

Посвящается академику О. Н. Чупахину в связи с его 80-летием

Т. А. Калинина¹, Ю. С. Шамина¹, Т. В. Глухарева¹, Ю. Ю. Моржерин^{1*},
Ж.-Д. Фан², Р. А. Борзенкова¹, Е. С. Сколобанова¹, И. С. Киселева¹

**1,2,3-ТИАДИАЗОЛИЛИЗОЦИАНАТЫ
В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.
ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНИНОВОЙ АКТИВНОСТИ N-(4-МЕТИЛ-
1,2,3-ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛ)-N'-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)МОЧЕВИНЫ**

Предложен простой способ синтеза 1,2,3-тиадиазолилмочевин реакцией 1,2,3-тиадиазолилизацианатов с первичными аминами. 1,2,3-Тиадиазолилизацианаты получены *in situ* в результате перегруппировки Курциуса 1,2,3-тиадиазолилкарбонил-азидов. Исследована цитокининовая активность N-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-N'-(4-метилфенил)мочевины, являющейся аналогом тидиазурона и отличающейся наличием в молекуле двух метильных групп.

Ключевые слова: 6-бензиламинопурин, изоцианаты, мочевины, 1,2,3-тиадиазол, тидиазурон, цитокинины.

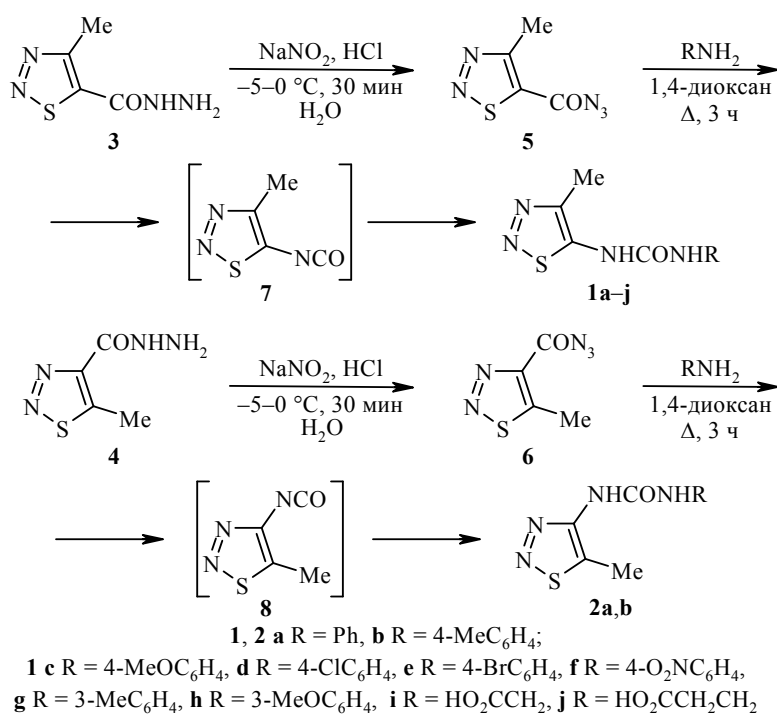
В ряду 1,2,3-тиадиазолов обнаружены соединения, обладающие различными видами биологической активности и полезными свойствами [1–3]. Наиболее широко биологическая активность 1,2,3-тиадиазолов изучалась по отношению к растениям [4–6]. Широкое применение в сельском хозяйстве нашли такие синтетические активаторы системной приобретённой устойчивости растений [7], как бион (*S*-метилловый эфир бензо[1,2,3]тиадиазол-7-тиокарбоновой кислоты) [8, 9] и тиадинил (*N*-(3-хлор-4-метилфенил)-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид) [10, 11], являющиеся производными 1,2,3-тиадиазола. 5-Фенилуреидо-1,2,3-тиадиазол (тидiazурон, TDZ) [12] является эффективным дефолиантом, например, тонковолокнистого хлопчатника *Gossypium hirsutum* L. и фасоли *Phaseolus lunatus* L. Являясь аналогом цитокининов, тидiazурон применяется в системах *in vitro* для культивирования клеток новых перспективных гибридов и трансгенных растений. TDZ также нашёл широкое применение в биотехнологии [13]. Это соединение используется для индукции образования корней и побегов в каллусных культурах, полученных из листовых и стеблевых эксплантов и корней различных растений [14]. Следует подчеркнуть, что во многих биотестах тидiazурон проявляет значительно большую цитокининовую активность даже в концентрациях на 2–3 порядка меньше, чем классические пуриновые цитокинины: зеатин, кинетин и 6-бензиламинопурин (BAP) [15].

