

5



A handwritten signature in black ink, appearing to be "Ирина Геннадиевна Дмитриева".

Дмитриева Ирина Геннадиевна

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХЛОРНИКОТИНОНИТРИЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Краснодар  
2006

Работа выполнена в Кубанском государственном аграрном  
университете

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
Елена Алексеевна Кайгородова

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Геннадий Дмитриевич Крапивин  
кандидат химических наук, доцент  
Алексей Алексеевич Андреев

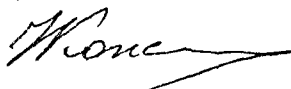
Ведущая организация Ставропольский государственный  
университет

Защита состоится 20 февраля 2007 г. в 14:40 час. на заседании диссертационно-  
го совета Д 212.100.01 в КубГТУ по адресу:  
г. Краснодар, ул. Красная, 135, ауд. 174

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кубанского государственного  
технологического университета по адресу: 250072,  
г. Краснодар, ул. Московская, 2, корпус А

Автореферат разослан «12» января 2007 г.

Учёный секретарь диссертационного  
совета, кандидат химических наук,  
доцент



Кожина Н.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Химия пиридина в результате быстрого развития за последние десятилетия превратилась в крупнейшую область химии гетероциклических соединений. В числе производных пиридина особое место занимает никотиновая кислота и её амид, роль которых в жизнедеятельности живых организмов и растений чрезвычайно важна. Но не только никотиновая кислота, но и её ближайшие функциональные производные – замещённые никотинитрилы обладают ярко выраженной биологической активностью. В их ряду найдены лекарственные препараты, регуляторы роста растений, фунгициды, гербициды, антиоксиданты, они используются в качестве красителей, а так же являются исходным материалом для построения конденсированных гетероциклических систем.

Это обусловлено доступностью сырья и свидетельствует о широких потенциальных возможностях использования замещённых никотинитрилов для синтеза новых биологически активных веществ.

Присутствие в молекуле никотинитрилов подвижных атомов хлора в нуклеофильных центрах пиридинового цикла (2, 4 или 6 положения) сильно расширяет их синтетические возможности.

До начала наших работ были разработаны методы синтеза хлорзамещённых никотинитрилов, которые использованы нами в качестве стартовых структур. Однако не все аспекты химических свойств хлорникотинитрилов являются в достаточной степени изученными. Литературные данные о многих перспективных направлениях их химических превращений разрозненны, не систематичны или не исследованы.

В связи с этим важной и актуальной проблемой теоретического и прикладного характера является всестороннее исследование химических свойств хлорникотинитрилов с целью получения полупродуктов для целенаправленного синтеза потенциальных БАВ.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых на кафедре органической и физколлоид-

ной химии Кубанского государственного аграрного университета по теме «Разработка физиолого-биохимических основ повышения урожайности и фитотоксикорной оптимизации возделывания основных сельскохозяйственных культур на основе интеграции агротехнических, биологических, химических и других малоопасных методов защиты растений от вредителей и болезней» (госрегистрация № 01.2006.06829).

**Цель и задачи исследования.** Цель настоящей работы заключается в систематическом изучении химических реакций моно- и дихлорникотинитрилов с N-, S- и O- нуклеофилами и реакций электрофильного присоединения гидроксилamina по цианогруппе, выявление закономерностей и специфики этих взаимодействий, установление структуры синтезированных веществ и исследование их химических свойств для создания перспективных биологически активных соединений.

**Научная новизна.** Получены новые данные о синтетических возможностях 2-хлор-, 2,5- и 2,6-дихлорникотинитрилов в реакциях нуклеофильного замещения с гидразинами, азидом натрия, тиомочевинной, фенолами, выявлены взаимосвязь между их строением и реакционной способностью, а также характером образующихся продуктов.

Установлено, что в 4-метил-2,6-дихлорникотинитриле нуклеофильные реакции с гидразинами и фенолами протекают региоселективно по положению 6 пиридинового цикла, а с азидом натрия по положениям 2 и 6.

Выявлена различная реакционная способность азидогруппы в 2,6-диазидо-4-метилникотинитриле: реакция с трифенилфосфином протекает с участием азидогруппы в положении 6 и образованием соответствующего моноиминофосфорана.

Обнаружено, что 4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонилхлорид в нормальных условиях элиминирует молекулу  $\text{SO}_2$ , разработан удобный способ синтеза N-замещённых сульфониламидов на его основе.

Впервые исследованы реакции 2-хлор-, 2,5- и 2,6-дихлорникотинонитрилов с гидроксиламином. На основе пиридил-3-амидоксимов получены пиридины, содержащие в 3 положении 1,2,4-оксадиазольный фрагмент.

Комплексом физико-химических методов анализа (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, двумерного гомоядерного  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  резонанса и масс-спектрометрии) получены данные о структуре и спектральных характеристиках синтезированных соединений, выявлены характерные направления фрагментации под действием электронного удара.

**Практическая значимость.** Разработаны эффективные способы синтеза производных никотинонитрилов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих различные по природе функциональные группы, обеспечивающие высокий выход целевых структур, простые по экспериментальному исполнению и легко масштабируемые.

В процессе выполнения данной работы по оригинальным методикам синтезировано более 150 не описанных в литературе соединений. Проведённые скрининговые испытания позволили выявить ряд соединений, обладающих значительной антидотной активностью в отношении гербицида 2,4-Д, рострегулирующей активностью, слабой антибактериальной активностью.

Оригинальность и новизна разработок защищена 3 решениями о выдаче патентов РФ и 1 заявкой на выдачу патента РФ.

**Апробация работы.** Отдельные результаты работы докладывались и обсуждались на третьей Всероссийской (Краснодар, 2005) и Международной научно-практических конференциях «Актуальные вопросы экологии и природопользования» (Ставрополь, 2005), сороковой Международной научной конференции докторантов и аспирантов «Агрохимические приёмы повышения плодородия почв и продуктивности сельскохозяйственных культур в адаптивно ландшафтных системах земледелия» (Москва, 2006) и третьей Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, 2006)

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ: 4 статьи в реферируемых журналах, 4 тезисов докладов конференций различных уровней, получено 3 решения о выдаче патента РФ.

**Объём и структура.** Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, 7 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, 7 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 173 наименования и приложений.\*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Взаимодействие моно- и дихлорникотинонитрилов с гидразинами и синтез производных на основе 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридинов и 6-гидразиноникотинонитрилов

#### 1.1 Взаимодействие моно- и дихлорникотинонитрилов с гидразином и алкилгидразинами.

В качестве стартовых структур использованы моно- и дихлорникотинонитрилы общей формулы 1:



**1a** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>;

**1b** R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>;

**1c** R = H, R<sup>1</sup> = Cl.

синтезированные по известным методикам. Синтезы осуществлены из доступного сырья с высокими выходами хлорникотинонитрилов **1a-c** (76 – 95 %).

