

*На правах рукописи*



**АМИРХАНИЯН АРТЕМ АШОТОВИЧ**

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ ГАММА-  
БРОМАЦЕТОАЦЕТАНИЛИДА**

1.4.3. Органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Краснодар — 2026

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет»

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Научный руководитель:</b>  | <b>Доценко Виктор Викторович</b><br>доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар)                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Официальные оппоненты:</b> | <b>Дяченко Иван Владимирович</b><br>доктор химических наук, доцент, проректор по научно-исследовательской работе, профессор кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Луганский государственный педагогический университет» (г. Луганск)<br><br><b>Арутюнов Николай Аразович</b><br>кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (г. Ставрополь) |
| <b>Ведущая организация:</b>   | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» (г. Санкт-Петербург)                                                                                                                                                                                                                            |

Защита состоится «8» декабря 2026 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при Северо-Кавказском федеральном университете по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1; и на сайте: <https://ncfu.ru/upload/medialibrary/1ce/vl0f9uuw4g0za1jvoyaxdncs3as7xcde/Dissertatsiya-Amirkhanyan-A.A.pdf>

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ: <https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/36538/>

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.398.05  
кандидат химических наук



Александрова Е. В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.**

Химия серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений относится к одной из динамично развивающихся областей органической химии. Большое разнообразие S,N-гетероциклов и их во многом уникальные свойства открывают широкие возможности для практического использования таких соединений в фармакологии, агрохимии, фотовольтаике и др. Так, например, различные производные тиено[2,3-b]пиридина и тиазола обнаруживают высокий потенциал биологической активности в качестве противоопухолевых и антибактериальных агентов, средств химической защиты растений, перспективных средств для терапии болезни Альцгеймера и др. В качестве строительного блока для получения разнообразных гетероциклических систем часто используют  $\beta$ -кетоамиды.

Тем не менее, доступные прямым галогенированием ацетоацетамидов  $\gamma$ -галоген- $\beta$ -кетоамиды, несмотря на очевидный синтетический потенциал, пока не снискали широкую популярность в качестве реагентов для тонкого органического синтеза. Ранее нашей исследовательской группой был предложен ряд способов получения разнообразных S,N-гетероциклов с использованием как  $\beta$ -кетоамидов, так и галогенкетонов. Многие из полученных соединений обнаруживают практически полезные свойства и могут быть использованы как средства для терапии/лечения широкого круга заболеваний, а также в качестве флуоресцентных меток и средств химической защиты растений. Последнее особенно актуально для регионов юга России с доминирующим агропромышленным сектором.

Комбинация функциональных фрагментов  $\beta$ -кетоамида и  $\alpha$ -галогенкетона в пределах одной молекулы представляется многообещающей как в контексте перспектив дальнейшей функционализации, так и с практической точки зрения – для получения новых соединений с полезными свойствами. Таким образом, разработка методов получения новых соединений на основе  $\gamma$ -галоген- $\beta$ -кетоамидов, и в частности,  $\gamma$ -бромацетоацетанилида, видится актуальной задачей.

### **Цель и задачи диссертационной работы.**

**Целью** данного исследования является разработка новых методов синтеза S,N-гетероциклических продуктов на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида и исследование их биологической активности.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Исследовать взаимодействие  $\gamma$ -бромацетоацетанилида с рядом гетероциклических S-нуклеофилов, в частности – с 3-цианопиридин-2(1H)-тионами и –тиолатами.
- 2) Исследовать взаимодействие  $\gamma$ -бромацетоацетанилида с различными тиоамидами и тиосемикарбазонами, изучить свойства и строения полученных продуктов ряда тиазола.
- 3) Осуществить синтез  $\gamma$ -тиоцианатоацетанилида и исследовать его свойства.
- 4) Провести оценку биологической активности полученных соединений.

### **Объекты и предмет исследования.**

**Объект исследования** —  $\gamma$ -галоген- $\beta$ -кетоамиды, на примере  $\gamma$ -бромацетоацетанилида.

**Предмет исследования** — реакции гетероциклизации на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида.

**Методология и методы исследования.** Для проведения исследований были использованы классические методы и приемы органического синтеза. Условия реализуемых

превращений оптимизировались. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы хроматографии и кристаллизация. Структуру и чистоту полученных соединений устанавливали с помощью комплекса физико-химических методов:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, ИК-спектрофотометрии и рентгеноструктурного анализа, элементного анализа. Квантовохимические расчеты, прогнозирование данных биологической активности и эксперименты по установлению биологической активности полученных соединений проводилось в соответствии с известными стандартными и апробированными методами и протоколами.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы** заключается в следующем:

- Разработан способ получения и синтезированы новые  $\beta$ -кетоамиды ряда никотинонитрила, тиено[2,3-*b*]пиридина, а также производные тиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридина и тиазола на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида.

- Изучена реакционная способность  $\gamma$ -тиоцианатоацетоацетанилида. Показано, что, вопреки литературным данным, продукты азосочетания имеют строение (Z)-2-[2-арилгидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамида.

- Изучена биологическая активность некоторых полученных соединений в качестве антидота по отношению к гербициду 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота) и в качестве противомикробных агентов в отношении патогенных бактерий *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

- С помощью спектральных методов, РСА и квантово-химических расчётов изучены структурные особенности синтезированных соединений.

Теоретическая значимость заключается в изучении особенностей строения и реакционной способности  $\gamma$ -бромацетоацетанилида и продуктов его взаимодействия с S-нуклеофилами.

Практическая значимость заключается в разработке способов получения и синтезе новых соединений. Некоторые из полученных соединений, в свою очередь, обнаружили антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-Д в условиях лабораторного и полевого опытов, а также продемонстрировали ростстимулирующее действие в условиях лабораторного эксперимента на проростках подсолнечника.

**Положения, выносимые на защиту:**

- Результаты исследования взаимодействия  $\gamma$ -бромацетоацетанилида с различными S-нуклеофилами – тиосемикарбазами, а также производными цианотиоацетамида: тиакриламидами, 3-цианопиридин-2(1H)-тионами и соответствующими -2-тиолатами;

- Результаты исследования реакционной способности  $\gamma$ -тиоцианатоацетоацетанилида, полученного реакцией  $\gamma$ -бромацетоацетанилида с неорганическими тиоцианатами.

- Результаты исследования биологической активности полученных соединений.

- Результаты исследования строения полученных соединений спектральными, рентгеноструктурными методами и квантово-химических расчетами.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Материал работы представлен на 156 страницах машинописного текста и содержит 76 схем, 19 таблиц, 13 рисунков. Список литературы включает 132 ссылки на литературные источники. Первая глава (литературный обзор) представляет собой описание методов синтеза и реакций  $\gamma$ -галоген- $\beta$ -кетоамидов. Вторая глава включает в себя обсуждение

результатов, полученных автором в ходе исследования. Третья глава (экспериментальная часть) содержит конкретные методики синтезов и спектральные характеристики полученных соединений. В конце диссертации представлены выводы и список литературы.

**Личный вклад соискателя** заключается в осуществлении синтезов исходных соединений и конечных продуктов, проведении анализа литературных данных, проведении интерпретации спектральных данных, участие в постановке целей диссертационного исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем – д-ром хим. наук, доцентом, заведующим кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО КубГУ Доценко Виктором Викторовичем.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования структуры органических соединений (ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ) и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Также достоверность данных подтверждается результатами квантово-химических исследований. Анализ состава и чистоты полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

**Апробация результатов работы.** Основные результаты данного исследования были представлены на международных и всероссийских конференциях: XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, Краснодарский край, 18–23 сентября 2022); VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 28–31 марта 2023 года), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов–2026» (Москва, 10–25 апреля 2026 г.) и Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений KOST–2025 (г. Владикавказ, Северная Осетия, 15–19 сентября 2025 г.).

**Поддержка.** Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда (грант № Н-25.1/27) и Министерства Науки и Высшего Образования (Гос. Задание #FSRN-2026-0004).

**Публикации.** Содержание работы было опубликовано в 8 научных работах, в том числе 4 статьях в международных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы Scopus и/или Web of Science, и 4 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях, а также в двух патентах РФ на изобретения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе $\gamma$ -бромацетоацетанилида

Синтез исходного  $\gamma$ -бромацетоацетанилида **2** осуществлен путем прямого бромирования ацетоацетанилида **1** (Схема 1).

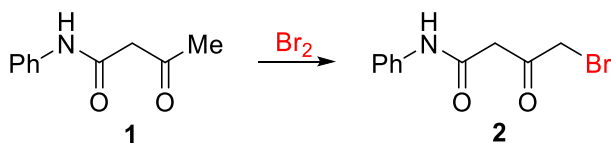


Схема 1

Для синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида **2** был получен ряд исходных 3-цианопиридин-2-(1H)-тионов. Для этого ацетилацетон вводился в реакцию алкилирования по известной методике<sup>1</sup>, предполагающей обработку ацетилацетона алкилгалогенидами в присутствии поташа и йодида калия в кипящем ацетоне. 3-Цианопиридин-2(1H)-тионы **4a-g** были получены при взаимодействии ацетилацетона и его замещенных производных **3a-f** с цианотиоацетамидом в присутствии морфолина по Гуарески-Торпу<sup>1,2</sup> (Схема 2).

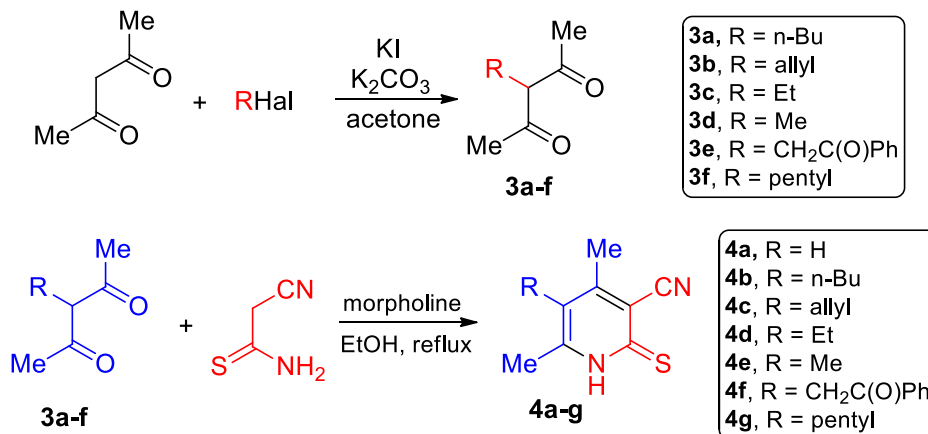


Схема 2

При нагревании 6-метил-4-(метоксиметил)-2-хлорникотинитрила с тиомочевинной в бутаноле получали соединение **4h**<sup>3</sup>. Тиолат **5** был получен при взаимодействии ацетоуксусного эфира, цианотиоацетамида и морфолина<sup>4</sup>, а тиолаты **6a,b** были получены по методике<sup>5</sup>, исходя из цианотиоацетамида, ароматических альдегидов и кислоты Мельдрума с последующей внутримолекулярной циклизацией аддуктов Михаэля **7a,b** (Схема 3).

<sup>1</sup> Buryi, D. S. Synthesis and properties of 4,6-dimethyl-5-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile and 3-amino-4,6-dimethyl-5-pentylthieno[2,3-*b*]pyridines / D. S. Buryi, V. V. Dotsenko, N. A. Aksenov [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2019. – Vol. 89. – №. 8. – P. 1575-1585.

<sup>2</sup> Frolova, N. G. Synthesis of 4,5,6-trisubstituted 3-cyanopyridine-2(1H)-thiones based on  $\alpha$ -substituted  $\beta$ -diketones/ N. G. Frolova, V. K. Zav'yalova, V. P. Litvinov // Russian chemical bulletin. – 1996. – Vol. 45. – P. 2578–2580.