В данной работе мы представляем удобный синтез аналогов TDZ, используя в качестве синтонов (4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)изоцианат и (5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-ил)изоцианат.

Основными методами синтеза 1,2,3-тиадиазолилмочевин являются реакция карбамоилирования амино-1,2,3-тиадиазолов изоцианатами и взаимодействие 1,2,3-тиадиазолилизацианатов с различными аминами [12, 16]. Использование второго способа позволяет значительно расширить ряд

производных за счёт варьирования структур аминов. (1,2,3-Тиadiaзол-4-ил)-изоцианат в литературе не описан. (1,2,3-Тиadiaзол-5-ил)изоцианат получают преимущественно из хлорангирида 1,2,3-тиadiaзол-5-карбоновой кислоты взаимодействием с азидом натрия и последующей перегруппировкой Курциуса образующегося ацилазида [16]. Подобный подход был предложен испанскими учёными для получения самого TDZ [17], однако его использование ограничено малодоступностью хлорангирида 1,2,3-тиadiaзол-5-карбоновой кислоты.

Нами предложен способ синтеза изомерных тиadiaзолилмочевин **1**, **2** через гидразиды 1,2,3-тиadiaзолкарбоновых кислот **3**, **4**, полученных из соответствующих этиловых эфиров [18–20]. Реакцией диазотирования гидразидов **3**, **4** синтезированы 1,2,3-тиadiaзолилкарбонилазиды **5**, **6**. При взаимодействии с соответствующими аминами 1,2,3-тиadiaзолизоцианаты **7**, **8**, образующиеся *in situ* в результате перегруппировки Курциуса [16] ацилазидов **5**, **6**, дают 1,2,3-тиadiaзолилмочевины **1a–j**, **2a,b**. Следует отметить, что данные реакции протекают достаточно легко при кипячении в 1,4-диоксане в течение 3 ч без применения катализаторов, более высокие выходы конечных продуктов были получены при использовании ацилазида **5** и ароматических аминов.



Исходя из того, что тиadiaзурон обладает цитокининовой активностью, мы сравнивали действие его диметилпроизводного **1b** с действием ВАР и TDZ. Для этого использовали тест-систему, основанную на активации деления клеток цитокинином. Это – один из специфических эффектов этих фитогормонов. В данном случае цитокининовую активность оценивали по приросту массы изолированных семядолей огурца в темноте. Этот биотест был предложен в 1971 г. [21], является высокочувствительным и исполь-

зуется для определения содержания эндогенных цитокининов [22–25]. Установлено, что на ранних стадиях прорастания семян и роста семядолей увеличение их массы связано, прежде всего, с активным делением клеток.

Учитывая, что наибольшая скорость деления клеток наблюдается на ранних этапах роста семядолей, а также тот факт, что существует тканевая, органная, возрастная, сортовая и видовая специфика ответной реакции на гормон, описанная в литературе [26–28], мы исследовали влияние TDZ, тиадиазолмочевины **1b** и ВАР на рост изолированных семядолей этиолированных проростков огурца разных сортов ("феникс", "кустовый") и разного возраста (5, 7 и 10 сут после замачивания семян).

TDZ и ВАР ускоряли рост 5-дневных семядолей. Эффект зависел от концентрации действующего вещества. Уже в концентрациях 10^{-8} и $5 \cdot 10^{-8}$ М TDZ и его производное **1b** увеличивали прирост массы семядолей до 115 и 110% соответственно, по сравнению с контролем (рис. 1). При концентрации 10^{-5} М TDZ практически на 10% был более эффективен, чем ВАР. Максимальный эффект тидазурана, как и ВАР, составлял более 140% при использовании $5 \cdot 10^{-5}$ М растворов. Соединение **1b** наиболее сильно стимулировало рост (120%) при использовании концентрации 10^{-4} М. Таким образом, полученные в данном биотесте результаты подтвердили имеющиеся в литературе данные о том, что TDZ проявляет высокую биологическую активность, иногда большую, чем цитокинины пуринового ряда (ВАР). Введение в молекулу тидазурана двух метильных групп (соединение **1b**) снижало его стимулирующее действие на рост семядолей практически во всём концентрационном диапазоне, особенно сильно при концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М. Таким образом, стимулирующее действие *N*-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-метилфенил) мочевины (**1b**) на рост семядолей было слабее и проявлялось при большей концентрации, чем в случае использования TDZ и ВАР.