Изучено нуклеофильное замещение атома хлора в ряду хлорникотинонитрилов **1a-c** в реакциях с гидразингидратом, метил-, этил-, 1,1-диметил- и фенилгидразинами.

Оказалось, что исследуемые никотинонитрилы **1a-c** реагируют с гидразином и его производными неоднозначно. Строение продуктов реакции

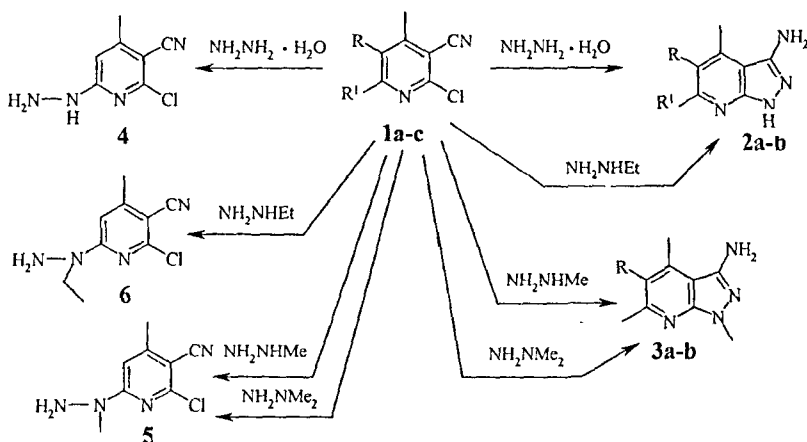
\*Автор выражает глубокую признательность д.х.н., профессору Заплишному В.Н. за ценные научные консультации, д.х.н., зав. лаб. ВНИИБЗР Стрелкову В.Д. и его сотрудникам за проведение испытаний синтезированных соединений на биологическую активность, к.х.н., с.н.с. ИОХ им. Зелинского Конюшкину Л.Д. за помощь в интерпретации спектров NOESY.

определяется характером заместителей в пиридиновом цикле и их положением.

Никотинонитрилы **1a,b** в реакциях с гидразином и метилгидразином дают аналогичные продукты: 3-амино(1H)пиразоло[3,4-*b*] пиридины (**2a-b**) и 3-амино-1-метилпиразоло[3,4-*b*]пиридины **3a-b** соответственно (схема 1). То есть, осуществляются две последовательно протекающие стадии: 1) нуклеофильное замещение атома хлора в положении 2 пиридина на гидразино(метилгидразино)группу; 2) внутримолекулярная гетероциклизация, приводящая к образованию пиразольного цикла.

Установлено также что, с этилгидразином никотинонитрилы **1a,b** реагируют с элиминированием  $C_2H_5$ -группы и образованием пиразолопиридинов **2a-b**, а в реакции с 1,1-диметилгидразином элиминированию подвергается метильная группа и образуются продукты **3a-b**.

Схема 1



**1a** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **b** R=Cl, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **c** R=H, R<sup>1</sup>=Cl; **2, 3a** R=H, **b** R=Cl.

Иные результаты получены при взаимодействии 4-метил-2,6-дихлорникотинонитрила **1c** с гидразинами. В этом случае реакция завершается образованием соответствующих моногидразино- и алкилгидразинопроизводных **4-6** без дальнейшей гетероциклизации, причём только в

реакции с 1,1-диметилгидразином наблюдается элиминирование одной метильной группы.

В 4-метил-2,6-дихлорникотинитриле **1a** оба атома хлора расположены в нуклеофильных центрах, следовательно существует вероятность замещения каждого из них. Установление структуры продуктов замещения осуществлено на примере метилгидразиномзамещённого продукта **5** с помощью двумерного гомоядерного ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) резонанса – NOESY.

В спектре NOESY соединения **5** (рис. 1) имеются корреляционные пики взаимодействия протонов  $\text{NH}_2$  и  $\text{CH}_3$  метилгидразиногруппы с протоном H-5 пиридинового цикла, что свидетельствует о расположении группы  $-\text{NMeNH}_2$  в положении 6 пиридинового кольца.

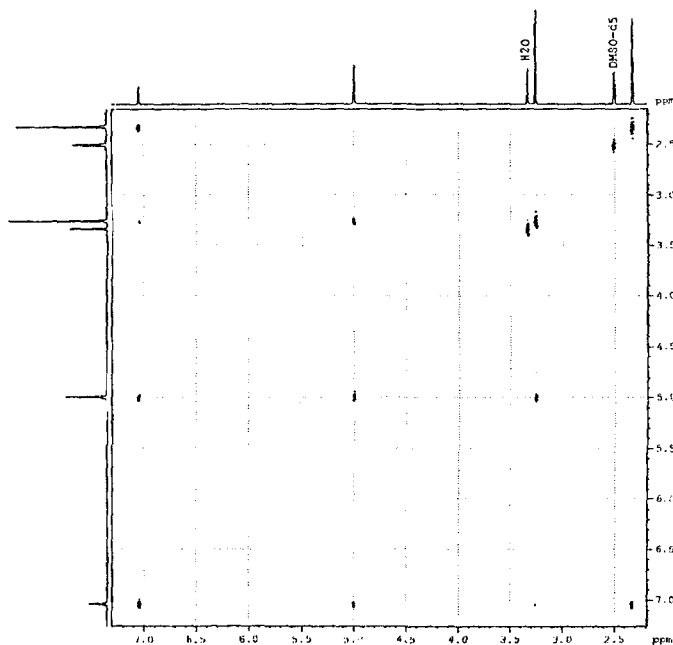


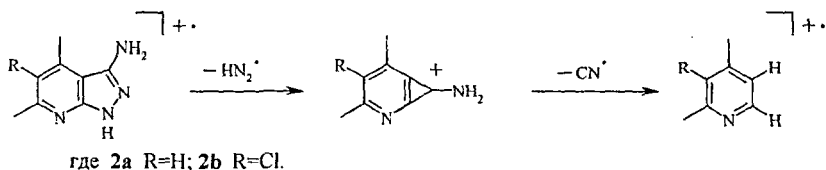
Рис. 1 Спектр NOESY 4-метил-6-(1-метилгидразино)-2-хлорникотинитрила



Таким образом, аддитивное влияние заместителей и стерические факторы приводят к селективному протеканию реакций нуклеофильного замещения в 4-метил-2,6-дихлорникотинонитриле по 6 углеродному атому пиридина.

Фенилгидразин, вероятно вследствие низкой нуклеофильности, с изучаемыми соединениями **1a-c** не реагирует.