<sup>3</sup> Kaigorodova, E. A. Electrochemical synthesis and studies of substituted 2-thiopyridines / E. A. Kaigorodova, L. D. Konyushkin, M. E. Niyazymbetov [et al.] // Russian chemical bulletin. – 1994. – Vol. 43. – № 12. – P. 2095–2099.

<sup>4</sup> Dotsenko, V. V. The Mannich-type synthesis of macroheterocycles with pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine unit / V. V. Dotsenko, E. A. Chigorina, E. S. Papaianina [et al.] // Macroheterocycles. – 2015. – Vol. 8. – №. 3. – P. 310-313.

<sup>5</sup> Dotsenko, V. V. Design and synthesis of pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine library via uncatalyzed Mannich-type reaction / V. V. Dotsenko, K. A. Frolov, T. M. Pekhtereva [et al.] // ACS Comb. Sci. – 2014. – Vol. 16. – №. 10. – P. 543-550.

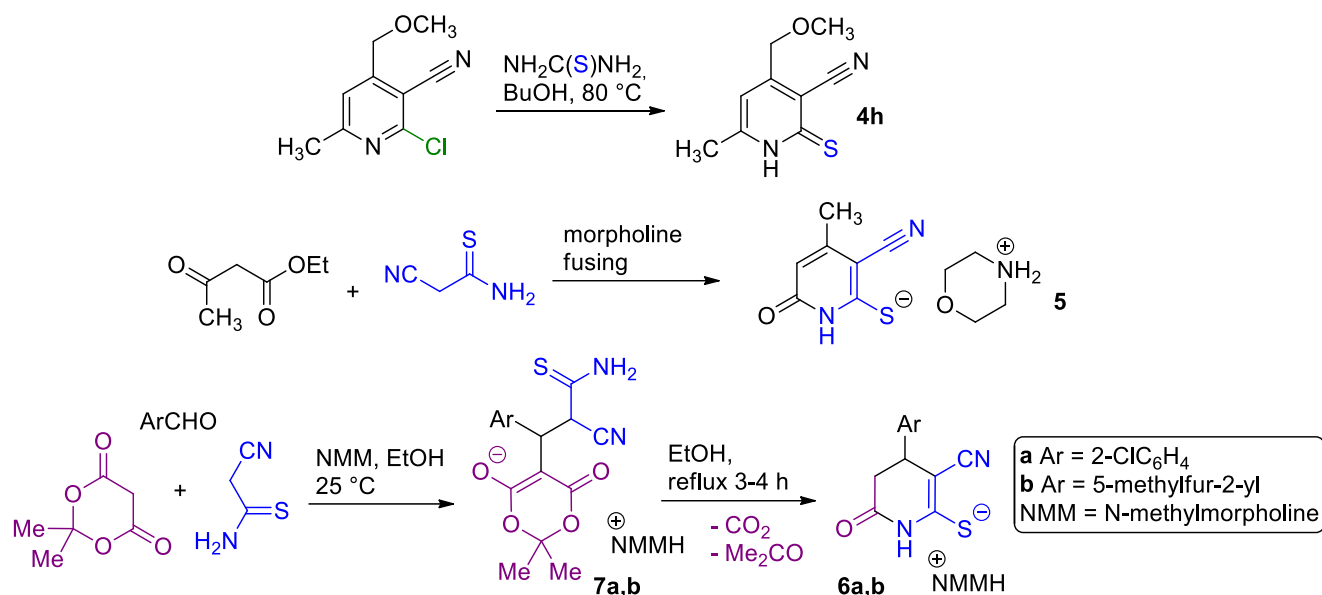


Схема 3

3-Цианопиридин-2(1H)-тионы **8a-g** были получены на основе халконов по известной методике – через реакцию с малононитрилом и последующей обработкой элементарной серой в присутствии морфолина<sup>6</sup>. 1-Морфолино-3-тиоксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил **9** был синтезирован по известной схеме<sup>7</sup>, исходя из сероуглерода, малононитрила и циклогексанона, с последующей рециклизацией образующегося 2-тиоксо-2H-тиопирана под действием морфолина (Схема 4).

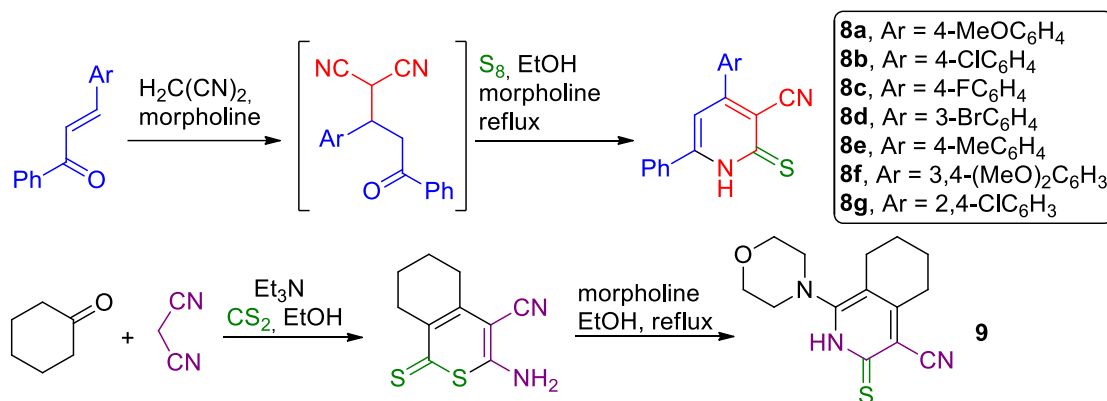


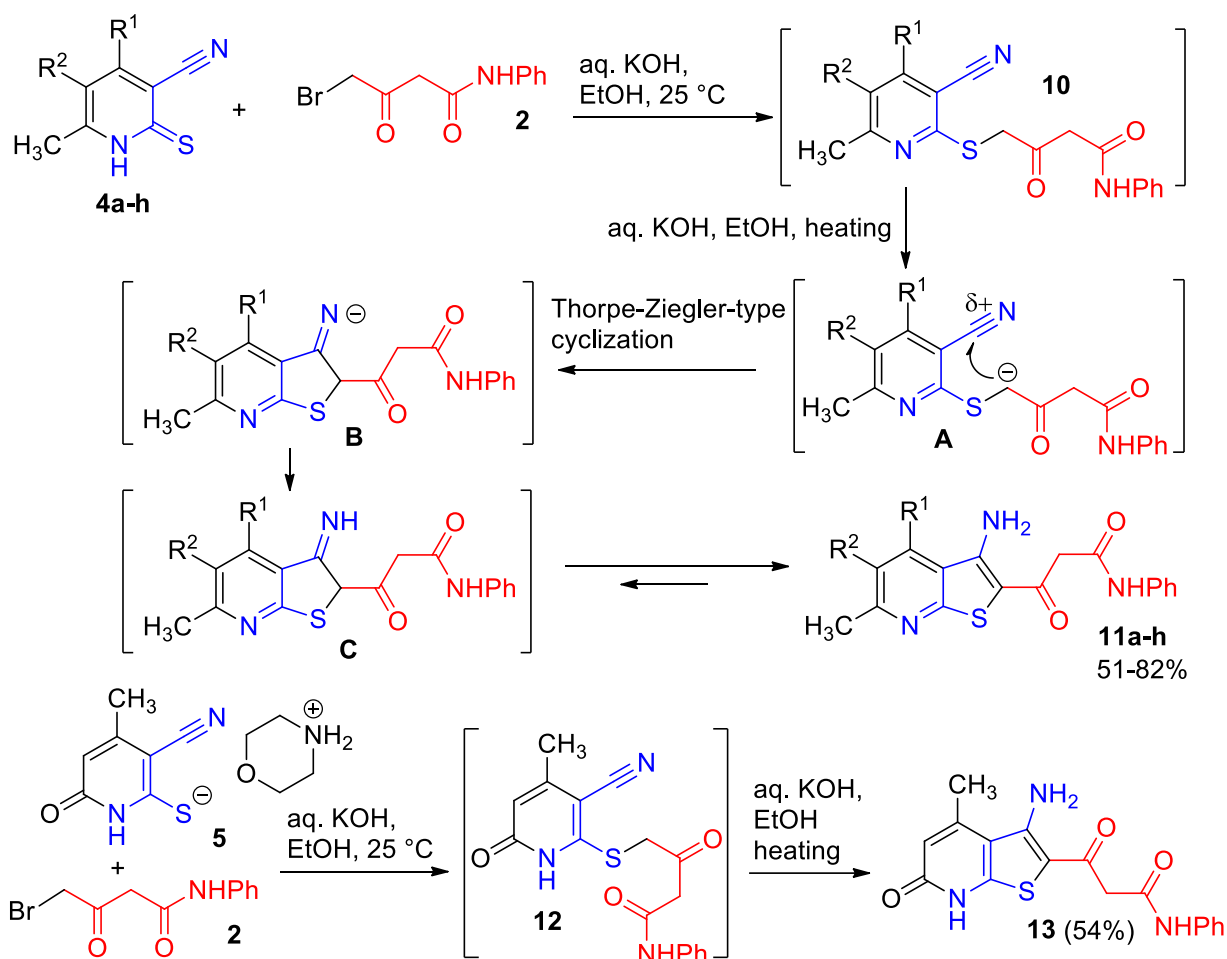
Схема 4

Взаимодействие  $\gamma$ -бромацетоацетанилида **2** с S-нуклеофилами **4a-h** и **5** протекает через стадию образования продуктов прямого алкилирования **10**, которые при дальнейшем нагревании в присутствии основания легко подвергаются циклизации по Торпу-Циглеру с образованием производных тиено[2,3-b]пиридина **11a-h** и **13** с хорошими выходами (Схема 5). Выделением из реакционной смеси продукта **10d** была подтверждена структура промежуточных соединений.

Строение полученных соединений подтверждено с помощью методов ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также РСА (Рисунок 1).

<sup>6</sup> Shestopalov, A. M. One-pot synthesis of 4,6-diaryl-3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and their transformation to substituted thieno[2,3-b;4,5-b]dipyridines and pyrido[3",2":4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines / A. M. Shestopalov, K. G. Nikishin, A. V. Gromova, L. A. Rodinovskaya // Russian chemical bulletin. – 2003. – Vol. 52. – №. 10. – P. 2203-2206.

<sup>7</sup> Paronikyan, E. G. Synthesis of tetracyclic thienotriazolopyridines based on hydrazine derivatives of fused pyridinethiones / E. G. Paronikyan, S. S. Dashyan, A. S. Harutyunyan [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2022. – Vol. 71. – №. 5. – P. 1019-1026.



**11a**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; **11b**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = n\text{-Bu}$ ; **11c**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{allyl}$ ; **11d**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{Et}$ ; **11e**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ; **11f**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ; **11g**,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{pentyl}$ ; **11h**,  $R_1 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$

Схема 5

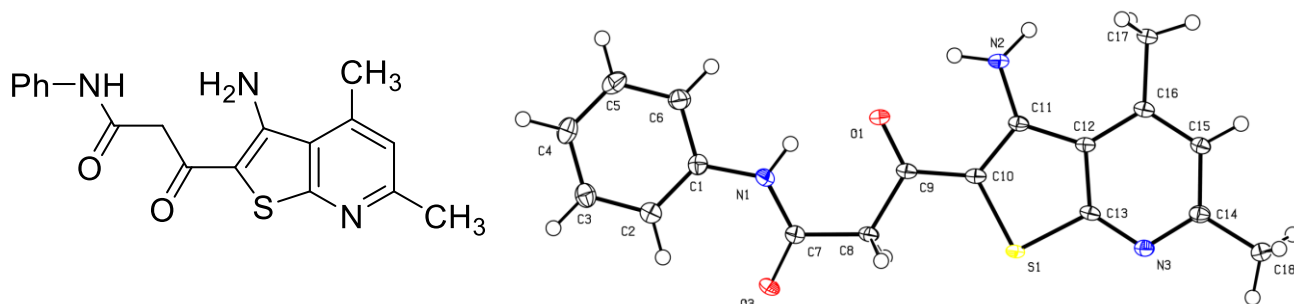


Рисунок 1 – Данные PCA для структуры **11a**

1,4,5,6-Тетрагидропиридин-2-тиолаты **6** вступают в реакцию с  $\gamma$ -бромацетоацетанилидом **2** схожим образом (Схема 6).

