 мг/л на жизнеспособность семян, прорастание и рост проростков. Эти данные сравнивались с эффектами чистых водных растворов.

Некоторые из замещенных 3-(2-арилденгидразинил)-6-хлорпиридазинов (**2a, 3a, 3b, 4e, 4f, 4g, 4h, 5a, 5c, 5d, 5e**) проявили высокую ростостимулирующую активность (до 139%) как в концентрации 25, так и в 50 мг/л.

Пиразолилпиридазин-3-тион и его производные (**8-12**) проявили достаточно низкую ростостимулирующую активность. Аналогичную низкую активность наблюдали у производных 6-(4-(бутиламино)-6-(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)оксипиридазина (**14-21**).

Производные халконов и пиразолов (**22c, 23a, 23b, 23g, 23j, 23k, 23m**) показали высокую ростостимулирующую активность в концентрации 25 мг/л, а соединения **22c, 23j, 23k, 23m** показали высокую активность и в концентрации 50 мг/л.

Некоторые из производных пиримидина (**24f, 24i, 27**) проявили высокую ростостимулирующую активность только в концентрации 50 мг/л, некоторые (**24g, 26**) только в 25 мг/л и только **25** при двух концентрациях.

### *In silico* исследование синтезированных соединений

Для *in silico* исследований использовались программы SwissADME и ADMETLab v.2 online, PASSonline.

Исследование физико-химических и фармакокинетических данных показало, что большинство соединений (**2-24**) полностью соответствовали «правилу пяти» Липинского. Все соединения проходили через желудочно-кишечный тракт. Но только соединения **4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 5, 23, 24a, 24d, 24e, 24f, 24i, 24k, 25, 27** проходили через гематоэнцефалический барьер. Исследование токсичности соединений указывают на возможно высокую токсичность для соединений **2-5**, среднего токсичность - для соединений **8-12, 14-21, 23-27**. Для большинства соединений возможными являются противораковая, противосудорожная и противодиабетическая активность.

### Исследование цитотоксичности и антибактериальной активности соединений 8, 12, 15, 18, 4b, 5c, 24a, 24i

Для экспериментальной оценки физиологической активности некоторых синтезированных соединений, по два соединения из четырех различных рядов (**8, 12; 15, 18; 4b, 5c и 24a, 24i**) были подвергнуты исследованию их цитотоксичности и антибактериальной активности.

Для данного теста использовались растворы веществ в 96% этаноле, в концентрациях 1 мг/мл и 5 мг/мл. Из всех исследуемых веществ только **24a** проявил цитотоксичность при концентрации 1 мг/мл. Вещество **12** проявило цитотоксичную активность только при концентрации 5 мг/мл, соединение **8** в концентрации 1 мг/мл, а также **15, 18, 5c** в обеих концентрациях способствуют набуханию эритроцитов, из-за чего оптическая плотность повышается. В таком случае попадание соединений в организм может привести к закупорке сосудов. Образец **4b** не проявил никаких цитотоксичных свойств.

#### **Анализ антибактериальной активности соединений 8, 12, 15, 18, 4b, 5c, 24a, 24i**

Для данного анализа использовались бактерии *E. coli* K-12 и *S. aureus* МДС5233. Образцы **8, 12, 24i** показали некоторую антибактериальную активность как в отношении грамположительных (5-11 мм), так и грамотрицательных бактерий (3.3-10 мм), соединения **15** и **18** влияли только на грамположительные бактерии (2-8.5 мм), а образцы **4b, 5c, 24a** не проявили никаких бактерицидных свойств.

### **ВЫВОДЫ**

1. Установлена эффективность «зеленого синтеза» производных пиридазина, пиримидина и 1,3,5-триазина под действием МВ и УЗ облучения. При этом выходы продуктов, в основном, повышаются, реакции протекают многократно быстрее (в 6-12 раз), что приводит к значительной экономии энергозатрат (в 3-100 раз). Эти преимущества становятся более очевидными при применении методики одnoreакторного синтеза целевых продуктов.

2. Доказано, что 6-пиразолилпиридазин-3-тион находится в тионной таутомерной форме, однако алкилирование осуществляется по атому серы с образованием S-алкильных производных. В отличие от этого несмотря на то, что пиридазиновое кольцо в молекуле пиридазинилокситриамина находится в оксо-форме, реакции замещения протекают по циклическому атому азота пиридазинового кольца с образованием N-замещенных продуктов.