По мере роста семядолей (возраст проростков 7 сут) стимулирующий эффект соединения **1b** в сравнении с TDZ и ВАР снижался в 1.5–2.5 раза, особенно в области концентраций 10^{-7} – $5 \cdot 10^{-5}$ М (рис. 2). Ещё меньший эффект ВАР и соединения **1b** наблюдали у 10-дневных проростков (рис. 3). Как соединение **1b**, так и ВАР более чем вдвое, по сравнению с водой, активировали рост семядолей только при использовании высоких концентраций: 10^{-4} М раствора (соединение **1b**), более $5.5 \cdot 10^{-5}$ М (ВАР). TDZ у 10-дневных проростков обнаруживал такие же эффекты, как у 7-дневных.

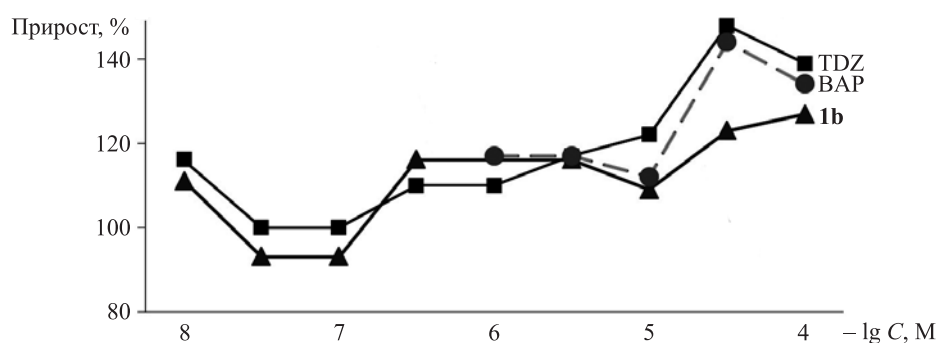


Рис. 1. Влияние TDZ, ВАР и тиадиазолмочевины **1b** на прирост изолированных семядолей этиолированных проростков огурцов в зависимости от концентрации. Сорт "феникс", возраст проростков 5 сут после замачивания семян

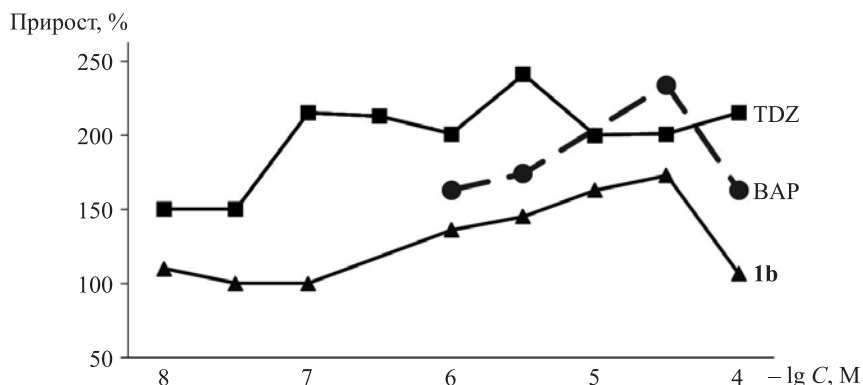


Рис. 2. Влияние TDZ, BAP и тиадиазолилмочевины **1b** на прирост изолированных семядолей этиолированных проростков огурца. Сорт "кустовый", возраст проростков 7 сут после замачивания семян