Выявлены характерные направления распада соединений **2,3a,b** в масс-спектрах электронного удара. Так, для первичной фрагментации продуктов **2 a,b** характерно элиминирование пиразольным циклом фрагмента  $N_2H$ , на следующей стадии распада осуществляется выброс цианогруппы:

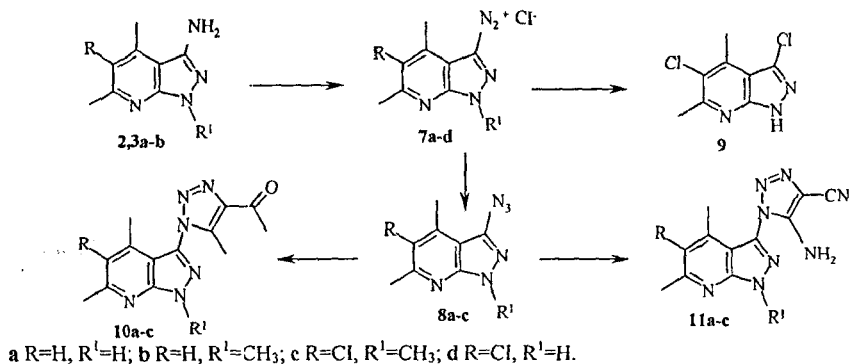


Синтезированные 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридины **2,3a-b** и 6-гидразино(алкилгидразино)никотинонитрилы **4-6** являются ценными полифункциональными соединениями, которые были использованы в дальнейших превращениях с целью синтеза потенциальных БАВ.

## 1.2 Синтез 3-азидопиразоло[3,4-*b*]пиридинов и их гетероциклизация с активными метиленовыми соединениями

3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридины **2,3a-b** проявляют свойства ароматических аминов. Они легко подвергаются диазотированию в солянокислом растворе при температуре  $-2-0^\circ \text{C}$ , образуя соответствующие диазонийхлориды **7a-d** (схема 2).

Соединения **7a-c** при температуре  $-2...+2^\circ \text{C}$  взаимодействуют с насыщенным раствором азидата натрия, давая с высоким выходом (76-84%) 3-азидопиразоло[3,4-*b*]пиридины **8a-c**. Установлено, что диазонийхлорид **7d** отличается крайней неустойчивостью, в условиях реакции он элиминирует диазогруппу и образует хлорпроизводное **9**.



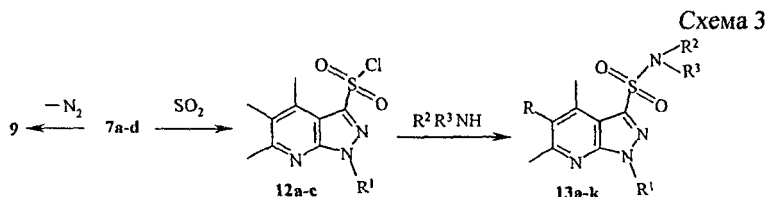
При нагревании азидов **8a-c** с избытком ацетилацетона в присутствии триэтиламина синтезирован ряд 3-(1,2,3-триазолил-1)пиразоло[3,4-*b*]-пиридинов **10a-c** (схема 2). Реакция протекает при кипячении в ацетонитриле в течение 4-6 ч с 56-81 % выходом целевых продуктов.

Взаимодействие азидов **8a-c** с малонитрилом проходит в более мягких условиях при температуре 55-60° С в этаноле в присутствии основания (Et<sub>3</sub>N) с образованием 3-(5-амино-4-циано-1,2,3-триазолил-1)пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **11a-c**, выход которых составляет 66-80 %.

### 1.3 Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридил-3-сульфонилхлоридов и сульфониламидов на их основе

На основе пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-дiazонийхлоридов **7a-c** посредством замещения диазогруппы на сульфогруппу нами успешно был осуществлён синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридил-3-сульфонилхлоридов (схема 3).

Для проведения реакции к насыщенному раствору SO<sub>2</sub> в ледяной уксусной кислоте прибавлялся по каплям раствор diaзонийхлоридов **7a-d**. В качестве катализатора использовалась безводная сернокислая медь. Найден оптимальный температурный режим реакции (0 - 4°С), позволяющий получать сульфонилхлориды **12a-c** с выходом 68-93 %. Показано, что diaзонийхлорид **7d**, как в вышерассмотренном случае, разлагается с образованием соединения **9**.



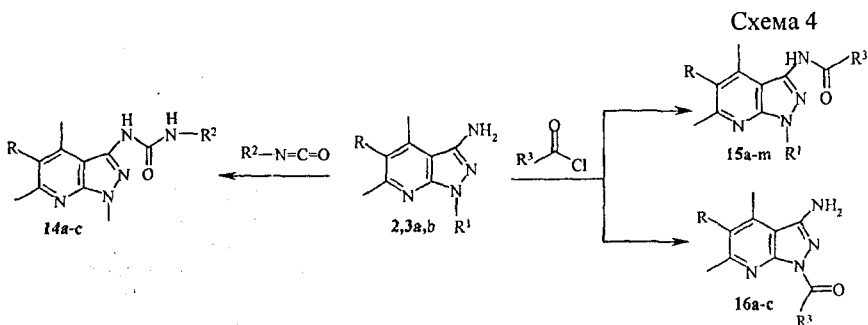
7,12a R = R<sup>1</sup> = H; 7,12b R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; 7,12c R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; 7d R = Cl, R<sup>1</sup> = H;  
 13a R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>3</sub>; 13b R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;  
 13c R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 2-хлорбензил; 13d R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = фурфурил; 13e R = H,  
 R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = аллил; 13f R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = бензил; 13g R = Cl; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H,  
 R<sup>3</sup> = 4-метоксифенил; 13h R = Cl; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>3</sub>; 13i R = Cl;  
 R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O; 13j R = Cl; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = бензил; 13k R = Cl;  
 R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = аллил.

Взаимодействием сульфонилхлоридов **12a-c** с различными аминами нами синтезирован ряд N-алкил(арил, гетерил)пиразоло[3,4-*b*]пиридил-3-сульфонамидов **13a-k**. Высокая реакционная способность сульфонилхлоридов позволила осуществить синтез при комнатной температуре с достаточно высокими выходами целевых продуктов (64-88 %).

#### 1.4 Синтез N-замещённых пиразоло[3,4-*b*]пиридил-3-мочевин, пиразоло[3,4-*b*]пиридил-3-карбоксамидов, 3-цианопиридил-6-гидразидов карбоновых кислот, семикарбазидов и гидразонов

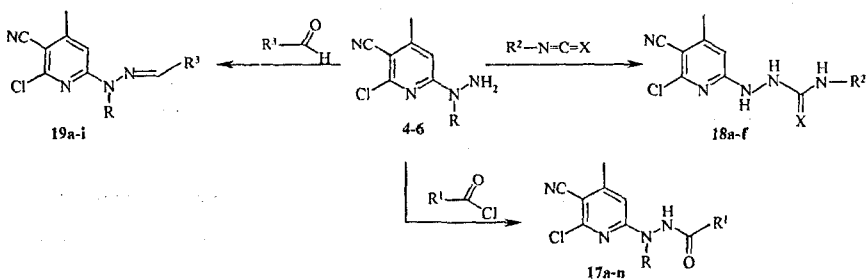
С целью расширения спектра потенциальных БАВ исследованы реакции ацилирования NH<sub>2</sub>-группы 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридинов **2,3a-b** и 6-гидразиноникотинонитрилов изоцианатами, изотиоцианатами и хлорангидридами карбоновых кислот.