3. Выявлено, что в молекулах всех синтезированных производных 1,3,5-триамина, содержащих циклический аминный или алкил(диалкил)аминный заместители, вследствие взаимодействия неподеленной электронной пары атома азота с  $\pi$ -электронной системой гетероцикла имеет место процесс внутреннего заторможенного вращения вокруг связи N-гетероцикл, в результате чего эти соединения существуют в виде смеси конформеров.

4. Установлено, что при одnoreакторном синтезе 4,6-дизамещенных производных пиримидина на базе халконов, получаемых из арил-(и гетероарил)альдегидов и кетонов, наблюдается аномальная реакция конденсации при использовании орто- и пара-пиридинилкарбальдегидов. При этом образуется продукт симметричного дионного строения, что обусловлено влиянием пиридинового фрагмента.

5. Показано, что многие из синтезированных соединений проявляют стимулирующее действие на рост растений. Наивысшую активность проявили гидразоновые производные пиридазинового ряда, а также 4,6-замещенные 2-аминопиримидины. Этот факт указывает на практическую перспективность этих соединений в плане поиска новых ростостимуляторов.

6. При проведении *in silico* анализов установлено, что все синтезированные соединения проходят через ЖКТ, из них 35 – через ГЭБ. Сравнение структур полученных соединений с применяемыми лекарственными препаратами показало, что

первые могут проявлять противораковую, противодиабетическую активность и воздействовать на ЦНС.

На основании данных *in vitro* исследований установлена высокая цитотоксическая активность двух из синтезированных веществ и некоторая антибактериальная активность пяти соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. Gomktsyan T., Khachatryan A., Avakyan D., Hunanyan L., Shainova R., Karapetyan A., Ghazaryan E., Vorskanyan A., Dovlatyan M., Gharibyan Y., Yengoyan A., Pivazyan V. Ultrasound-assisted green synthesis and *in silico* study of 6-(4-(butylamino)-6-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy pyridazine derivatives. Ultrasound-assisted green synthesis and *in silico* study of 6-(4-(butylamino)-6-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy pyridazine derivatives. *Green Processing and Synthesis*. 2023, 12, Article ID 20230088 doi: 10.1515/gps-2023-0088
2. Gomktsyan T. A., Karapetyan A. V., Khachatryan A. A., Avakyan D. D., Hunanyan L. S., Vorskanyan A. S., Gharibyan Y. A., Gharibyan T. K., Harutyunyan S. V., Dovlatyan M. V., Yengoyan A. P., Ghazaryan E. A. Sonochemical green synthesis and *in silico* study of pyrazolylpyridazine-3-thione derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2024, 94 (5), pp. 1047–1054. doi: 10.1134/S1070363224050050
3. Ghazaryan E., Karapetyan A., Gharibyan Y., Gharibyan T., Vorskanyan A., Harutyunyan S., Dovlatyan M., Yengoyan A., Gomktsyan T. One-pot green synthesis, biological evaluation, and *in silico* study of pyrazole derivatives obtained from chalcones. *Green Processing and Synthesis*. 2024, 13, Article ID 20240105. doi: 10.1515/gps-2024-0105
4. Карибян Я. Зеленый синтез производных пиримидина на базе халконов и предварительная оценка их биологических свойств. *Вестник РАН: Физико-математические и естественные науки*. 2024, 2, pp. 38-46. doi: 10.24412/1829-0450-fm-2024-2-38-46
5. Ghazaryan E. A., Gomktsyan T. A., Karapetyan A. V., Gharibyan Y. A., Gharibyan T. K., Harutyunyan S. V., Dovlatyan M. V., Hunanyan S. A., Markosian A. O., Yengoyan A. P., Vorskanyan A. S. Microwave-assisted green synthesis, *in silico* study, and plant growth stimulant activity of novel 3-(2-arylidenehydrazinyl)-6-chloropyridazines. *Russian Journal of General Chemistry*. 2025, 95 (3), pp. 704–714. doi: 10.1134/S1070363224613395