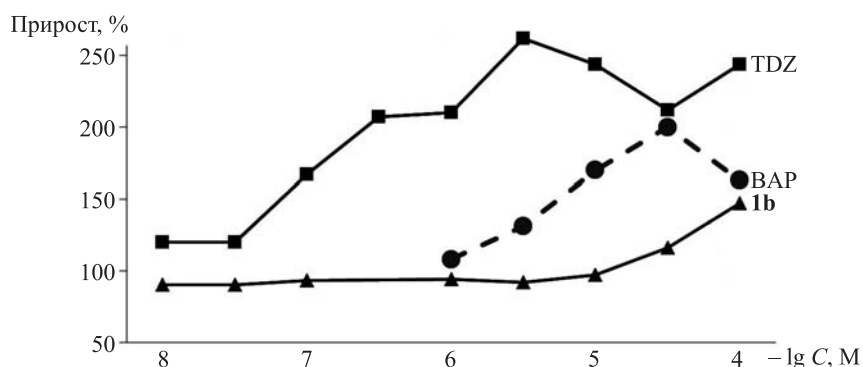


Рис. 3. Влияние TDZ, BAP и тиадиазолилмочевины **1b** на прирост изолированных семядолей этиолированных проростков огурца. Сорт "феникс", возраст проростков 10 сут после замачивания семян

Необходимо отметить, что в литературе имеются сведения о влиянии *N*-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-фенил)мочевины – метилированного производного тидазурина [29], на рост семядолей тыквы и сборку полисом. Показано, что введение одной метильной группы в положение 4 тиадиазольного цикла не оказывало влияния на эффективность тидазурина в этих тест-системах: это производное стимулировало рост семядолей и сборку полисом в той же мере, как и тидазурон.

Таким образом, в результате данного исследования был предложен простой удобный метод синтеза широкого ряда 4-метил-1,2,3-тиадиазолил-5-мочевин и 5-метил-1,2,3-тиадиазолил-4-мочевин на основе получаемых *in situ* 1,2,3-тиадиазолилизотиоцианатов. Исследовано стимулирующее действие *N*-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-метилфенил)мочевины на рост семядолей огурца. Показано, что данное соединение проявляет цитокининовую активность на данных тест-системах, однако является менее эффективным, чем 6-бензиламинопурин и тидазурон.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha (НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС, в Лаборатории комплексных

исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS QP-2010 Plus (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II. Определение галогенов проведено методом сжигания по Шенигеру [30]. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений проведён при помощи ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1:2 (проявление в УФ свете).

Получение 1,2,3-гиадиазолкарбонилазидов 5 и 6 (общая методика). В 400 мл 0.5 н. HCl суспендируют 3.2 г (20.2 ммоль) гидразида гиадиазолилкарбоновой кислоты **3** или **4** [31, 32]. При охлаждении ($-5-0$ °C) и перемешивании прикапывают раствор 11.2 г (161.6 ммоль) NaNO₂ в 50 мл воды. Выдерживают 30 мин и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединённый органический экстракт сушат над Na₂SO₄, отгоняют растворитель. Полученное светлое масло используют в дальнейших реакциях без очистки.

4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-карбонилазид (5). Выход 2.43 г (71%). Тёмно-жёлтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2168, 2130, 1693, 1507, 1440, 1240, 1200. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.89 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.7 (CH₃); 140.2; 162.1; 164.6 (C=O).

5-Метил[1,2,3]гиадиазол-4-карбонилазид (6). Выход 2.33 г (68%). Жёлтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2280, 2140, 1734, 1692, 1564, 1490, 1315, 1270, 1200. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.1 (CH₃); 150.2; 162.9; 166.3 (C=O).

Получение 1,2,3-гиадиазолилмочевин 1a–j и 2a,b (общая методика). В сухом 1,4-диоксане растворяют 3 ммоль азиды гиадиазолилкарбоновой кислоты **5** или **6**, затем добавляют 3 ммоль соответствующего анилина или аминокислоты. Реакцию проводят при интенсивном перемешивании и кипячении в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

N-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-N'-фенилмочевина (1a). Выход 0.408 г (58%). Бежевый порошок. Т. пл. 267–268 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330, 3270, 3200, 3140, 1685, 1600, 1556, 1440, 1400, 1200. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3H, с, CH₃); 7.05 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.33 (2H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.49 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar); 9.15 (1H, с, NH); 10.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.7 (CH₃); 118.5 (CH Ar); 123.1 (CH Ar); 129.0 (CH Ar); 138.3; 142.2 (C Ar); 146.9; 151.7 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 59 (58), 77 (97), 87 (100), 119 (38), 234 [M]⁺ (7). Найдено, %: C 51.25; H 4.32; N 23.92; S 13.70. C₁₀H₁₀N₄OS. Вычислено, %: C 51.27; H 4.30; N 23.91; S 13.69.