При нагревании в EtOH в присутствии триэтиламина наблюдается образование  $\beta$ -кетоамидов, содержащих фрагмент 4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-b]пиридина **14**. Однако стоит отметить, что при обработке  $\gamma$ -бромацетоацетанилидом **2** предшественника тиолата **6a** – аддукта Михаэля **7a**, наблюдается конкурирующая реакция с образованием тиазола **15a** по Ганчу. Предполагается, что продукт S-алкилирования подвергается ретро-реакции Михаэля с отщеплением кислоты Мельдрума.

При взаимодействии соединений **8,9** с бромидом **2** удавалось выделить продукты прямого S-алкилирования **16** в мягких условиях. При непродолжительном нагреве и добавлении второго

эквивалента основания удавалось получить циклические продукты **17**. В более жёстких условиях при длительном кипячении были получены трициклические системы **18** (Схема 7).

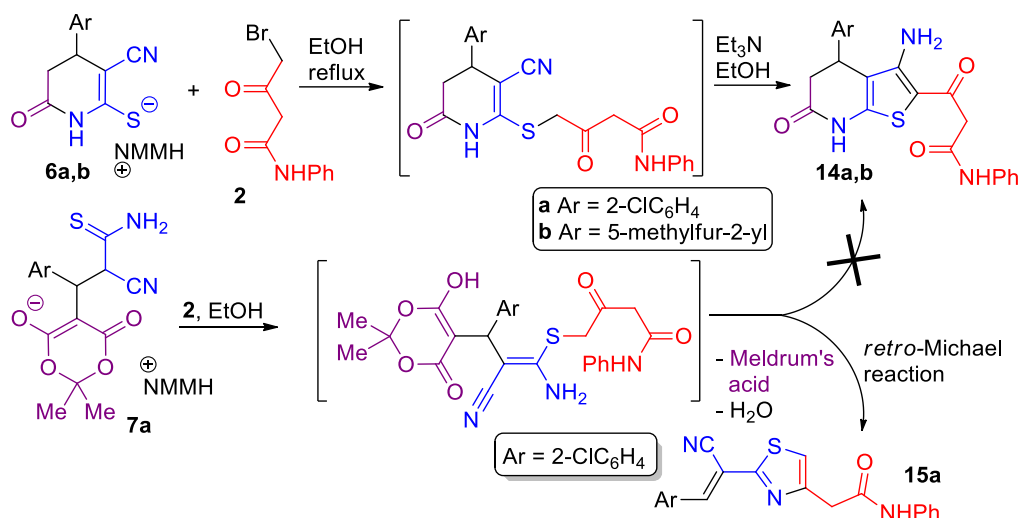
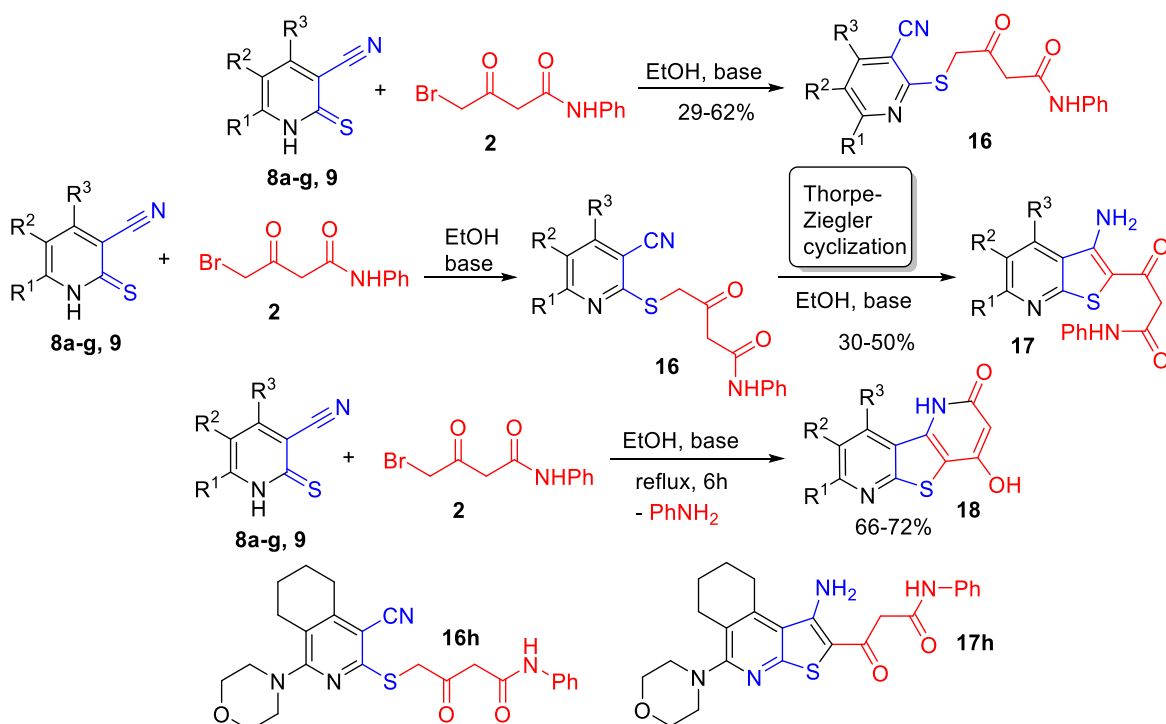


Схема 6

Тиенопиридин **11a** вводился в реакцию с триэтилортоформиатом с целью получить продукт **20**, однако, согласно данным ЯМР, образуется соединение **19**, которое также можно получить кипячением тиенопиридина **11a** в ледяной уксусной кислоте или ДМФА (Схема 8). Предположительно, соединение **11a** не реагирует с триэтилортоформиатом из-за недостаточной СН-кислотности фрагмента C(O)CH<sub>2</sub>C(O)NPh, что можно объяснить частично амидным характером кетогруппы из-за сопряжения с аминогруппой в положении 3 тиофенового цикла.



**16a**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **16b**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **16c**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **16d**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**17a**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **17b**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **17c**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **17g**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**18a**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **18e**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **18f**, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 7

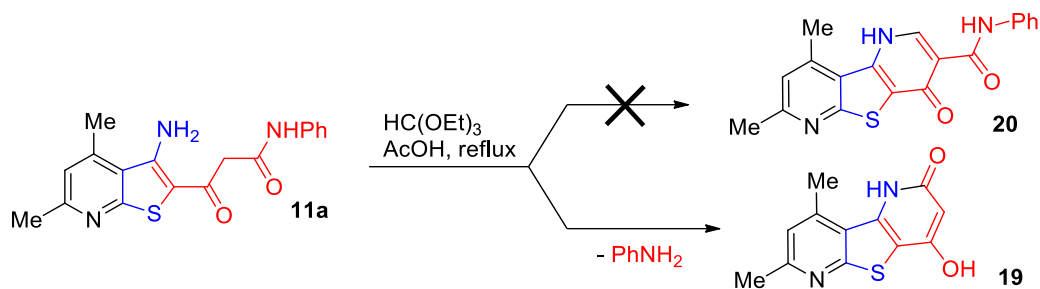
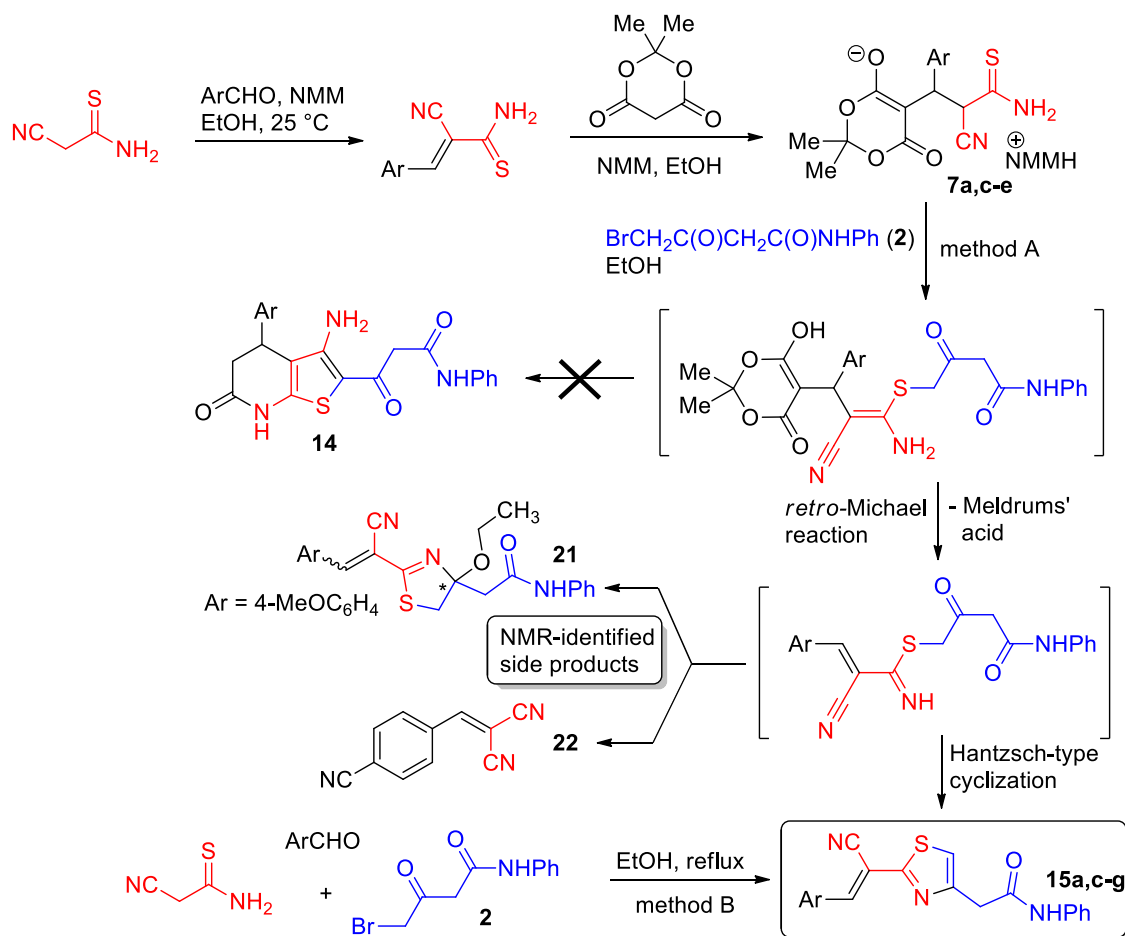


Схема 8

## 2. Синтез производных тиазола на основе $\gamma$ -бромацетоацетанилида

Как было отмечено ранее,  $\gamma$ -бромацетоацетанилид **2** вводился в реакцию с аддуктом Михаэля **7a** с целью получить производное 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*b*]пиридина **14**. Однако, в качестве продукта было выделено только производное тиазола **15a**. Аналогичные структуры **15c-e** были получены из аддуктов Михаэля **7c-e**. В пользу данной схемы говорит образование некоторых побочных продуктов, которые были выделены из реакционной смеси. Например, из фильтрата после алкилирования аддукта Михаэля **7d** был выделен продукт, в составе которого методом ЯМР спектроскопии был идентифицирован 4-этокситиазолин **21** в виде смеси стереоизомеров. В ЯМР спектрах неочищенного продукта реакции бромид **2** с аддуктом **7e** наблюдаются сигналы продукта, идентифицированного как арилиденмалононитрил **22** (Схема 9).