**ՂԱՐԻՔՅԱՆ ՑԱՆԱ ԱՐԹՈՒՐԻ**  
**ՈՐՈՇ ԱԶԻՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ «ԿԱՆԱԶ ՍԻՆԹԵԶ» ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ**  
**ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**  
**ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ**

Օրգանական քիմիայի ամենակարևոր խնդիրներից է տարբեր հետերոցիկլերի, մասնավորապես ազինների (պիրիդազին, սիւ-տրիազին և պիրիմիդին) հենքի վրա նոր, արդյունավետ դեղապատրաստուկների և բույսերի պաշտպանությունում կիրառվող պատրաստուկների ստացման եղանակների մշակումը: Այդ նյութերից շատերը կենդանի օրգանիզմների կենսական գործընթացներում ներգրավված բնական միացությունների կառուցահատվածներ են: Վերջին երեք տասնամյակների ընթացքում էական ուշադրություն է դարձվել միկրոալիքային (ՄԱ) և ուլտրաձայնային (ՈՒՉ) ճառագայթման ազդեցությամբ օրգանական միացությունների «կանաչ քիմիայի» սկզբունքներով իրականացվող սինթեզին:

Ներկայացված ատենախոսության նպատակն է մշակել ազինի ածանցյալների «կանաչ սինթեզի» պարզ և մատչելի մեթոդներ ՄԱ և ՈՒՉ ճառագայթման ազդեցությամբ, համեմատել դրանք սինթեզի ավանդական եղանակների հետ, ուսումնասիրել ստացված միացությունների կենսաբանական հատկությունները հետագա գործնական կիրառման համատեքստում և իրականացնել միացությունների *in silico* և *in vitro* ուսումնասիրություններ:

Որպես սկզբնական օգտագործվել է 3,6-դիքլորպիրիդազինը, որը փոխազդելով հիդրազինի հետ առաջացրել է 3-քլոր-6-հիդրազինիլպիրիդազին: Վերջինիս ռեակցիան 4-հիդրօքսիբենզալդեհիդի և 3,6-դիքլորպիրիդազինի փոխազդեցության արդյունքում ստացված 6-քլոր-4-(պիրիդազին-3-իլօքսի)բենզալդեհիդի հետ հանգեցրել է համապատասխան 3-քլոր-6-(4-((2-(6-քլորպիրիդազին-3-իլ)հիդրազոն)մեթիլ)ֆենօքսի) պիրիդազինի առաջացմանը: Երկրորդ ազինային օղակը՝ 1,3,5-տրիազինը, մոլեկուլի մեջ ներմուծելու համար 3-քլոր-6-հիդրազինիլպիրիդազինը փոխազդեցության մեջ է դրվել 4,6-երկտեղակալված 1,3,5-տրիազին-2-իլօքսի)բենզալդեհիդի հետ, որի արդյունքում գոյացել է 2-(4-((2-(6-քլորպիրիդազին-3-իլ)հիդրազոն)մեթիլ)ֆեն-օքսի)-4,6-տեղակալված-1,3,5-տրիազինների շարք: Ելային 3-քլոր-6-հիդրազինիլ-պիրիդազինը փոխազդելով տարբեր արիլալդեհիդների և ացետոֆենոնների հետ, առաջացրել է համապատասխան տեղակալված 3-(2-բենզիլդենհիդրազինիլ)-6-քլոր- և 3-քլոր-6-(2-(1-ֆենիլէթիլդենհիդրազինիլ)պիրիդազիններ: Սինթեզները կատարվել են ինչպես ավանդական մեթոդներով, այնպես էլ ՄԱ ազդեցությամբ:

Հետագա հետազոտություններն ուղղորդվել են պիրիդազինային օղակի և մեկ այլ հինգ կամ վեց անդամանի հետերոցիկլի համադրությամբ միացությունների նպատակային սինթեզն ավանդական և սոնոքիմիական եղանակներով իրականացման ճանապարհով: Այս նպատակով 3-քլոր-6-հիդրազինիլպիրիդազինի և պենտան-2,4-դիոնի ցիկլմամբ սինթեզվել է 3-քլոր-6-(3,5-դիմեթիլ-1*H*-պիրազոլ-1-իլ)պիրիդազին: Վերջինիս և թիումիզոլային փոխազդեցության արդյունքում առաջացել է միջանկյալ թիումինիումային աղ,