N-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-N'-(4-метилфенил)мочевина (1b). Выход 0.470 г (63%). Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 290–291 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330, 3270, 3160, 3080, 2990, 1690, 1616, 1556, 1516, 1400, 1320, 1200. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, CH₃); 2.58 (3H, с, CH₃); 7.13 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.37 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 9.06 (1H, с, NH); 10.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.2 (CH₃); 20.8 (CH₃); 119.1 (CH Ar); 129.9 (CH Ar); 132.5; 136.2; 142.6; 147.5; 152.2 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 59 (47), 65 (30), 77 (45), 87 (100), 106 (82), 133 (36), 220 (25), 248 [M]⁺ (3). Найдено, %: C 53.23; H 4.85; N 22.58; S 12.92. C₁₁H₁₂N₄OS. Вычислено, %: C 53.21; H 4.87; N 22.56; S 12.91.

N-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-N'-(4-метоксифенил)мочевина (1c). Выход 0.460 г (58%). Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 268–269 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300, 3200, 3090, 2930, 2830, 2360, 1690, 1620, 1560, 1460, 1430, 1330, 1250, 1200. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (3H, с, CH₃); 3.73 (3H, с, OCH₃); 6.91 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.39 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 8.98 (1H, с, NH); 10.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.1 (CH₃); 55.8 (OCH₃); 114.7 (CH Ar); 121.0 (CH Ar); 131.8; 142.4; 147.6; 152.3; 155.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 59 (64), 87 (71), 122 (100), 134 (30), 149 (44), 236 (11), 264 [M]⁺ (2). Найдено, %: C 49.98; H 4.85; N 21.22; S 12.14. C₁₁H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 49.99; H 4.58; N 21.20; S 12.13.

***N*-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-хлорфенил)мочевина (1d).** Выход 0.403 г (50%). Серый порошок. Т. пл. 283–284 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330, 3200, 3160, 3130, 3075, 2950, 1700, 1620, 1560, 1490, 1400, 1340, 1280, 1210. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, с, CH_3); 7.35 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.51 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 9.14 (1H, с, NH); 9.97 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.1 (CH_3); 120.8 (CH Ar); 127.4; 129.3 (CH Ar); 137.8; 142.8; 147.3; 152.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 60 (86), 87 (100), 90 (72), 99 (30), 115 (50), 125 (65), 126 (47), 127 (46), 153 (94), 155 (28), 240 (14), 268 $[\text{M}]^+$ (2). Найдено, %: C 44.71; H 3.37; Cl 13.22; N 20.84; S 11.95. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 44.70; H 3.38; Cl 13.19; N 20.85; S 11.93.

***N*-(4-Бромфенил)-*N'*-(4-метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)мочевина (1e).** Выход 0.583 г (62%). Светло-бежевый порошок. Т. пл. 278–279 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320, 3270, 3200, 3070, 3010, 1700, 1620, 1590, 1560, 1490, 1400, 1370, 1340, 1320, 1290, 1210. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3H, с, CH_3); 7.35 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.51 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 9.12 (1H, с, NH); 10.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.7 (CH_3); 114.6; 120.5 (CH Ar); 131.7 (CH Ar); 137.8; 142.4; 146.8; 151.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 60 (58), 87 (100), 115 (20), 199 (29), 286 (15), 312 (2), 314 $[\text{M}]^+$ (3). Найдено, %: C 38.33; H 2.92; Br 25.52; N 17.84; S 10.25. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 38.35; H 2.90; Br 25.51; N 17.85; S 10.24.