Экспериментально установлено, что взаимодействие продуктов **2,3a-b** и **4-6** с ароматическими и алициклическими изоцианатами и изотиоцианатами протекает при кипячении в безводном диоксане в течение 4-5 ч и приводит к получению соответствующих N-замещённых мочевин **14a-c** с выходом 61-76 % (схема 4), семикарбазидов и тиосемикарбазидов **18a-f** с выходом 69-80% (схема 5).



**14a** R, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = циклогексил; **14b** R, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3,4-дихлорфенил; **14c** R, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-хлорфенил; **15a** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 4-метилфенил; **15b** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 4-хлорфенил; **15c** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **15d** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 2-метоксифенил; **15e** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = фенил; **15f** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = 2-хлорфенил; **15g** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = *n*-бутил; **15h** R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 2-хлорфенил; **15i** R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = 3-метоксифенил; **15j** R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **15k** R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = изобутил; **15l** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = этил; **15m** R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-хлорфенил; **16a** R = H; R<sup>3</sup> = 4-хлорфенил; **16b** R = Cl; R<sup>3</sup> = фенил; **16c** R = Cl; R<sup>3</sup> = 2-метоксифенил.

## Схема 5



**17a** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = фенил; **17b** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 3-метилфенил; **17c** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2-метоксифенил; **17d** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2-хлорфенил; **17e** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-метилфенил; **17f** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-хлорфенил; **17g** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = изобутил; **17h** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = 4-метилфенил; **17i** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = *n*-бутил; **17j** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = фенил; **17k** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **17l** R = H, R<sup>1</sup> = *n*-бутил; **17m** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-2,4; **17n** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = третбутил; **18a** R = H, R<sup>2</sup> = 3,4-дихлорфенил, X = O; **18b** R = H, R<sup>2</sup> = циклогексил, X = O; **18c** R = H, R<sup>2</sup> = этил, X = S; **18d** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = нафтил-1, X = O; **18e** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = этил, X = S; **18f** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = фенил, X = S; **19a** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 2-нитрофенил; **19b** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 4-метилфенил; **19c** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 4-этоксифенил; **19d** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 4-диэтиламинофенил; **19e** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 4-метилфенил; **19f** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 2-гидрокси-5-бромфенил; **19g** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 3,4-дихлорфенил; **19h** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 3-нитрофенил; **19i** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = 4-ацетиамидофенил.

Ацилирование 6-гидразионикотинонитрилов 4-6 хлорангидридами карбоновых кислот осуществляется в мягких условиях, при температуре 8-10°C с образованием гидразидов 17a-n (схема 5).

3-Аминопиразоло[3,4-*b*] пиридины **3a-b** реагируют с хлорангидридами при комнатной температуре с участием аминогруппы и образуют *N*-замещённые карбоксамиды **15a-k** в качестве единственных продуктов реакции (схема 4). 3-Аминопиразолопиридины **2a, b**, содержащие водород на эндоциклическом атоме азота пиразольного цикла, взаимодействуют с хлорангидридами алифатических карбоновых кислот селективно по аминогруппе, а с хлорангидридами ароматических кислот образуется либо смесь продуктов ацилирования по  $\text{NH}_2$ -группе и группе  $\text{NH}$  пиразола **15** и **16** (разделены колоночной хроматографией), либо только 1-*N*-ацилпроизводные **16** (схема 4).

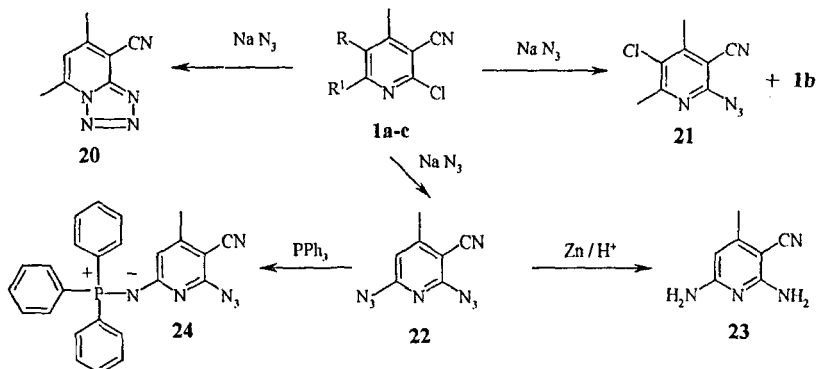
Реакцией пиридил-6-алкилгидразинов **5-6** с ароматическими альдегидами синтезирован ряд соответствующих *N*1-арил-*N*2-(4-метил-2-хлор-3-цианопиридил-6)гидразонов **19a-i** (схема 5).

## 2 Взаимодействие моно- и дихлорникотинитрилов с азидом натрия

Продолжая изучение взаимодействия хлорникотинитрилов **1a-c** с *N*-нуклеофилами, мы исследовали их реакции с азидом натрия.

Установлено, что 4,6-диметил-2-хлорникотинитрил **1a** реагирует с азидом натрия при нагревании в среде ДМФА при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч с образованием 5,7-диметил-8-цианотетразоло[1,5-*a*]пиридина **20** (схема 6). В ИК-спектре продукта **20** отсутствует полоса поглощения азидогруппы, что свидетельствует о замыкании последней на эндоциклический атом азота пиридина с образованием тетразольного цикла.

4,6-диметил-2,5-дихлорникотинитрил **1b** взаимодействует с азидом натрия при температуре  $40^\circ\text{C}$  в среде ДМФА, давая 2-азидо-4,6-диметил-5-хлорникотинитрил **21**, однако термическая нестабильность последнего не позволяет провести реакцию до конца и получить его с удовлетворительным выходом.



1a R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; b R=Cl, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; c R=H, R<sup>1</sup>=Cl.

4-Метил-2,6-дихлорникотинитрил **1c** легко реагирует с азидом натрия в среде ДМФА или ацетонитрила с образованием 2,6-диазидо-4-метилникотинитрила **22** (схема 6). Последний восстановлен цинковой пылью в растворе AcOH до 2,6-диамино-4-метилникотинитрила **23** с невысоким выходом 30 %.

Показано, что при взаимодействии 2,6-диазидо-4-метилникотинитрила **22** с трифенилфосфином в реакцию вступает одна азидогруппа в положении 6 и образуется моноиминофосфоран **24**, структура которого установлена совокупностью данных масс-, ЯМР <sup>1</sup>H и NOESY спектров.