որը կալիումի հիդրօքսիդի ազդեցությամբ վերածվել է նպատակային 6-(3,5-դիմեթիլ-1*H*-պիրազոլ-1-իլ)պիրիդազին-3(2*H*)-թիոնի: Այդ նյութի ակտիվումը տեղի է ունեցել ծծմբի ատոմի մոտ համապատասխան S-տեղակալված արգասիքների առաջացմամբ:

2-Բուրջիլամինո-4-դիէթիլամինո-6-քլոր-1,3,5-տրիազինի և տրիէթիլամինի ՈւՋ ճառագայթման ազդեցությամբ փոխազդեցության արդյունքում առաջանում է չորրորդային ամոնիումային աղ: Վերջինս փոխազդելով 6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդազինի, 1-մեթիլ- և 1-ֆենիլ-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդազինի կալիումական աղերի հետ, առաջացնում է 6-((4-(բուրջիլամին)-6-(դիէթիլամինո)-1,3,5-տրիազին-2-իլ)օքսի)պիրիդազին-3(2*H*)-ոն և դրա համապատասխան 2-N-մեթիլ- և 2-N-ֆենիլ-տեղակալված նմանակները, որոնք կարելի է ստանալ նաև 6-((4-(բուրջիլամին)-6-(դիէթիլամինո)-1,3,5-տրիազին-2-իլ)օքսի)պիրիդազին-3(2*H*)-ոնի ակտիվմամբ:

4,6-Երկտեղակալված 2-ամինոպիրիմիդինի ածանցյալներ ստանալու համեմատաբար նոր և հետաքրքիր մեթոդներից է դրանց սինթեզը խալկոնների հենքի վրա: Վերջիններս բարձր ելքերով առաջանում են արիլալոէնիդների և տեղակալված ացետոֆենոնների փոխազդեցության արդյունքում: Խալկոնների և գուանիդինի փոխազդեցության հետևանքով ստացվում է երկրորդ դիրքում ամինային խմբով տեղակալված պիրիմիդինային օղակ, ինչը հնարավորություն է տալիս կատարել դրա հետագա ֆունկցիոնալացումը: Իրականացվել է 4,6-երկտեղակալված 2-ամինոպիրիմիդինների one pot սինթեզ օգտագործելով ինչպես ավանդական մեթոդը, այնպես էլ ՈւՋ ճառագայթումը: Արիլալոէնիդներն որպես ելանյութեր օգտագործելիս ստացվել են միայն նպատակային 2-ամինոպիրիմիդիններ: Սակայն, պիրիդին-3- և պիրիդին-4-ի կարբալոէնիդների դեպքում, առաջանում է նաև 1,5-բիս(արիլ)-3-(պիրիդին-3- կամ 4-իլ)պենտան-1,5-դիոն: Պիրիդին-2-կարբալոէնիդ կիրառելիս, գոյանում է միայն դիոնային արգասիք:

Մինթեզված միացությունների լաբորատոր-վեզետացիոն փորձարկումների արդյունքում պարզվել է, որ որոշ նյութեր (հիմնականում պիրիդազինի հիդրազոնների և պիրիմիդինների շարքից) ցուցաբերել աճախթանիչ ազդեցություն:

*In silico* ուսումնասիրությունների համար օգտագործվել են SwissADME և ADMETlab v.2 online, ինչպես նաև PASSonline ծրագրերը: Որոշվել է միացությունների թափանցելիությունը ստամոքս-աղիքային տրակտի և արյուն-ուղեղային պատնեշի միջով: Միացությունների մեծ մասը ցուցաբերել է հնարավոր հակաքաղցկեղային, հակացնցումային կամ հակադիաբետիկ ակտիվություն: *In vitro* ուսումնասիրությունները ներառել են BCA և հակաբակտերիալ անալիզ, որոշ նյութեր ցուցաբերել են բարձր ցիտոտոքսիկ և որոշակի հակամանրէային ակտիվություն:

**YANA ARTUR GHARIBYAN**  
**"GREEN SYNTHESIS" AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME**  
**AZINES DERIVATIVES**

**SUMMARY**

One of the most important tasks in organic chemistry is the development of new effective pharmaceuticals and plant protection agents based on various heterocycles, particularly azines (pyridazine, *sym*-triazine, and pyrimidine). Several of these compounds are found in natural products involved in vital biological processes. Over the past three decades, the synthesis of organic compounds under microwave (MW) and ultrasound (US) irradiation has attracted significant attention due to its compliance with the principles of "green chemistry".