**15a**,  $\text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **15c**,  $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **15d**,  $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , **15e**,  $\text{Ar} = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ , **15f**,  $\text{Ar} = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{-ClC}_6\text{H}_3$ , **15g**,  $\text{Ar} = 3\text{-NO}_2$

Схема 9

Также продукты **15c,d,f,g** были получены встречным методом В при взаимодействии бромида **2** с продуктами конденсации ароматических альдегидов и цианотиоацетамида (Схема 9). Стоит отметить, что выходы тиазолов, полученных методом А, колеблются от 12 до 26 %, что можно связать с побочными процессами.

Структура соединения **15a** была подтверждена методом РСА (Рисунок 2).

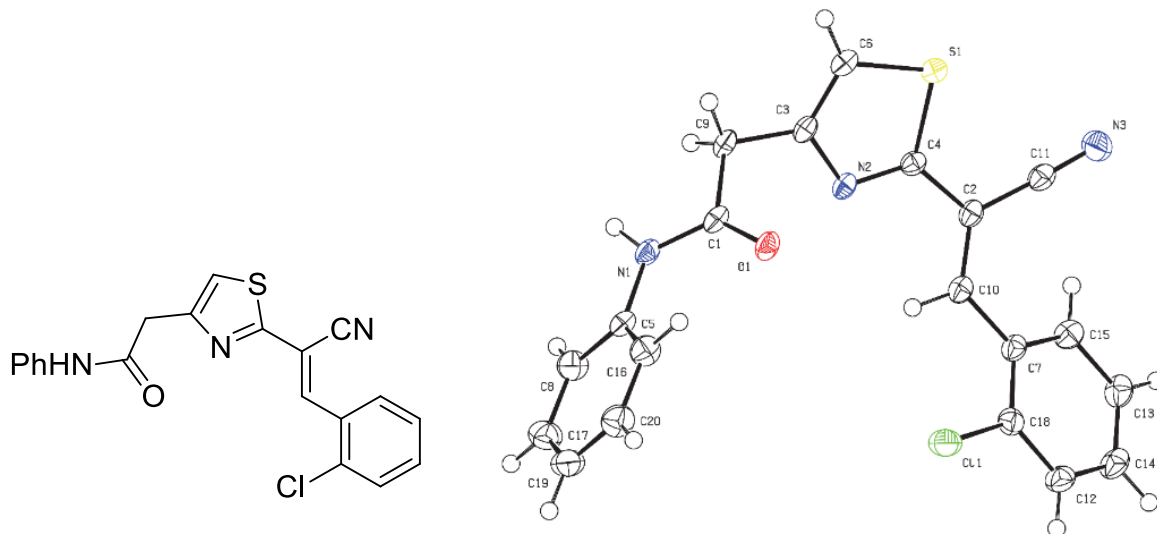


Рисунок 2 – Данные РСА для структуры **15a**

Также было установлено, что цианотиоацетамид реагирует с  $\gamma$ -бромацетоацетанилидом **2** с образованием цианометилтиазола **23** (Схема 10). Аналогично в реакцию Ганча с бромидом **2** были введены 3-(ариламино)-2-цианотиоакриламиды **24a,b**.

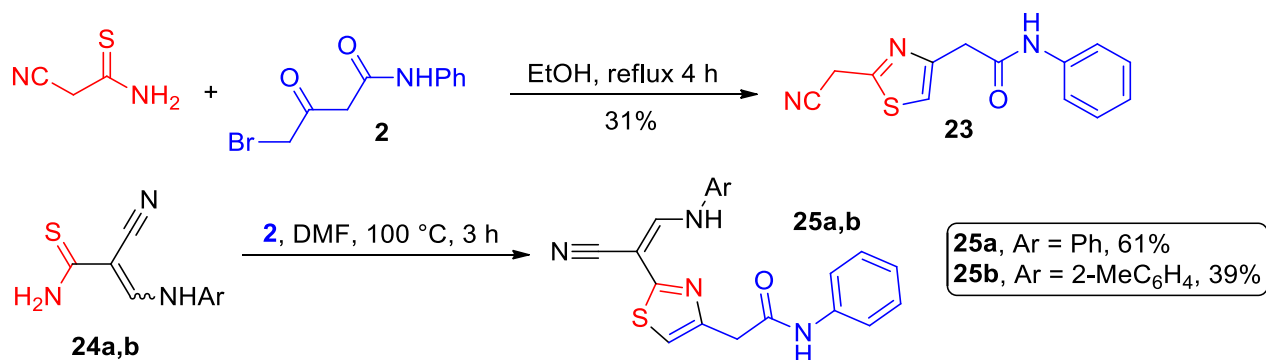


Схема 10

Принципиальная возможность протекания реакции Радзишевского с участием акрилонитрилов **15** была показана на примере соединения **15f** (Схема 11). Обработка  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии  $\text{KOH}$  приводит к образованию оксирана **26**, но с выходом 8%, что, видимо, связано с протеканием побочных процессов.

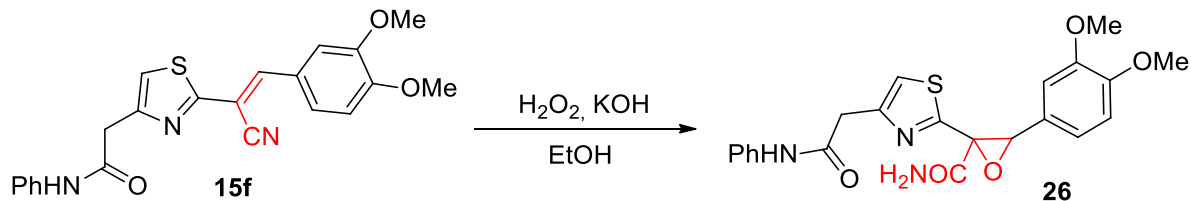


Схема 11

Для расширения ряда тиазолов, полученных на основе соединения **2** были использованы тиосемикарбазоны **27a-l**. Тиосемикарбазоны **27a-l** получали классическим взаимодействием тиосемикарбазида с альдегидами и кетонами. Тиосемикарбазоны альдегидов или кетонов **28a-l**

реагируют с  $\gamma$ -бромацетоацетанилидом **2** в кипящем спирте с последующим подщелачиванием водным аммиаком с образованием ранее не описанных в литературе 2-(2-арилиден(алкилиден)гидразинилтиазол-4-ил)-N-фенилацетамидов **28a-l** (Схема 12).

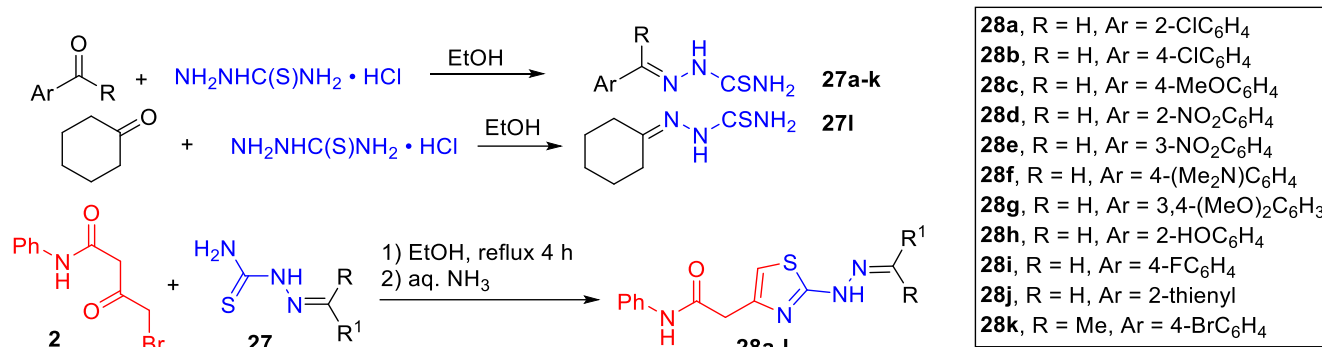
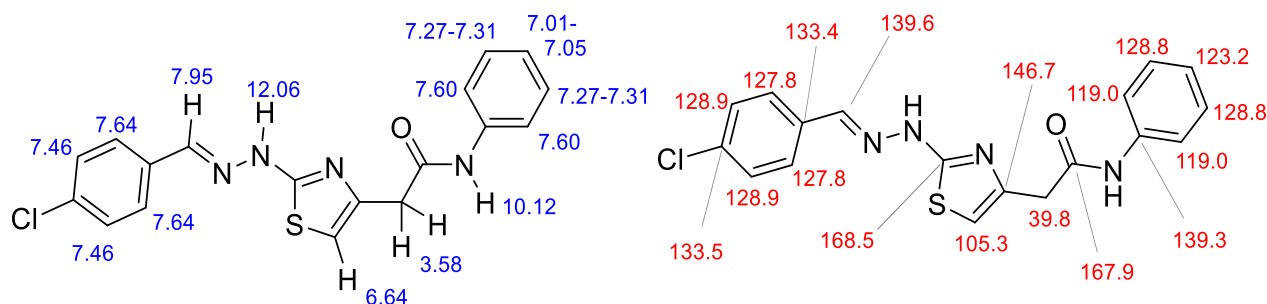


Схема 12

В таблице 1 представлены данные  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC для продукта **28b**.

Таблица 1 – Корреляции в  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC для соединения **28b**

Химсдвиги для ядер  $^{13}\text{C}$  указаны **красным**, для  $^1\text{H}$  – **синим**



| Сигналы в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.                                                      | Корреляции в $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC спектре, $\delta$ , м.д. | Корреляции в $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC спектре, $\delta$ , м.д.              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.58 с (2H, CH <sub>2</sub> )                                                                            | 39.8 (CH <sub>2</sub> )                                                   | 105.3* (C <sup>5</sup> H тиазолил), 146.7 (C <sup>4</sup> тиазолил), 167.9 (C(O)NHPh)  |
| 6.64 с (1H, C <sup>5</sup> H тиазолил)                                                                   | 105.3* (C <sup>5</sup> H тиазолил)                                        | —                                                                                      |
| 7.01-7.05 м (1H, C <sup>4</sup> H PhNH)                                                                  | 123.2* (C <sup>4</sup> PhNH)                                              | 128.8* (2C, C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> PhNH)                                        |
| 7.27-7.31 м (2H, C <sup>3</sup> H C <sup>5</sup> H PhNH)                                                 | 128.8* (2C, C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> PhNH)                           | 128.8* (2C, C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> PhNH)                                        |
| 7.46 д (2H, C <sup>3</sup> H C <sup>5</sup> H 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <sup>3</sup> J 8.5 Гц) | 128.9* (2C, C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> Ar)                             | 128.9* (2C, C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> Ar), 133.4 (C <sup>1</sup> Ar), 133.5 (C-Cl) |
| 7.60 д (2H, C <sup>2</sup> H C <sup>6</sup> H PhNH, <sup>3</sup> J 8.0 Гц)                               | 119.0* (2C, C <sup>2</sup> C <sup>6</sup> PhNH)                           | 123.2* (C <sup>4</sup> PhNH), 128.8* (2C, C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> PhNH)          |
| 7.64 д (2H, C <sup>2</sup> H C <sup>6</sup> H 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <sup>3</sup> J 8.5 Гц) | 127.8* (2C, C <sup>2</sup> C <sup>6</sup> Ar)                             | 127.8* (2C, C <sup>2</sup> C <sup>6</sup> Ar), 133.4 (C <sup>1</sup> Ar), 133.5 (C-Cl) |
| 7.95 с (1H, CH=N)                                                                                        | 139.6* (CH=N)                                                             | 133.4 (C <sup>1</sup> Ar)                                                              |
| 10.12 с (1H, CONH)                                                                                       | —                                                                         | 119.0* (2C, C <sup>2</sup> C <sup>6</sup> PhNH), 167.9 (C(O)NHPh)                      |
| 12.06 уш с (1H, NH-N=)                                                                                   | —                                                                         | —                                                                                      |

При взаимодействии гидразонов **28a,b,h,i** с хлорацетилхлоридом в без-водном толуоле с последующей нейтрализацией аммиаком были выделены продукты хлорацетилирования – соответствующие хлорацетамиды **29a,b,h,i** (Схема 13). В ИК спектрах соединений **29** появляется новая интенсивная полоса в области 1678–1682 см<sup>-1</sup>, которая соответствует валентным

колебаниям второй карбонильной группы. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР хлорацетамидов **29** исчезает сигнал гидразонного протона  $\text{NH}-\text{N}=\text{}$  и появляется новый синглет протонов  $\text{ClCH}_2$  в области  $\delta$  4.99–5.12 м.д. Протон  $\text{H}^5$  тиазольного цикла в продуктах хлорацетилирования испытывает слабополюный сдвиг: с  $\delta$  6.55–6.69 (в **28**) до  $\delta$  6.81–6.82 м.д. в соединениях **29**. Сигнал  $\text{CH}=\text{N}$  существенно смещается в слабое поле — с  $\delta$  7.84–8.47 м.д. в тиазолах **28** до  $\delta$  8.21–8.54 м.д. в хлорацетиламидах **29**, что свидетельствует о дезэкранировании азометинового протона вследствие образования N-ацильного производного.