### 3 Взаимодействие моно- и дихлорникотинитрилов с тиомочевинной и синтез производных на основе 3-циано-2(1H)-пиридинтионов

В качестве S-нуклеофильного реагента в реакциях с хлорникотинитрилами **1a-c** использовалась тиомочевина.

Синтез 4,6-диметил-3-циано-2(1H)-пиридинтиона **25a** описан в литературе. Реакция протекает при кипячении эквимольных количеств 4,6-диметил-2-хлорникотинитрила и тиомочевины в этаноле в течение 5-6 ч.

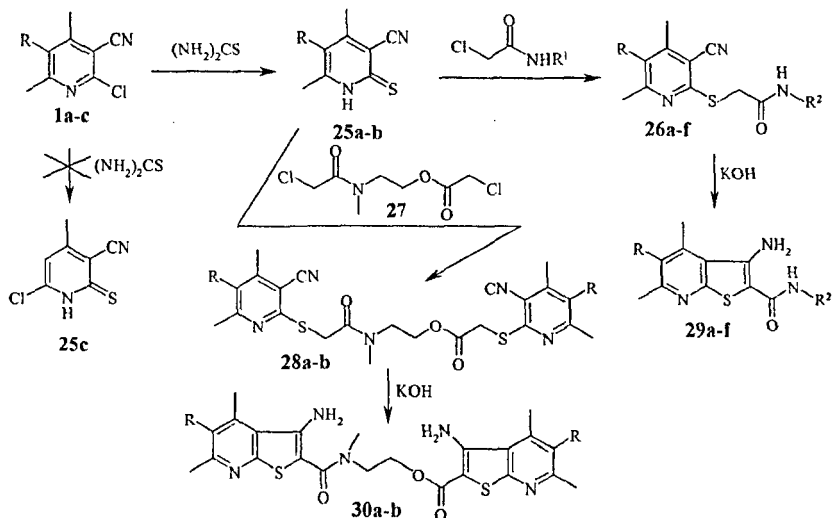
Замещение атома хлора в никотинитриле **1b** проходит в более жестких условиях при кипячении в изопропанол в течение 10 ч.

В процессе эксперимента установлено, что 4-метил-2,6-дихлорникотинитрил **1c** с тиомочевинной не взаимодействует. Даже при длительном

кипячении (до 40 ч) никотинонитрила **1c** с тиомочевинной в среде метанола, этанола, изопропанола, пропанола, бутанола не зафиксировано образование пиридинтиона или предшествующей ему тиурониевой соли. Во всех случаях из реакции выделен исходный никотинонитрил **1c**.

3-циано-2(1H)-пиридинтионы **25a-b** интересны в качестве полу-продуктов, обладающих широким спектром синтетических возможностей. Алкилированием последних N-замещёнными амидами хлоруксусной кислоты при комнатной температуре в среде ДМФА в присутствии эквимолярного количества щёлочи (KOH) получен ряд новых пиридил-2-сульфанилацетамидов **26a-f** (схема 7).

Схема 7



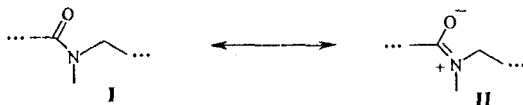
Необычный алкилирующий агент был синтезирован нами при действии хлорацетилхлорида на N-метилэтаноламин, что привело к образованию продукта двойного N- и O-ацилирования **27** (схема 7). Реагент **27**

гладко взаимодействует с двумя молекулами пиридинтионов **25a-b**, давая производные **28a-b** с выходом 68-74 %.

Гетероциклизацией продуктов алкилирования **26a-f** в условиях реакции Торпа-Циглера синтезированы 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **29a-f**. Синтез тиенопиридинов проведён в одну стадию без выделения *S*-алкилтиопроизводных. Соединения **28a-b** в аналогичных условиях также подвергаются циклизации, образуя продукты **30a-b**.

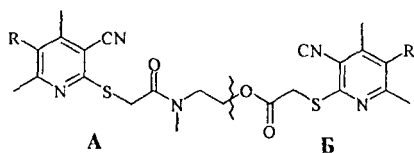
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **30a-b** сигналы протонов тиенопиридиновой системы, связанной с O-атомом *N*-метилэтаноламинного мостика, сдвинуты в более слабое поле. Протоны метиленовой группы  $\text{OCH}_2$  проявляются в виде триплетов с  $\delta = 4,45-4,47$  м. д., в то время как протоны  $\text{NCH}_2$  – в виде триплетов с  $\delta = 3,87-3,90$  м. д.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **28a,b** содержат набор сигналов протонов двух стереоизомеров. Молекулы **28a,b** можно представить в виде двух резонансных структур:



Структура **II** может существовать в виде двух стереоизомеров: *син*- и *анти*-. Их количественное соотношение в спектре 1:1, о чём свидетельствуют одинаковые площади пиков сигналов эквивалентных протонов, принадлежащих разным формам.

Пики молекулярных ионов продуктов **28**, **30a,b** в масс-спектрах электронного удара имеют не высокую относительную интенсивность (2-9 %). Первичная фрагментация молекулярных ионов соединений **28 a,b** характеризуется диссоциацией связи C—O:



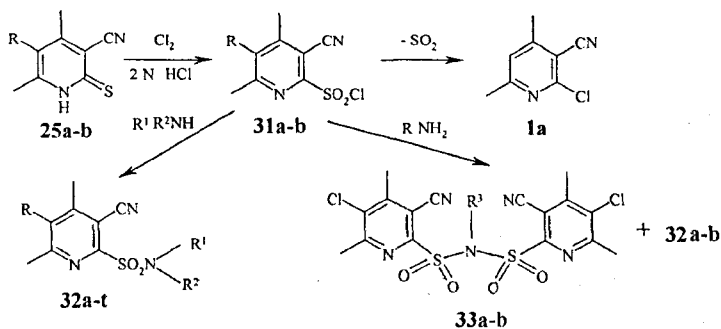


причём в спектрах имеются пики фрагментов [A]<sup>+</sup> интенсивностью 24-31%, тогда как пики фрагментов [Б]<sup>+</sup> отсутствуют. Первичная фрагментация молекулярных ионов соединений **30 a,b** аналогична.

Сведений о синтезе 3-цианопиридин-2-сульфонилхлоридов методом окислительного хлорирования пиридин-2-тионов нами в литературе не найдены. В то же время гетероциклические сульфонамиды широко известны в качестве фармакологических препаратов. С целью создания соединений с потенциальной лекарственной активностью успешно осуществлено окислительное хлорирование 3-циано-2(1H)-пиридинтионов **25a-b** с образованием пиридин-2-сульфонилхлоридов **31a,b**. Взаимодействием последних с первичными и вторичными аминами синтезирован ряд новых N-замещённых пиридил-2-сульфонамидов (схема 8).

Окислительное хлорирование 3-циано-2(1H)-пиридинтионов **25a-b** проведено в среде 2 N раствора HCl при постоянном токе хлора в интервале температур - 3-0 °C в течение 1-1,5 ч.