***N*-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-нитрофенил)мочевина (1f).** Выход 0.586 г (70%). Жёлтый порошок. Т. пл. 292–293 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320, 3270, 3220, 3080, 3020, 2950, 1710, 1620, 1600, 1580, 1510, 1400, 1350, 1260, 1200. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, с, CH_3); 7.72 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.21 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 9.75 (1H, с, NH); 10.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.5 (CH_3); 118.0 (CH Ar); 125.0 (CH Ar); 142.0; 142.8; 144.6; 146.3; 151.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 78 (17), 90 (100), 106 (31), 115 (56), 134 (65), 164 (38), 251 $[\text{M}-\text{N}_2]^+$ (2). Найдено, %: C 43.03; H 3.25; N 25.29; S 11.46. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 43.01; H 3.25; N 25.28; S 11.48.

***N*-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-*N'*-(3-метилфенил)мочевина (1g).** Выход 0.409 г (54%). Бежевый порошок. Т. пл. 254–255 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 3200, 3160, 3030, 2900, 1690, 1620, 1600, 1550, 1480, 1450, 1400, 1370, 1320, 1290, 1210. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с, CH_3); 2.59 (3H, с, CH_3); 6.82 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.15 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.20 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.32 (1H, с, H Ar); 8.88 (1H, с, NH); 9.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.7 (CH_3); 21.2 (CH_3); 115.7 (CH Ar); 119.0 (CH Ar); 123.8 (CH Ar); 128.9 (CH Ar); 138.2; 138.4; 142.1; 146.9; 151.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 77 (46), 87 (100), 91 (90), 106 (47), 133 (36), 220 (50), 248 $[\text{M}]^+$ (4). Найдено, %: C 53.21; H 4.82; N 22.57; S 12.90. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 53.21; H 4.87; N 22.56; S 12.91.

***N*-(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-ил)-*N'*-(3-метоксифенил)мочевина (1h).** Выход 0.254 г (32%). Светло-коричневый порошок. Т. пл. 249–250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270, 3220, 3080, 3050, 3000, 2840, 1690, 1630, 1600, 1560, 1490, 1430, 1400, 1370, 1340, 1290, 1240, 1200. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3H, с, CH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 6.56 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 2.8$, H Ar); 6.91 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 1.2$, H Ar); 7.16 (1H, т, $J = 8.2$, H Ar); 7.19 (1H, д, $J = 1.2$, H Ar); 8.97 (1H, с, NH); 9.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.6 (CH_3); 55.0 (OCH_3); 104.3 (CH Ar); 108.5 (CH Ar); 110.8 (CH Ar); 129.8 (CH Ar); 139.5; 142.2; 146.8; 151.6; 159.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 77 (50), 87 (100), 107 (44), 149 (34), 236 (15), 264 $[\text{M}]^+$ (2). Найдено, %: C 49.97; H 4.58; N 21.23; S 12.12. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 49.99; H 4.58; N 21.20; S 12.13.

(4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-илкарбамоил)аминоуксусная кислота (1i). Выход 0.551 г (85%). Бежевый порошок. Т. пл. 223–224 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3251, 3008, 2944, 1750, 1732, 1690, 1555, 1277, 1246, 1216. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.55 (3H, с, CH_3); 3.89 (2H, д, $J = 5.2$, CH_2); 6.89 (1H, т, $J = 5.2$, NH); 9.10 (1H, с, NH); 10.10 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.7 (CH_3); 42.0 (CH_2); 141.5 (C Het); 147.7 (C Het); 154.3 (C=O); 171.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 59 (100), 87 (72),

113 (41), 142 (28), 188 (9), 216 [M]⁺ (2). Найдено, %: С 33.35; Н 3.75; N 25.92; S 14.84. С₆H₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 33.33; Н 3.73; N 25.91; S 14.83.

3-[4-Метил[1,2,3]гиадиазол-5-илкарбамоил]аминопропионовая кислота (1j). Выход 0.560 г (81%). Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 218–219 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400, 3270, 3250, 2950, 2900, 2360, 1700, 1690, 1680, 1480, 1200. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.44 (2H, т, J = 6.0, CH₂); 2.51 (3H, с, CH₃); 3.41 (2H, д, т, J = 6.0, J = 5.6, CH₂); 6.81 (1H, т, J = 5.6, NH); 9.88 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.7 (CH₃); 34.4 (CH₂); 35.9 (CH₂); 141.3 (C Het); 147.8 (C Het); 154.1 (C=O); 173.6 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 70 (75), 87 (100), 98 (44), 113 (63), 142 (38), 184 (15), 230 [M]⁺ (2). Найдено, %: С 36.55; Н 4.35; N 24.37; S 13.94. С₇H₁₀N₄O₃S. Вычислено, %: С 36.52; Н 4.38; N 24.33; S 13.93.