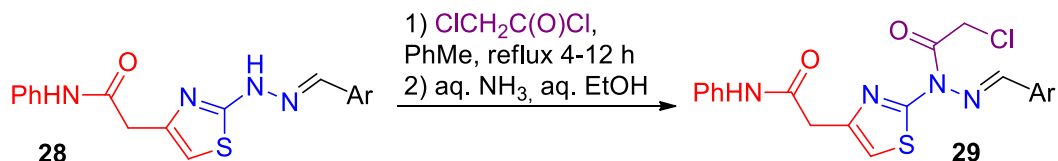


Схема 13

### 3. Прочие реакции $\gamma$ -бромацетоацетанилида

Установлено, что бромид **2** легко реагирует с нингидрином с образованием инденопиррол-2-она **30** (Схема 14). В работе<sup>8</sup> описано взаимодействие ацетоацетанилида с нингидрином в присутствии  $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$  с образованием продукта близкого строения, однако соединение **30** ещё не было описано в литературе. Установлено, что в нашем случае реакция не требует использования  $\text{FeCl}_3$  как катализатора.

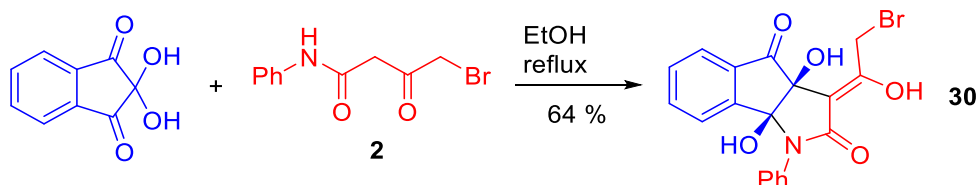


Схема 14

В литературе<sup>9</sup> описано получение тиоцианата **31** на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида **2** (Схема 15). Некоторые описанные реакции соединения **31** вызвали сомнения, в связи с чем было проведено исследование свойств тиоцианата **31** и ряда соединений на его основе. Строение соединения **31** исследовано методами ИК, ЯМР спектроскопии и РСА (Рисунок 3).

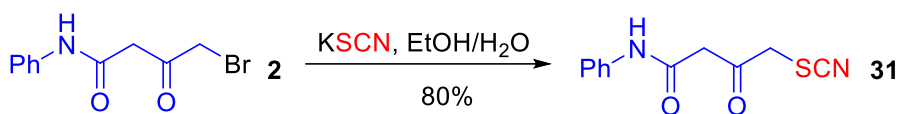


Схема 15

По данным РСА, в кристаллическом виде кетоамид **31** существует исключительно в форме кето-таутомера. В то же время, согласно данными ЯМР в растворе  $\text{DMSO}-d_6$  представлена и енольная форма. Наблюдаемое соотношение кетонной и енольной форм ( $\sim 4 : 1$ ). Изучены некоторые превращения тиоацианата **31**. Установлено, что последний легко вступает в реакцию с солями диазония с образованием продуктов азосочетания ярко-желтого цвета с высокими выходами. Вопреки литературным данным<sup>9</sup>, продуктам соответствует строение гидразонов **32a-e** (Схема 16), а не азосоединений **33**. Реакцией кетоамида **31** с гидрохлоридом семикарбазида был

<sup>8</sup> Yankin, A. N. Synthesis of 1-aryl-3a,8b-dihydroxy-3-(1-hydroxyethylidene)-1,3,3a,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrole-2,4-diones / A. N. Yankin, N. V. Nosova, M. V. Dmitriev, V. L. Gein // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – №. 2. – P. 206-208.

<sup>9</sup> Ibrahim, N. S. Nitriles in heterocyclic synthesis: A new approach for the synthesis of thiazole derivatives / N. S. Ibrahim, R. M. Mohareb, M. H. Elnagdi // Journal für Praktische Chemie. – 1988. – Vol. 330. – №. 1. – P. 65-70.

получен соответствующий семикарбазон **34** (Схема 16). Строение соединений **32a-e** подтверждено спектральными данными (ИК, ЯМР), а также данными РСА для гидразона **32a** (Рисунок 3).

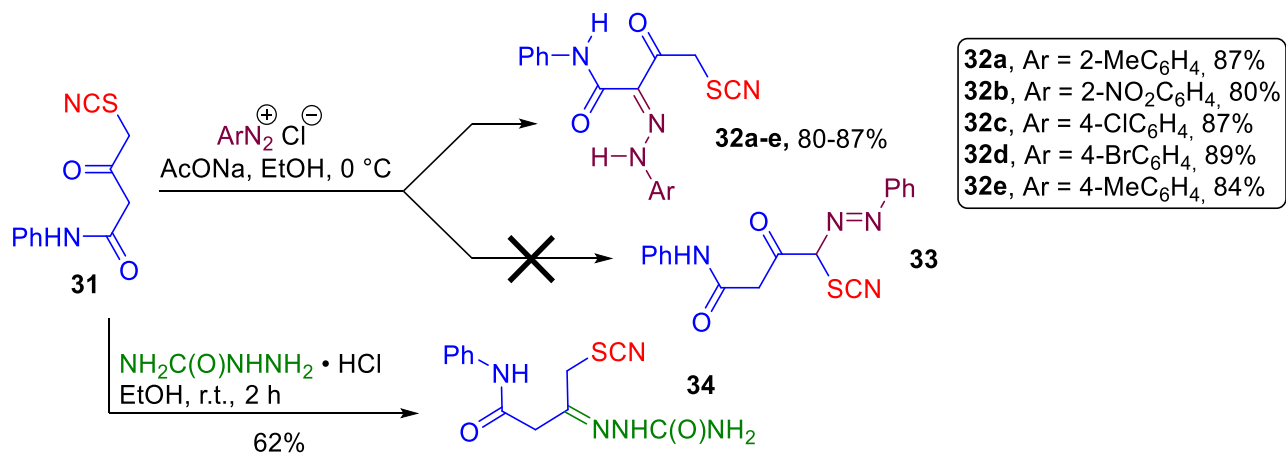


Схема 16

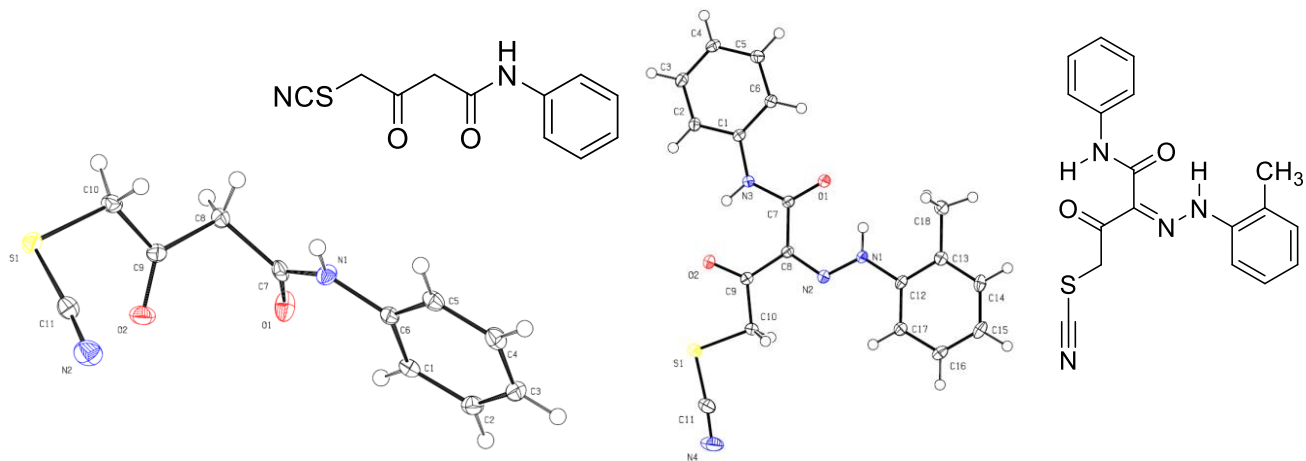


Рисунок 3 – Данные РСА для структур **31** и **32a**

В ЯМР спектрах семикарбазона **34** наблюдается удвоение сигналов, указывающее на существование в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> двух изомеров (или конформеров) молекулы в соотношении ~86 : 14.

Было проведено исследование реакционной способности соединения **31** с различными метиленактивными соединениями. Так, взаимодействие с малонитрилом и метилцианоацетатом приводит к образованию продуктов **25** и **26** соответственно (Схема 17):

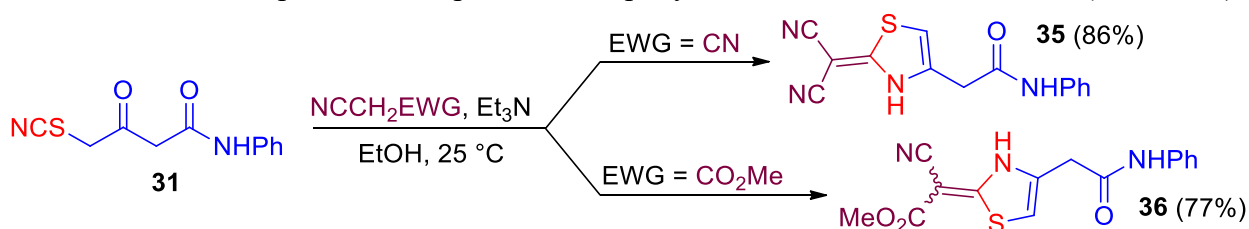


Схема 17

В ИК-спектре продукта реакции малонитрила с тиоцианатом **35** присутствуют две полосы поглощения сопряженных цианогрупп при  $\nu$  2210 и 2183 см<sup>-1</sup>. Тиоцианат **31** может быть окислен в условиях мягкого окислительного гидролиза по Радзишевскому (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (Схема 18). Однако выход тиазолин-2-она **37** составил всего 15%, что может быть связано с протеканием побочных процессов. Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином в присутствии каталитических

количеств HCl приводит к ожидаемому 2,4-динитрофенилгидразону **38** с хорошим выходом (Схема 18).