The aim of this thesis was to develop simple and accessible methods for the "green synthesis" of azine derivatives under MW and US irradiation, to compare them with conventional synthesis methods, and to investigate the biological, *in silico* and *in vitro* properties of the obtained compounds in the context of their potential practical application.

The starting compound was 3,6-dichloropyridazine, which in reaction with hydrazine formed 3-chloro-6-hydrazinylpyridazine. Obtained pyridazine with 4-hydroxybenzaldehyde and 6-chloro-4-((2-(6-chloropyridazin-3-yl)hydrazono)methyl)phenoxy)pyridazine derivatives. In order to enter a second azine ring, 1,3,5-triazine moiety, into the molecule, 3-chloro-6-hydrazinylpyridazine was reacted with 4,6-disubstituted 1,3,5-triazin-2-yl)oxy)benzaldehyde, yielding the corresponding 2-(4-((2-(6-chloropyridazin-3-yl)hydrazono)methyl)phenoxy)-4,6-substituted-1,3,5-triazines. The reaction of same 3-chloro-6-hydrazinylpyridazine with arylaldehydes and acetophenones yielding the corresponding substituted 3-(2-benzylidenehydrazinyl)-6-chloropyridazines and 3-chloro-6-(2-(1-phenylethylidene)-hydrazinyl)pyridazines.

All syntheses were carried out using MW and US irradiation and were compared with conventional synthetic methods. Further studies were focused on the synthesis of compounds containing a pyridazine ring combined with another five- or six-membered heterocycle using both traditional and sonochemical methods. 3-Chloro-6-hydrazinylpyridazine was cyclized with pentan-2,4-dione to obtain 3-chloro-6-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridazine. Its reaction with thiourea led to the formation of an intermediate thiuronium salt, which, under the influence of potassium hydroxide, converted into 6-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridazine-3(2*H*)-thione. Alkylation of this compound proceeded via the sulfur atom, affording the corresponding S-substituted derivatives.

The interaction of 2-butylamino-4-diethylamino-6-chloro-1,3,5-triazine with triethylamine under US irradiation resulted in the formation of a quaternary ammonium salt. The obtained salt reacted with the potassium salts of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine and its N-substituted derivatives produced 6-((4-(butylamino)-6-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)pyridazin-3(2*H*)-one and its corresponding N-substituted analogues, which can also be obtained by alkylation of 6-((4-(butylamino)-6-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)pyridazin-3(2*H*)-one.

A new and interesting method for the synthesis of 4,6-disubstituted 2-aminopyrimidine derivatives is based on chalcones obtained in high yields by the reaction of arylaldehydes with substituted acetophenones. The reaction of chalcones with guanidine affords pyrimidine derivatives bearing an amino group at the second position of the heterocycle, which enables their further functionalization. A one-pot synthesis of 4,6-disubstituted 2-aminopyrimidines

using both conventional and ultrasonic irradiation methods. When aryl aldehydes were used as starting material, only the target chalcones were formed. However, in the case of pyridine-3- and pyridin-4-yl carbaldehydes, in addition chalcone, 1,5-bis(aryl)-3-(pyridin-3- or 4-yl)pentane-1,5-dione was also formed. When pyridine-2-carbaldehyde was used, the only product formed was dione.

Laboratory-vegetation screening demonstrated that several synthesized compounds (mainly pyridazine hydrazones and pyrimidine derivatives) possess plant growth-stimulating properties.

For *in silico* studies were used SwissADME, ADMETlab v.2 online and PASSonline programs. These studies showed the ability of the compounds to penetrate the gastrointestinal tract and the blood-brain barrier. Moreover, most of compounds exhibited potential anticancer, anticonvulsant and antidiabetic activity. *In vitro* studies, including the BCA test and antibacterial analysis, revealed that several compounds exhibited high cytotoxic and moderate antimicrobial activity.