N-(5-Метил[1,2,3]гиадиазол-4-ил)-N'-фенилмочевина (2a). Выход 0.324 г (46%). Бежевый порошок. Т. пл. 184–185 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3260, 3130, 3080, 3040, 3000, 1680, 1620, 1550, 1440, 1320, 1280, 1240. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.51 (3H, с, CH₃); 6.94 (1H, т, J = 7.6, H Ar); 7.24 (2H, т, J = 7.6, H Ar); 7.44 (2H, д, J = 7.6, H Ar); 8.84 (1H, с, NH); 8.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 9.7 (CH₃); 118.5 (CH Ar); 122.2 (CH Ar); 128.8 (CH Ar); 139.5; 143.1; 152.7; 154.0 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 59 (99), 77 (68), 87 (100), 120 (27), 206 (35), 234 [M]⁺ (23). Найдено, %: С 51.28; Н 4.32; N 23.91; S 13.71. С₁₀H₁₀N₄OS. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.30; N 23.91; S 13.69.

N-(5-Метил[1,2,3]гиадиазол-4-ил)-N'-(4-метилфенил)мочевина (2b). Выход 0.305 г (41%). Бежевый порошок. Т. пл. 170–171 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.28 (3H, с, CH₃); 2.51 (3H, с, CH₃); 7.03 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.31 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 8.72 (1H, с, NH); 8.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 9.7 (CH₃); 20.3 (CH₃); 118.6 (CH Ar); 129.1 (CH Ar); 131.0 (C Ar); 136.9; 142.9 (C Ar); 152.7; 154.0 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 59 (81), 77 (32), 87 (100), 106 (71), 133 (23), 220 (18), 248 [M]⁺ (16). Найдено, %: С 53.22; Н 4.86; N 22.56; S 12.92. С₁₁H₁₂N₄OS. Вычислено, %: С 53.21; Н 4.87; N 22.56; S 12.91.

Биологическое исследование. В чашки Петри с испытуемыми растворами (4–5 мл) раскладывают предварительно взвешенные этиолированные семядоли (исходная масса M₁). В контрольном варианте семядоли помещают в чашки с водой (массы M_{1c} и M_{2c} соответственно). Каждая проба включает пять семядолей, взятых в четырёх повторностях. Чашки помещают в темноту на 48 ч, после чего семядоли вновь взвешивают (M₂). Определяют абсолютный прирост массы семядолей и в процентах к их приросту в контрольном варианте, принятом за 100%, по формуле

$$\frac{M_2 + M_1}{M_{2c} - M_{1c}} \cdot 100$$

На рис. 1–3 каждая точка является средним значением из четырёх определений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 13-03-00137 А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Л. Петров, М. Иехлев, Ф. С. Тепляков, *Журн. орган. химии*, **48**, 728 (2012). [*Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 728 (2012).]
2. Н. П. Бельская, А. И. Болгова, М. Л. Кондратьева, О. С. Ельцов, В. А. Бакулев, *Изв. АН, Сер. хим.*, **60**, 876 (2011). [*Russ. Chem. Bull.*, **60**, 896 (2011).]
3. П. Е. Прохорова, Т. В. Глухарева, Л. В. Дюдя, Е. А. Алексеева, Ю. Ю. Моржерин, *Изв. АН, Сер. хим.*, **59**, 848 (2010). [*Russ. Chem. Bull.*, **59**, 867 (2010).]
4. Yu. Yu. Morzherin, P. E. Prokhorova, D. A. Musikhin, T. V. Glukhareva, Zh. H. Fan, *Pure Appl. Chem.*, **83**, 715 (2011).
5. D.-D. Guo, D. Wang, Z.-J. Fan, J.-J. Li, H.-B. Song, Q. Fan, T. A. Kalinina, Y. Y. Morzherin, N. P. Belskaya, V. A. Bakulev, *Chin. J. Struct. Chem.*, **31**, 1721 (2012).