Схема 8



**25, 31a** R = H; **b** R = Cl; **32a** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-этилфенил; **b** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-метил-3-хлорфенил; **c** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = фурфурил; **d** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-хлорбензил; **e** R = Cl, R<sup>1</sup> = этил, R<sup>2</sup> = фенил; **f** R = Cl, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>3</sub>; **g** R = Cl, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O; **h** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = циклогексил; **i** R = Cl, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = (-CH<sub>2</sub>-)<sub>5</sub>; **j** R = Cl, R<sup>1</sup> = метил, R<sup>2</sup> = фенил; **k** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **l** R = Cl, R<sup>1</sup> = аллил, R<sup>2</sup> = аллил; **m** R = Cl, R<sup>1</sup> = этил, R<sup>2</sup> = этил; **n** R = Cl, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = бензимидазол-1-ил; **o** R = H, R<sup>1</sup> = фенил, R<sup>2</sup> = бензил; **p** R = H, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-этилфенил; **q** R = H, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = циклогексил; **r** R = H, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = изопропил; **s** R = H, R<sup>1</sup> = аллил, R<sup>2</sup> = аллил; **t** R = H, R<sup>1</sup> = метил, R<sup>2</sup> = фенил; **33a** R<sup>3</sup> = 2-этилфенил; **b** R<sup>3</sup> = 4-метил-3-хлорфенил.

Установлено, что пиридинтион **25b** с хорошим выходом (85%) даёт соответствующий сульфонилхлорид **31b**. Пиридинтион **25a** в процессе реакции также образует целевой сульфонилхлорид **31a**, однако на стадии сушки последний элиминирует молекулу  $\text{SO}_2$ , превращаясь в 4,6-диметил-2-хлорникотининитронитрил **1a** (схема 8).

Нами разработан способ синтеза сульфониламидов **32o-t** на основе неустойчивого сульфонилхлорида **31a**, позволяющий избежать его разложение. Для этого взаимодействие с аминами проведено в нетрадиционных условиях: в водной среде. Сульфонилхлорид вводился в реакцию влажным. Оптимальный температурный режим реакции 8-10 °С, выход целевых продуктов 64-74 %.

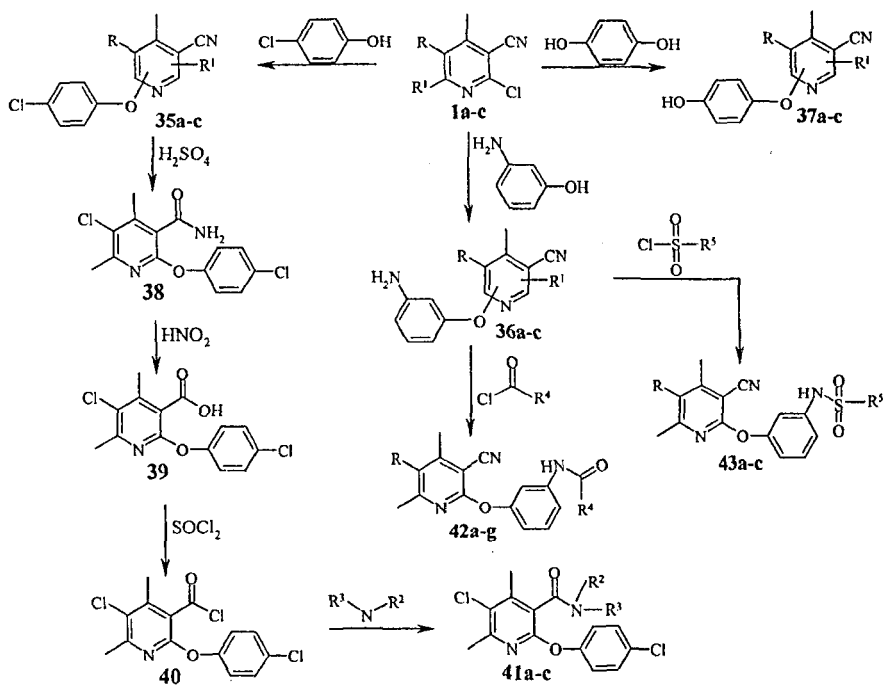
Сульфонилхлорид **31b** стабилен, в среде безводного бензола с вторичными аминами даёт с высоким выходом соответствующие сульфониламиды (69-91 %). Взаимодействие **31b** с первичными аминами осложняется образованием бис-сульфониламинов **33a,b** (схема 8). Исключить конкурирующую реакцию удаётся, если раствор сульфонилхлорида **31b** при температуре 10-15 °С прибавлять по каплям к раствору первичного амина (а не наоборот).

#### **4 Взаимодействие моно- и дихлорникотинонитрилов с фенолами и синтез N-замещённых 2-феноксиникотинамидов и N-{3-(3-циано-пиридилокси-2)-фенил}карбокс- и сульфониламидов**

Для введения в молекулу хлорникотинонитрилов **1a-c** феноксигруппы изучены реакции с 4-хлорфенолом, 3-аминофенолом и гидрохиноном (схема 9).

Реакции проводились в апротонном биполярном растворителе (ДМФА), для уменьшения смолообразования в реакционную массу барботировался азот. Для повышения нуклеофильности фенолы переводили в соответствующие феноляты. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ.

Схема 9



**1a** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **b** R=Cl, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **c** R=H, R<sup>1</sup>=Cl; **35-37a** R=H, R<sup>1</sup>=6-CH<sub>3</sub>; **b** R=Cl, R<sup>1</sup>=6-CH<sub>3</sub>; **c** R=H, R<sup>1</sup>=2-Cl; **41a** R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=4-хлорбензил; **b** R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=этил; **c** R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=н-бутил; **42a** R=Cl, R<sup>4</sup>=4-хлорфенил; **b** R=Cl, R<sup>4</sup>=2-метоксифенил; **c** R=Cl, R<sup>4</sup>=фенил; **d** R=H, R<sup>4</sup>=этил; **e** R=H, R<sup>4</sup>=хлорметил; **f** R=H, R<sup>4</sup>=4-хлорфенил; **g** R=H, R<sup>4</sup>=4-хлорфенил; **43a** R=H, R<sup>5</sup>=4-метилфенил; **b** R=H, R<sup>5</sup>=8-метоксихинолин-5-ил; **c** R=H, R<sup>5</sup>=2-нафтил.

Экспериментально определены индивидуальные оптимальные временные и температурные режимы каждой реакции, позволившие получить соответствующие продукты замещения **35-37a-c** с выходами 49-92 %.

Структура феноксипроизводных **35a-c** установлена на примере соединения **35c** совокупностью спектров NOESY и ЯМР<sup>13</sup>C, данные которых позволяют констатировать, что реакции 4-метил-2,6-дихлорникотинитрила **1c** с фенолами, как и реакции с гидразинами, протекают по 6 положению пиридинового кольца.