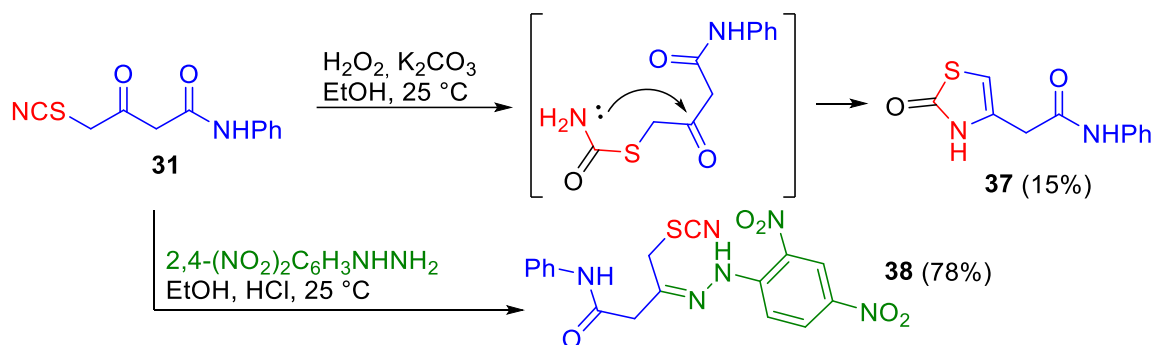


Схема 18

#### 4. Квантово-химические расчеты структур

Нами детально исследовано строение и устойчивость различных таутомерных форм  $\gamma$ -тиоцианатоацетоацетанилида **31** с использованием расчетных методов. Молекула  $\gamma$ -тиоцианатоацетоацетанилида **31** может существовать в виде достаточно большого числа таутомеров, химические формулы и молекулярные структуры которых представлены на **рисунке 4**. Помимо кетонной формы (Ket), для  $\gamma$ -тиоцианатоацетоацетанилида **31** также возможно существование трёх енольных форм En1, En2 и En3, образующихся вследствие кето-енольной таутомерии и отличающихся положением двойной связи, а также формы En4, образующейся вследствие амидо-иминной таутомерии. Расчетные величины энергий данных таутомеров в газовой фазе, а также в среде хлороформа и ДМСО (полученные с использованием континуумной модели CPCM) представлены в **таблице 2**. По результатам квантово-химических расчётов, наибольшей устойчивостью в газовой фазе обладает (Z)-изомер енольной формы En1 (**Рисунок 8**). Основной причиной стабильности данного таутомера является образование устойчивой шестичленной циклической системы, закрепленной внутримолекулярной водородной связью (1.65 Å). Следует отметить, что с учётом влияния растворителя наиболее устойчивой оказывается уже кетонная форма Ket, однако расчётная разница в энергии между этими двумя формами невелика, и составляет 2.28 кДж/моль в среде ДМСО и всего 0.83 кДж/моль в среде хлороформа. **Таблица 2** – Значения дипольных моментов и относительных энергий Гиббса различных таутомеров  $\gamma$ -тиоцианата **31** в газовой фазе, в среде HCCl<sub>3</sub> и ДМСО (расчет на уровне  $\omega$ B97X-3с с использованием континуумной модели C-PCM)

| Таутомер | Газовая фаза          |           | CHCl <sub>3</sub>     |           | DMSO                  |           |
|----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|          | $\Delta E$ , кДж/моль | $\mu$ , Д | $\Delta E$ , кДж/моль | $\mu$ , Д | $\Delta E$ , кДж/моль | $\mu$ , Д |
| Ket      | 6.70                  | 4.13      | 0                     | 5.89      | 0                     | 6.94      |
| Z-En1    | 0                     | 2.87      | 0.83                  | 4.95      | 2.28                  | 5.78      |
| E-En1    | 41.33                 | 4.54      | 31.75                 | 6.71      | 30.66                 | 7.90      |
| Z-En2    | 10.59                 | 3.11      | 16.22                 | 4.84      | 19.17                 | 5.85      |
| E-En2    | 39.94                 | 10.01     | 39.11                 | 12.01     | 41.31                 | 12.65     |
| Z-En3    | 35.74                 | 7.48      | 30.36                 | 10.39     | 28.12                 | 11.51     |
| E-En3    | 28.69                 | 1.80      | 34.76                 | 6.16      | 35.68                 | 7.30      |
| Z-En4    | 50.78                 | 0.82      | 57.27                 | 0.30      | 61.37                 | 0.12      |
| E-En4    | 52.62                 | 4.04      | 49.39                 | 5.23      | 50.62                 | 5.63      |

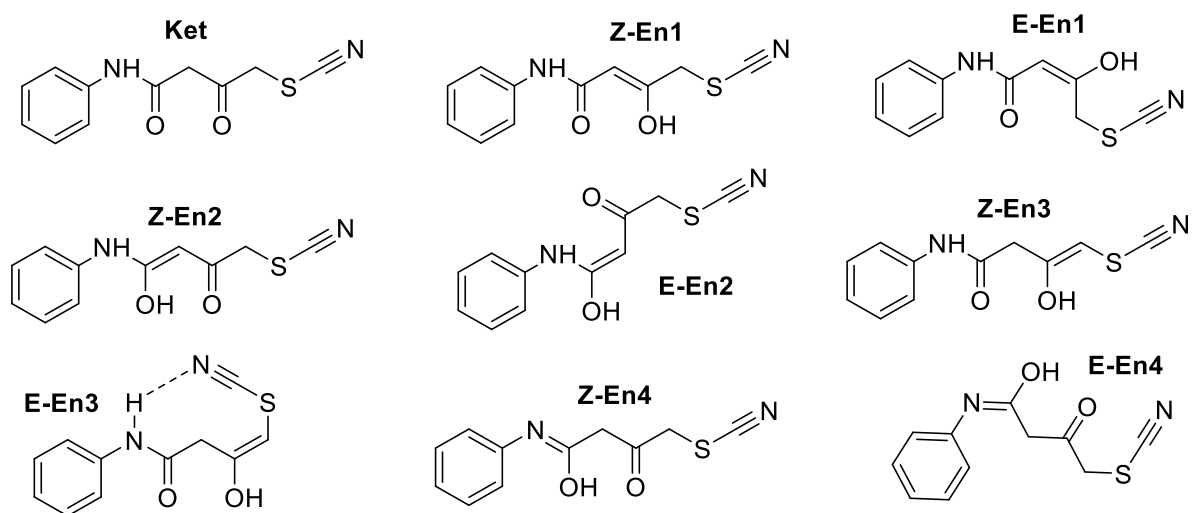


**Рисунок 4** – Оптимизированные на уровне  $\omega$ B97X-3с молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров различных таутомерных форм тиоцианата **31**

В связи со сложной спектральной картиной, мы исследовали строение семикарбазона **34** с привлечением квантово-химических методов. Молекула семикарбазона **34** может существовать в форме (Z)- и (E)-изомеров, химические формулы и молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров которых представлены на **рисунке 5**:

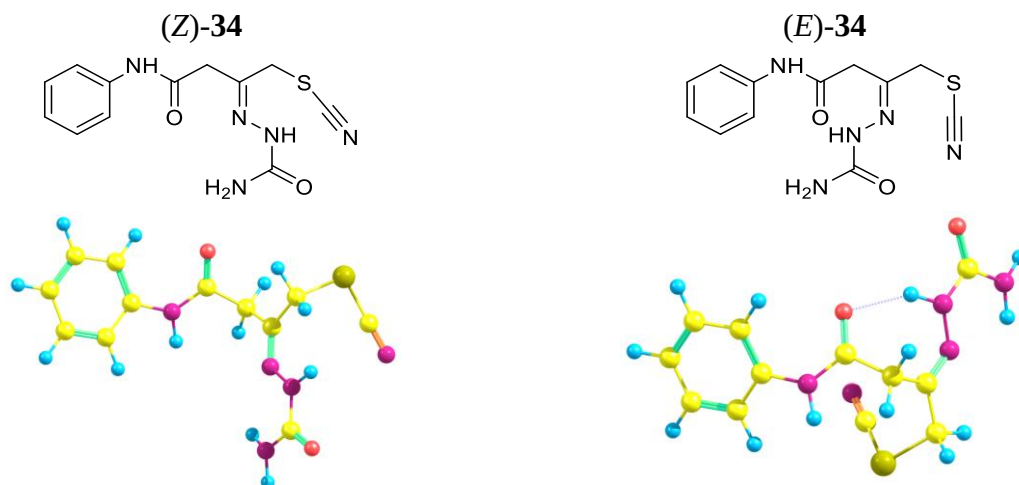


**Рисунок 5** – Оптимизированные на уровне  $\omega$ B97X-3с молекулярные структуры наиболее устойчивых конформеров (Z)- и (E)-изомеров семикарбазона **34**

По результатам квантово-химических расчётов, наибольшей устойчивостью в среде ДМСО (расчет в рамках континуумной модели CPCM) обладает (E)-изомер, однако разница в энергии между ним и (Z)-изомером составляет всего 10.01 кДж/моль, что позволяет предположить взаимное существование данных изомеров в растворе с преобладанием (E)-изомера. Основной причиной более высокой стабильности этого изомера является образование внутримолекулярной водородной связи (1.95 Å) между атомом кислорода амидной группы и NH-протоном семикарбазидного фрагмента. В целом, строение семикарбазона **34** требует дополнительных исследований.

Еще один вопрос, потребовавший привлечения расчетных методов, связан со строением  $\beta$ -кетоамидов тиенопиридинового ряда. Так, в ИК-спектрах полученных тиенопиридинов наблюдается отсутствие выраженной полосы поглощения кетонной группы. Однако, данные ЯМР спектроскопии не показали наличие кето-енольной таутомерии в растворе. Для установления структурных особенностей полученных соединений были проведены квантово-

химические расчеты геометрии молекулы и колебательных частот ИК-спектра тиенопиридина **11a**. Расчеты частот проводились после предварительного поиска наиболее стабильной конформации, далее проводилась полная оптимизация геометрии.

Полоса поглощения кетонной группы претерпевает bathochromic shift из-за сопряжения с аминогруппой тиенопиридинового фрагмента. В экспериментальном ИК-спектре полоса поглощения C=O перекрывается с полосами колебаний  $1589\text{ см}^{-1}$ . Расчетное значение составляет  $1565\text{ см}^{-1}$ .

На **рисунке 6** представлено сравнение экспериментального ИК-спектра соединения **11a** с рассчитанным спектром.

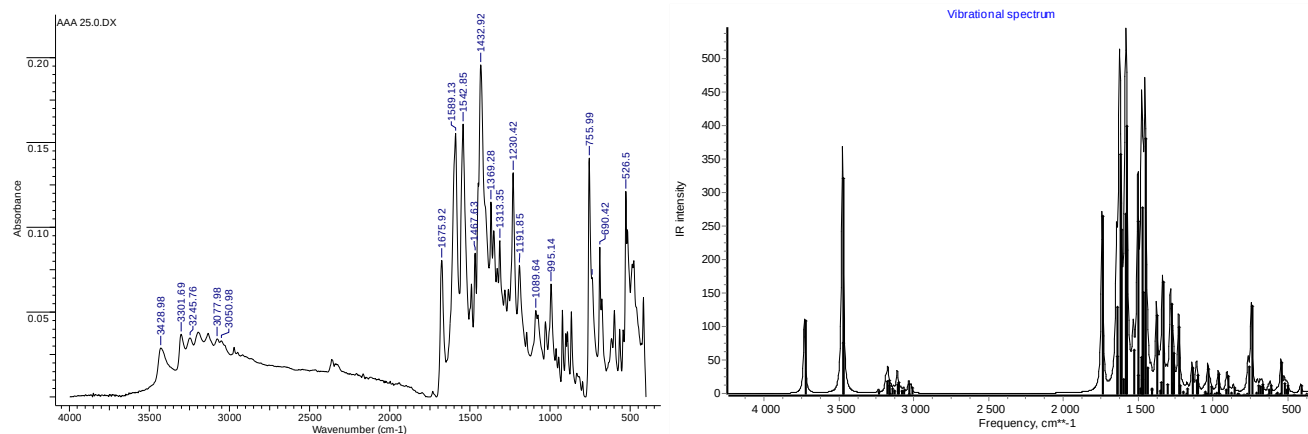


**Рисунок 6** – Сравнение экспериментального ИК-спектра соединения **11a** (слева) с рассчитанным спектром (справа)

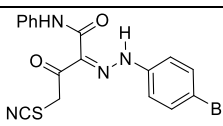
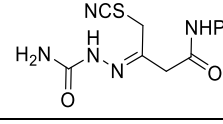
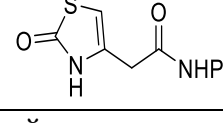
## 5. Исследование биологической активности

Ряд синтезированных соединений был протестирован на противомикробное действие в отношении патогенных бактерий *Salmonella enterica* (ATCC 13076), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (штамм 906). Для оценки противомикробной активности использовали метод диффузии в агар. Поскольку исследуемые вещества плохо растворялись в воде и диффундировали в агар, использовали растворы в ДМСО (50 мг вещества в 1.0 мл ДМСО). В качестве препаратов сравнения использовали коммерческие инъекционные ветеринарные антибиотики – спировим, марбофел, азитронит, энронит OR, гентамицин, неокальф, окситетрациклин, амоксицин 15 %. Для оценки чувствительности бактерий использовали агар Мюллера-Хинтона. Для приготовления инокулята колонии бактерий суспендировали в стерильном изотоническом растворе до плотности 0.5 по стандарту мутности МакФарланда ( $1.5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Результаты тестирования суммированы в **таблице 3**.

Некоторые из полученных соединений были оценены на антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоте (2,4-Д). 2,4-Д – широко используемый гербицид, который не проявляет значительную токсичность для человека<sup>10</sup>.

<sup>10</sup> Peterson, M. A. 2, 4-D past, present, and future: a review / M. A. Peter-son, S. A. McMaster, D. E. Riechers [et al.] // Weed Technology. – 2016. – Vol. 30. – №. 2. – P. 303-345.

**Таблица 3** – Оценка антибактериальной активности соединений

| Соединение                                                                                   | Диаметр зон ингибирования, мм |                      |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|------------------|
|                                                                                              | <i>S. enterica</i>            | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> |
|  <b>32d</b> | 0                             | 0                    | 0                |
|  <b>34</b>  | 10                            | 0                    | 15               |
|  <b>37</b>  | 0                             | 0                    | 0                |
| Чистый растворитель (ДМСО)                                                                   | 0                             | 0                    | 0                |
| Спировим                                                                                     | 30                            | 23                   | 30               |
| Марбобел                                                                                     | 25                            | 15                   | 26               |
| Азитронит                                                                                    | 20                            | 25                   | 0                |
| Энронит OR                                                                                   | 30                            | 23                   | 26               |
| Гентамицин                                                                                   | 30                            | 25                   | 20               |
| Неокальф                                                                                     | 23                            | 20                   | 19               |
| Окситетрациклин                                                                              | 30                            | 17                   | 0                |
| Амоксицин 15 %                                                                               | 25                            | 0                    | 21               |

Однако, 2,4-Д обладает токсичностью для подсолнечника, что может приводить к снижению урожая. Антидоты гербицидов нейтрализуют действие гербицида *in vivo*. Они безвредны для сельскохозяйственных культур и могут даже оказывать умеренное рост-стимулирующее действие, не снижая при этом гербицидную активность против сорняков. Соединения **11a-f** и **13** были изучены на антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-Д в условиях лабораторного эксперимента с использованием проростков подсолнечника сорта Мастер. Антидотная активность оценивалась согласно известной апробированной методики<sup>11,12</sup>. Антидотный эффект рассчитывался по формуле (1):

$$A = (L_0/L_3) \times 100 \% , \quad (1)$$

где A – антидотный эффект, %;  $L_0$  – длина органа у опытной группы проростков (гербицид+антидот), мм;  $L_3$  – длина органа у группы проростков, обработанных 2,4-Д, мм.

Все соединения в различной степени обнаруживали антидотный эффект относительно 2,4-Д (таблица 4). Как видно из данных, соединения **11a-f** и **13** существенно ослабили токсическое действие 2,4-Д. Тиенопиридины **11a-f** и **13** проявили антидотный эффект 110-149% на гипокотильях и 119-156% на корнях проростков подсолнечника. Наиболее активными оказались тиенопиридины **11a**, **11d** и **11f**.

<sup>11</sup> Dotsenko, V. V. Substituted N-(thieno[2,3-b]pyridine-3-yl)acetamides: synthesis, reactions, and biological activity / V. V. Dotsenko, D. S. Buryi, D. Yu. Lukina [et al.] // Monatshefte für Chemie. – 2019. – Vol. 150. – №. 11. – P. 1973-1985.

<sup>12</sup> Dotsenko, V. V. Alkyl 4-Aryl-6-amino-7-phenyl-3-(phenylimino)-4,7-dihydro-3H-[1,2] dithiolo [3,4-b] pyridine-5-carboxylates: Synthesis and Agro-chemical Studies / V. V. Dotsenko, A. E. Sinotsko, V. D. Strelkov [et al.] // Mole-cules. – 2023. – Vol. 28. – №. 2. – P. 609.

**Таблица 4** – Результаты исследования антидотной активности тиенопиридинов **11a-f** и **13**

| Соединение | Орган   | Антидотный эффект (А) при различных концентрациях, %* |                  |                  |                  |
|------------|---------|-------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|            |         | 10 <sup>-2</sup>                                      | 10 <sup>-3</sup> | 10 <sup>-4</sup> | 10 <sup>-5</sup> |
| <b>11a</b> | Корень  | 149                                                   | 153              | 153              | 156              |
|            | Стебель | 149                                                   | 140              | 146              | 149              |
| <b>11b</b> | Корень  | 127                                                   | 133              | 135              | 137              |
|            | Стебель | 118                                                   | 129              | 126              | 129              |
| <b>11c</b> | Корень  | 119                                                   | 130              | 126              | 127              |
|            | Стебель | 110                                                   | 138              | 128              | 127              |
| <b>11d</b> | Корень  | 124                                                   | 140              | 138              | 140              |
|            | Стебель | 117                                                   | 126              | 140              | 143              |
| <b>11e</b> | Корень  | 139                                                   | 137              | 142              | 136              |
|            | Стебель | 139                                                   | 139              | 140              | 129              |
| <b>11f</b> | Корень  | 133                                                   | 142              | 144              | 140              |
|            | Стебель | 131                                                   | 140              | 134              | 137              |
| <b>13</b>  | Корень  | 130                                                   | 139              | 144              | 142              |
|            | Стебель | 133                                                   | 137              | 137              | 137              |

\* Различия между вариантами достоверны при Р = 0,95

Для дальнейшей оценки антидотного эффекта было проведено исследование активности тиенопиридинов **11a**, **11d** и **11f** в полевых условиях на экспериментальной базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар, Россия). Полевой опыт содержал три способа обработки:

1. Контрольная группа – необработанные растения
2. Группа «Гербицид» – растения, обработанные только 2,4-Д
3. Группа «Гербицид + антидот» – растения, обработанные 2,4-Д и антидотом

Антидотный эффект в полевых условиях определялся по формуле (2):

$$A_F = \frac{Y_1 - Y_2}{Y_2} \times 100\% \quad (2)$$

где  $A_F$  – полевой антидотный эффект, %;  $Y_1$  – урожайность культуры в группе «гербицид + антидот»;  $Y_2$  – урожайность культуры в группе «гербицид» (эталонная).

В **таблице 5** представлены результаты исследования. Увеличение урожайности составило от 46,4% до 57,2%.

**Таблица 5** – Результаты полевых испытаний антидотной активности соединений **11a,d,f** по отношению к гербициду 2,4-Д на подсолнечнике сорта Мастер

| Соединение | Полевые испытания |                             |                       |            |
|------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|------------|
|            | Группа «Гербицид» | Группа «Гербицид + антидот» |                       |            |
|            |                   | Урожайность, ц/га           | Антидотная активность |            |
|            |                   |                             | ц/га                  | $A_F$ , %* |
| <b>11a</b> | 13,8              | 20,2                        | 6,4                   | 46,4       |
| <b>11d</b> | 13,8              | 20,3                        | 6,5                   | 47,1       |
| <b>11f</b> | 13,8              | 21,7                        | 7,9                   | 57,2       |

\*Различия между вариантами достоверны при Р = 0,90

Для тиазолов **28a-l** была проведена оценка рострегулирующей активности по стандартной методике<sup>13</sup>. Эксперимент проводили на проростках подсолнечника сорта Мастер, активность вещества оценивалась в 4 концентрациях ( $10^{-2}$ – $10^{-5}$  масс. %). Результаты суммированы в **таблице 6**. Как можно заметить из данных таблицы, соединения **28f**, **28h**, **28i** и **28j** не обнаруживают заметной рострегулирующей активности. Эпизодическую активность в отдельных концентрациях обнаружили соединения **28a,b,g,k,l**. Наиболее интересные результаты показало 4-метоксифенильное производное **28c**, которое в трех концентрациях показало выраженный рострегулирующий эффект (превышение показателя на  $\geq 20\%$  относительно контроля).

**Таблица 6** – Результаты исследования рострегулирующей активности тиазолов **28a-l** на проростках подсолнечника

| Ши<br>фр   | Длины корня и гипокотиле, мм |                |                   |                |                   |                |                   |                |                    |                |
|------------|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------|
|            | $10^{-2}$ масс. %            |                | $10^{-3}$ масс. % |                | $10^{-4}$ масс. % |                | $10^{-5}$ масс. % |                | Контроль<br>(вода) |                |
|            | коре<br>нь                   | гипокот<br>иле | коре<br>нь        | гипокот<br>иле | коре<br>нь        | гипокот<br>иле | коре<br>нь        | гипокот<br>иле | коре<br>нь         | гипокот<br>иле |
| <b>28a</b> | 10                           | 14             | 17                | 18             | 24                | 22             | 44                | 46             | 19                 | 29             |
| <b>28b</b> | 10                           | 13             | 9                 | 14             | 24                | 22             | 48                | 23             | 25                 | 19             |
| <b>28c</b> | 52                           | 18             | 46                | 46             | 17                | 17             | 46                | 50             | 32                 | 20             |
| <b>28d</b> | 60                           | 53             | 65                | 57             | 82                | 68             | 62                | 64             | 60                 | 58             |
| <b>28e</b> | 41                           | 46             | 48                | 43             | 65                | 59             | 48                | 48             | 44                 | 46             |
| <b>28f</b> | 48                           | 48             | 64                | 67             | 64                | 59             | 61                | 68             | 68                 | 70             |
| <b>28g</b> | 49                           | 48             | 65                | 68             | 66                | 20             | 48                | 48             | 44                 | 46             |
| <b>28h</b> | 16                           | 11             | 18                | 17             | 18                | 15             | 14                | 16             | 12                 | 19             |
| <b>28i</b> | 28                           | 18             | 59                | 15             | 35                | 30             | 58                | 21             | 51                 | 18             |
| <b>28j</b> | 38                           | 54             | 37                | 49             | 33                | 52             | 33                | 55             | 39                 | 48             |
| <b>28k</b> | 40                           | 23             | 31                | 20             | 66                | 20             | 37                | 15             | 37                 | 16             |
| <b>28l</b> | 51                           | 36             | 62                | 60             | 43                | 40             | 43                | 52             | 51                 | 48             |

Для некоторых полученных соединений были спрогнозированы вероятные протеиновые мишени с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius на базе веб-сервера GalaxyWeb. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. На **рисунке 7** представлены примеры протеин-лигандных комплексов.