Нами показана возможность использования полученных фенокси-производных для синтеза потенциальных БАВ. Исходя из 2-(4-хлорфенокси)никотинонитрила **35b** осуществлён синтез N-замещённых амидов 2-(4-хлорфенокси)никотиновой кислоты **41a-c**, последовательность синтеза отображена на схеме 9).

С использованием 2-(3-аминофенокси)никотинонитрилов **36a-b** в реакциях с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот синтезируются ряды N-замещённых карбоксамидов **42a-g** и сульфонамидов **43a-c** (схема 9).

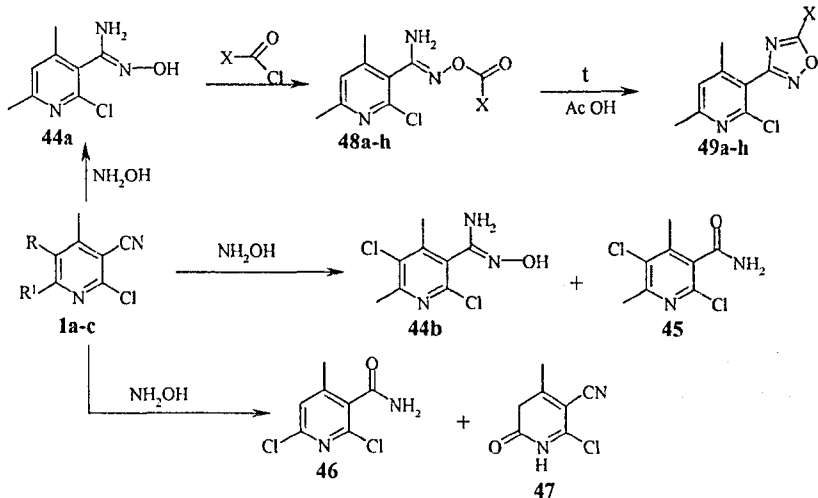
### **5 Взаимодействие моно- и дихлорникотинонитрилов с гидроксиламином и синтез O-замещённых пиридил-3-амидоксимов и 3-(1,2,4-оксадиазолил-3)-пиридинов**

В научной и патентной литературе нами не обнаружены данные о реакциях никотинонитрилов с гидроксиламином.

Установлено, что, несмотря на сходство исходных соединений **1a-c**, взаимодействие с гидроксиламином во всех трёх случаях приводит к образованию разных продуктов реакции (схема 10). Так, никотинонитрил **1a** после 16 ч кипячения с гидроксиламином в водно-спиртовой среде с выходом 71% образует 4,6-диметил-2-хлорпиридил-3-амидоксим **44a** в качестве единственного продукта реакции.

Никотинонитрил **1b** с гидроксиламином взаимодействует сложнее. В различных условиях проведения реакции (температура 40-78°C, время 18-45 ч) наряду с присоединением гидроксилamina по цианогруппе протекает конкурирующая реакция – щелочной гидролиз цианогруппы до амидной, причём последняя осуществляется преимущественно. Соотношение продуктов реакции **44b** : **45** составляет 1 : 2,2...2,5. Смесь продуктов была разделена на индивидуальные компоненты с помощью колоночной хроматографии.

Схема 10



**1a** R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; **1b** R = Cl, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; **1c** R = H, R<sup>1</sup> = Cl; **48**, **49** a X = Ph; b X = 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>; c X = 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl; d X = CH=CH-Ph; e X = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; f X = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-n; g X = 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>; h X = 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>.

Взаимодействие никотинонитрила **1c** с гидроксиламином в среде водного спирта к получению соответствующего пиридин-3-амидоксима не приводит. Вместо этого осуществляется щелочной гидролиз цианогруппы с образованием никотинамида **46** и замещение атома хлора в 6 положении пиридинового цикла на OH-группу с образованием 4-метил-2-хлор-3-циано-6(1H)-пиридона **47**. Последний из смеси был отделён переосаждением из 10%-ного раствора NaOH.

Таким образом, присутствие атома хлора в 5 положении пиридинового цикла уменьшает способность цианогруппы никотинонитрила к электрофильному присоединению гидроксилamina, а наличие подвижного атома хлора в положении 6 вместе с этим приводит к его гидролизу.

Нами показано, что 4,6-диметил-2-хлорпиридил-3-амидоксим **44a** легко ацилируется хлорангидридами карбоновых кислот при комнатной температуре. Ацилирование протекает селективно по группе OH с образованием O-замещённых 3-амидоксимов **48a-h** с выходом 44-70% (схема 10).

При кипячении продуктов **48a-h** в ледяной уксусной кислоте в течение 1-3 ч гладко протекает конденсация 1,2,4-оксадиазольного цикла с образованием 3-(5-X-1,2,4-оксадиазолил-3)-пиридинов **49a-h**.

#### 6 Биологическая активность синтезированных соединений

С целью поиска возможных путей применения синтезированных соединений были проведены испытания по выявлению веществ, обладающих антидотной, рострегулирующей и противомикробной активностями.

Установлено, что ряд производных, относящихся к пиразоло[3,4-*b*]-пиридил-3-карбоксамидам (**15d, e, i, l**), 3-цианопиридил-6-гидразонам (**19c, f, g, j**), N-замещённым пиридил-2-сульфониламидам (**32c, n**) и феноксипроизводным (**36b, 39, 41a**) в условиях лабораторного опыта проявляют значительный антидотный эффект (37-55 %) по отношению к гербициду 2,4-Д.

Особого внимания заслуживает соединение **19c**, которое показало в полевых условиях на растениях подсолнечника достаточно высокую антидотную активность (33 %) и может найти применение в качестве средства защиты против отрицательного воздействия 2,4-Д.

Данные первичной оценки рострегулирующих свойств синтезированных веществ позволяют констатировать, что некоторые представители синтезированных рядов соединений (**2b, 13d, 13i, 15a, 19c, 19g, 29e**) обладают достаточно высокой ростстимулирующей активностью (25-43 %), а продукт **29e** в условиях полевого мелкоделяночного опыта увеличивает урожайность подсолнечника на 16 %, обеспечивая таким образом прибавку к урожаю на 3,8 ц/га.

Кроме того, установлено, что отдельные N-замещённые 3-цианопиридил-2-сульфониламиды обладают антимикробной активностью.

## ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое изучение химических свойств 4,6-диметил-2-хлор-, 4,6-диметил-2,5-дихлор- и 4-метил-2,6-дихлорникотинитрилов в реакциях нуклеофильного замещения с гидразинами, азидом натрия, тиомочевинной, фенолами и электрофильных реакциях с гидроксиламином по цианогруппе.
2. Установлено, что 4,6-диметил-2-хлор-, 4,6-диметил-2,5-дихлорникотинитрилы при взаимодействии с гидразином и алкилгидразинами замещают атом хлора в положении 2 на гидразино(алкилгидразино)-группу с последующей гетероциклизацией в пиразольный цикл, причём реакции с этил- и 1,1-диметилгидразинами протекают с элиминированием  $C_2H_5$ - и  $CH_3$ -групп соответственно. 4-Метил-2,6-дихлорникотинитрил реагирует с гидразинами с замещением атома хлора в положении 6 пиридинового цикла.
3. Показана возможность диазотирования аминогруппы синтезированных 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридинов с последующим замещением диазогруппы в образовавшихся диазонийхлоридах на азидо- и сульфогруппы.
4. Выявлены особенности взаимодействия 2-хлор-, 2,5- и 2,6-дихлорникотинитрилов с азидом натрия. Установлено, что 4,6-диметил-2-хлорникотинитрил с азидом натрия даёт бициклический тетразола[4,5-*a*]пиридин, 4,6-диметил-2,5-дихлорникотинитрил – термически нестойкое 2-азидопроизводное, 4-метил-2,6-дихлорникотинитрил – стабильный 2,6-диазидозамещённый продукт. При взаимодействии последнего с трифенилфосфинем в реакцию вступает только азидогруппа в положении 6 пиридина с образованием иминофосфорана.
5. Разработаны способы синтеза 3-цианопиридил-2-сульфонилхлоридов окислительным хлорированием соответствующих 2(1Н)-

пиридинтионов и N-замещённых сульфониламидов на основе неустойчивого 4,6-диметил-3-цианопиридил-2-сульфонилхлорида.

6. В результате исследования взаимодействия с гидросиламином установлено, что 4,6-диметил-2-хлорникотинонитрил присоединяет гидросиламин по цианогруппе с образованием соответствующего пиридин-3-амидоксима, у 4,6-диметил-2,5-дихлорникотинонитрила наряду с присоединением гидросиламина осуществляется щелочной гидролиз цианогруппы до амидной, а у 4-метил-2,6-дихлорникотинонитрила вместе с гидролизом цианогруппы происходит замещение одного атома хлора на гидроксигруппу.
7. Показано, что ацилирование пиридин-3-амидоксимов хлорангидридами карбоновых кислот протекает селективно по атому кислорода, а продукты O-ацилирования легко конденсируются в 3-(1,2,4-оксадиазолил-3)пиридины.
8. Обнаружена высокая антидотная и рострегулирующая активность у ряда синтезированных соединений. В числе 3-цианопиридил-2-сульфониламидов выявлена антимикробная активность.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

- 1 Особенности взаимодействия некоторых 2-хлорникотинонитрилов с гидросиламином. Синтез 3-(1,2,4-оксадиазолил-3)пиридинов и их фрагментация под действием электронного удара / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко, Е.А. Кайгородова // Изв. Вузов. Химия и хим. технол. – 2005. – Т. 48. – Вып. 11. – С. 14-17.
- 2 Взаимодействие некоторых 2-хлорникотинонитрилов с гидразином и алкилгидразинами / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко, Е.А. Кайгородова // Изв. Вузов. Химия и хим. технол. – 2005. – Т. 48. – № 12. – С. 29-31.
- 3 Синтез 6-гидразино(алкилгидразино)-4-метил-2-хлорникотинонитрилов / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко, Л.Д. Конюшкин, Е.А. Кайгородова // Изв. Вузов. Химия и хим. технол. – 2006. – Т. 49. – № 8. – С. 119.
- 4 Синтез новых 2-алкилтионикотинонитрилов и 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов на их основе и скрининг потенциальных антидотов и регу-



- ляторов роста растений / И.Г. Дмитриева, В.Д. Стрелков, С.П. Доценко, Е.А. Кайгородова // Труды КубГАУ. – 2006. – №3. – С. 129-132.
- 5 Решение о выдаче патента РФ на изобр. от 18.07.2006 по заявке 2005119551/04, МПК<sup>7</sup> С 07 D 471/02. Применение 3-[(замещенный фенил)карбоксамидо]-1,4,6-триметил-5-R-пиразоло[4,5-*b*]-пиридинов в качестве антидотов 2,4-Д / И.Г. Дмитриева, Е.А. Кайгородова, Л.В. Дядюченко, В.Д. Стрелков, Н.Я. Губанова – Приоритет 23.06.2005.
  - 6 Решение о выдаче патента РФ на изобр. от 18.07.2006 по заявке 2005119555/04, МПК<sup>7</sup> С 07 D 213/85, 213/62. Применение N-замещенных 3-циано-4,6-диметил-5-хлорпиридил-2-сульфониламидов в качестве антидотов гербицида 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты в подсолнечнике / И.Г. Дмитриева, Е.А. Кайгородова, Л.В. Дядюченко, В.Д. Стрелков, С.П. Доценко – Приоритет 23.06.2005.
  - 7 Решение о выдаче патента РФ на изобр. от 19.07.2006 по заявке 2005119578/04, МПК<sup>7</sup> С 07 D 471/02. Применение 3-амино(замещенный амино)-1,4,6-триметил-5-R-пиразоло-[4,5-*b*]пиридинов в качестве регуляторов роста подсолнечника / И.Г. Дмитриева, Е.А. Кайгородова, Л.В. Дядюченко, В.Д. Стрелков, Л.И. Исакова – Приоритет 23.06.2005.
  - 8 Реакции некоторых 3-циано-2-хлорпиридинов с гидразином и алкилгидразинами / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко, В.Н. Заплишний // Агротехнический метод защиты растений от вредных организмов: Сб. материалов Всероссийской научно-практической конф., Краснодар, 14-18 июня 2005. – С. 169-170.
  - 9 Биологическая активность производных 3-амино-4,6-диметилпиразоло[4,5-*b*]пиридинов / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко, В.Д. Стрелков, Е.А. Кайгородова // Актуальные вопросы экологии и природопользования: Сб. материалов Международной научно-практической конф., г. Ставрополь, ноябрь 2005. – С. 424-427.
  - 10 3-Циано-пиридил-2-гидразоны – антидоты для защиты подсолнечника от фитотоксического действия 2,4-Д / И.Г. Дмитриева // Агрохимические приемы повышения плодородия почв и продуктивности сельскохозяйственных культур в адаптивно ландшафтных системах земледелия: Сб. материалов сороковой Международной научной конф., г. Москва, 19-20 апреля 2006. – С. 218-220.
  - 11 Особенности свойства 4,6-диметил-5-R-3-циано-пиридил-2-сульфонил-хлоридов / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко, Е.А. Кайгородова // В кн. «Азотистые гетероциклы» / под ред. В. Г. Карцева. – М: ICSPF-press, 2006. – Т. 2. – С. 107.

Подписано в печать 27.12.2006 г. Формат 60x84  $\frac{1}{16}$   
Бумага офсетная Офсетная печать  
Печ. л. 1 Заказ № 673  
Тираж 100 экз.

---

Отпечатано в типографии КубГАУ  
350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13