<sup>13</sup> Шаповалов А.А., Жирмунская Н.М., Зубкова Н.Ф., Овсянникова Т.В., Грузинская Н.А. Методические рекомендации по проведению лабораторных испытаний синтетических регуляторов роста растений. Под редакцией Шаповалова А.А. Черкассы. НИИТЭХИМ. 1990.

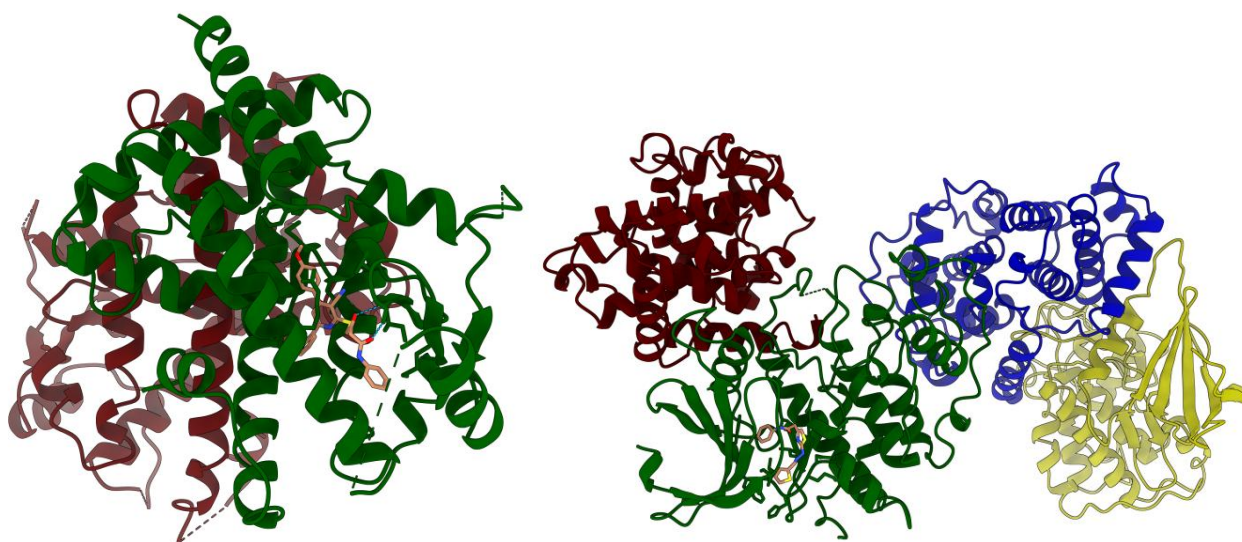


**Рисунок 7** – Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **16a** и пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма PPAR- $\gamma$  (PDB ID 2vv2) (слева); соединения **28j** и циклин-зависимой киназой 2 CDK2 (PDB ID 1p5e) (справа) (Молекулярная графика визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera.)

### Заключение (выводы)

1. Разработаны эффективные методы синтеза новых  $\beta$ -кетоамидов ряда никотинитрила, тиено[2,3-*b*]пиридина, а также конденсированных дипиридо-тиофенов на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида. Взаимодействие последнего с 3-цианопиридин-2(1H)-тионами или соответствующими 3-цианопиридин-2-тиолами позволило в зависимости от условий (температура, природа основания) направленно получать продукты S-алкилирования (никотинитрилы **16**), продукты циклизации по Торпу-Циглеру или продукты каскадной трансформации – 4-гидрокситиено[2,3-*b*:4,5-*b'*]дипиридин-2(1H)оны.

2. Изучено взаимодействие  $\gamma$ -бромацетоацетанилида с тиаоакрамидами, цианотиоацетамидом и тиосемикарбазами, что привело к созданию широкого ряда функционализированных тиазолов. Установлено, что реакция с тиосемикарбазами альдегидов и кетонов дает 2-(2-арилиден(алкилиден)-гидразинилтиазол-4-ил)-N-фенилацетамиды с выходами до 95 %. Строение всех полученных тиазолов подтверждено комплексом спектральных методов и РСА.

3. Синтезирован  $\gamma$ -тиоцианатоацетоацетанилид и детально изучены его строение и реакционная способность. Показано, что вопреки литературным данным продукты его азосочетания с солями диазония имеют строение (Z)-2-[2-арилгидразинилиден]-3-оксо-4-тиоцианато-N-фенилбутанамидов, а не азосоединений.

4. Проведена оценка биологической активности синтезированных соединений. Среди кетоамидов тиенопиридинового ряда найдены соединения, проявившие выраженный антидотный эффект по отношению к гербициду 2,4-Д на подсолнечнике в условиях лабораторных и полевых испытаний. Среди производных тиазола выявлены соединения, обнаружившие рострегулирующую активность в условиях лабораторного эксперимента на проростках подсолнечника сорта Мастер.

5. С помощью методов *in silico* (ADMET-прогнозирование и молекулярный докинг) оценены фармакокинетические свойства и потенциальные белковые мишени синтезированных соединений. Полученные результаты указывает на перспективность дальнейшего скрининга в рядах полученных соединений.

6. Комплексное использование РСА, ЯМР-спектроскопии и квантово-химических расчётов позволило установить структурные особенности всех ключевых продуктов. Подтверждено, что в растворе  $\gamma$ -тиоцианатоацетанилид существует в виде смеси кетонной и енольной форм с преобладанием кетонной, тогда как  $\beta$ -кетоамиды ряда тиено[2,3-*b*]пиридина существуют исключительно в кетонной форме, что согласуется с наблюдаемыми батохромными сдвигами полосы поглощения кетогруппы в ИК-спектрах. Расчётные колебательные частоты хорошо коррелируют с экспериментальными данными.

#### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

##### Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science)

1. **Amirkhanyan, A. A.**  $\beta$ -Ketoamides in Thieno[2,3-*b*]pyridine Series: Synthesis, Quantum Chemical Studies and 2,4-D Herbicide Safening Effects / **A. A. Amirkhanyan**, V. V. Dotsenko, A. V. Bepalov [et al.] // *Molecules*. – 2026. – Vol. 31. – №. 17. – Paper N 2975. (Журнал Q1, IF 5.5) <https://doi.org/10.3390/molecules31172975>

2. **Amirkhanyan, A. A.** Reaction of  $\gamma$ -Bromoacetoacetanilide with 2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles: synthesis and properties of new  $\beta$ -ketoamides bearing nicotinonitrile and thieno[2,3-*b*]pyridine fragments / **A. A. Amirkhanyan**, E. S. Ovsienko, D. Y. Lukina [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2026. – Vol. 96. – article № 270. (Журнал Q4, IF 0.9). <https://doi.org/10.1134/S1070363226604205>

3. **Amirkhanyan, A. A.** Synthesis, Structure and Properties of *N*-Phenyl-2-(thiazol-4-yl)acetamides / **A. A. Amirkhanyan**, T. R. Hagur, N. A. Aksenov [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2026. – Vol. 96. – article № 271. (Журнал Q4, IF 0.9). <https://doi.org/10.1134/S1070363226602553>

4. **Амирханян, А. А.** Строение и некоторые превращения  $\gamma$ -тиоцианатоацетанилида / **А. А. Амирханян**, В. Е. Вакуленко, А. В. Беспалов [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2026. – Т. 62. – №. 6. – С. 848-865; **Amirkhanyan, A. A.** Structure and reactions of  $\gamma$ -Thiocyanatoacetoacetanilide / **A. A. Amirkhanyan**, V. E. Vakulenko, A. V. Bepalov [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2026. – Vol. 62. – article № 204. (Журнал Q4, IF 0.8). [doi 10.1134/S1070428026603432](https://doi.org/10.1134/S1070428026603432)

##### Тезисы докладов и статьи в других изданиях

5. Патент № 2798590 С1 Российская Федерация, МПК C07D 495/04, A01N 43/90, A01N 25/32, A01N 21/00. Замещенные 3-(3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-оксо-*N*-фенилпропанамида в качестве антидотов 2,4-Д на подсолнечнике: № 2022131828: заявл. 06.12.2022: опубл. 23.06.2023 / **А. А. Амирханян**, В. В. Доценко, А. В. Беспалов [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО "Кубанский государственный университет"

6. Патент № 2866540 С1 Российская Федерация, МПК C07D 209/70. Способ получения 3-(2-бром-1-гидроксиэтилиден)-3а,8b-дигидрокси-1-фенил-1,3,3а,8b-тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррол-2,4-диона: № 2026111878: заявл. 17.04.2026: опубл. 20.07.2026 / **А. А. Амирханян**, А. В. Беспалов, В. В. Доценко; заявитель ФГБОУ ВО "Кубанский государственный университет"

7. **Амирханян, А. А.** Синтез новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе  $\gamma$ -бромацетоацетанилида / А. А. Амирханян, А. В. Беспалов, В. В. Доценко // Спектроскопия координационных соединений: Сборник научных трудов XIX Международной конференции, Туапсе, 18–23 сентября 2022 года. – Краснодар: КубГУ, 2022. – С. 122. – EDN IZLSIX.

8. **Амирханян, А. А.** Синтез новых 1,3-тиазолов по Ганчу из  $\gamma$ -бромацетоацетанилида / А. А. Амирханян, А. В. Беспалов, В. В. Доценко // Химия и химическое образование XXI века : материалы VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора В. В. Перекалина и 60-летию факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, 28–31 марта 2023 года. – Санкт-Петербург: Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 2023. – С. 29. – EDN YQTVXW.

9. Беспалов, А. В. Производные  $\alpha$ -роданокарбонильных соединений в синтезе новых S,N-гетероциклических систем / А. В. Беспалов, В. К. Киндоп, Вл. К. Киндоп, А. А. Долганов, С. В. Руденко, **А. А. Амирханян**, В. В. Шраменко, В. Е. Вакуленко, В. А. Дисюк, Р. В. Ященко, В. В. Доценко // Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений KOST-2025. г. Владикавказ, Северная Осетия. 15-19 сентября 2025 года. – С. 179.

10. Овсиенко, Е.С. Синтез и свойства бета-кетоамидов тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда / Е. С. Овсиенко, **А. А. Амирханян**, Д. Ю. Лукина, В. В. Доценко // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2026», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2026. – 55 МБ. [Электронное издание] ISBN 978-5-00270-960-1. – С. 685

*Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю, д.х.н. Доценко Виктору Викторовичу за постоянную поддержку, чуткое наставничество и помощь при подготовке диссертации, к.х.н. Беспалову Александру Валерьевичу – за неоценимый вклад в развитие данной работы, д.х.н. Аксенову Николаю Александровичу – за регистрацию ЯМР спектров и проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Василину Владимиру Константиновичу – за регистрацию ЯМР спектров, д.х.н. Стрелкову Владимиру Денисовичу – за помощь с агрохимическими исследованиями, к.вет.н. Мирошниченко Петру Васильевичу и д.вет.н. Староселову Михаилу Александровичу – за проведение микробиологических испытаний. Соискатель также признателен коллегам-студентам Галушко Софии Игоревне, Вакуленко Виктории Евгеньевне, Овсиенко Екатерине Сергеевне, Хагур Татьяне Руслановне, а также к.х.н. Киндопу Вячеславу Константиновичу и к.х.н. Лукиной Дарье Юрьевне за помощь и поддержку при выполнении исследования. За постоянную моральную поддержку при работе над диссертацией хочется выразить особую благодарность родным и близким.*

**АМИРХАНИЯН АРТЕМ АШОТОВИЧ**

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ ГАММА-  
БРОМАЦЕТОАЦЕТАНИЛИДА**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

---

Подписано в печать: 01.10.2026. Формат 60×84 1/16

Печать цифровая. Уч.-изд. л. 1.4

Тираж 120 экз. Заказ № 6542.4

Издательско-полиграфический центр  
Кубанского государственного университета  
350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149