6. W. T. Mao, D. D. Guo, Z. J. Fan, X.-Sh. Gu, H. B. Song, D. Wang, Q. Fan, T. A. Kalinina, Y. Y. Morzherin, V. A. Bakulev, *Chin. J. Struct. Chem.*, **32**, 357 (2013).
7. J. Ryals, S. Uknes, E. Ward, *Plant Physiol.*, **104**, 1109 (1994).
8. K. A. Lawton, L. Friedrich, M. Hunt, K. Weymann, T. Delaney, H. Kessmann, Th. Staub, J. Ryals, *Plant J.*, **10**, 71 (1996).
9. Z. Azami-Sardoocci, H. S. Seifi, D. Vleeschauwer, M. Höfte, *Australas. Plant Pathol.*, **42**, 485 (2013).
10. K. Tsubata, O. Sanpei, K. Takagi, K. Umetani, T. Uchikurohane, S. Tajima, WO Pat. Appl. 9923084.
11. M. Yasuda, M. Kusajima, M. Nakajima, K. Akutsu, T. Kudo, Sh. Yoshida, H. Nakashita, *J. Pestic. Sci.*, **31**, 329 (2006).
12. H. Schulz, F. Arndt, DE Pat. Appl. 2214632.
13. A. R. Gill, P. Siwach, *Res. J. BioTechnol.*, **9**, 63 (2014).
14. C. A. Huettelman, J. E. Preece, *Plant Cell, Tissue Organ Cult.*, **33**, 105 (1993).
15. R. U. Rehman, M. F. Chaudhary, K. M. Khawar, G. Lu, A. Mannan, M. Zia, *Biologia*, **69**, 341 (2014).
16. P. Muthuppalaniappan, S. Viswanadha, G. S. Merikapudi, S. K. Vakkalanka, WO Pat. Appl. 2011042797.
17. A. Abad, C. Agulló, A.C. Cuñat, R. Jiménez, C. Vilanova, *J. Agric. Food Chem.*, **52**, 4675 (2004).
18. R. Raap, R. G. Micetich, *Can. J. Chem.*, **46**, 1057 (1968).
19. W.-M. Xu, Sh.-Z. Li, M. He, S. Yang, P. Li, X.-Y. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 5821 (2013).
20. J. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.*, **333**, 6 (1904).
21. R. A. Fletcher, D. McCullagh, *Planta*, **101**, 88 (1971).
22. R. A. Fletcher, V. Kallidumbil, S. N. Bhardwaj, *Plant Cell Physiol.*, **23**, 717 (1982).
23. A. J. Al Mansouri, S. S. Kurup, *Emirates J. Food Agricult.*, **21**, 48 (2009).
24. J. Guo, X. Hu, R. Duan, *J. Plant Growth Regul.*, **24**, 93 (2005).
25. B. Rasulov, I. Bichele, A. Laisk, Ü. Niinemets, *Plant Cell Environ.*, **37**, 724 (2014).
26. Э. А. Бурханова, А. Б. Федина, Ю. А. Баскаков, О. Н. Кулаева, *Физиология растений*, **31**, 13 (1984). [*Russ. J. Plant Physiol.*, **31**, 13 (1984).]
27. Н. М. Жирмунская, Т. В. Овсянникова, А. А. Шаповалов, Ю. А. Баскаков, *Физиология и биохимия культурных растений*, **21**, 446 (1989).
28. Ю. А. Баскаков, А. А. Шаповалов, Н. М. Жирмунская, Т. В. Овсянникова, *Докл. АН СССР*, **257**, 1514 (1981).
29. Н. Л. Клячко, И. М. Шрамм, О. Н. Кулаева, *Физиология растений*, **34**, 319 (1987). [*Russ. J. Plant Physiol.*, **34**, 319 (1987).]
30. В. А. Климова, *Основные микрометоды анализа органических соединений*, Химия, Москва, 1967, с. 101.
31. A. R. Jalilian, S. Sattari, M. Bineshmarvasti, A. Shafiee, M. Daneshtalab, *Arch. Pharm.*, **333**, 347 (2000).
32. D. L. Pain, R. Slack, *J. Chem. Soc.*, 5166 (1965).

¹ Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: yu.yu.morzherin@urfu.ru

Поступило 30.04.2014

² Государственная лаборатория элементорганической химии,
Нанкайский университет,
ул. Вейджин, 94, Тяньцзинь 300071, Китай
e-mail: fanzj@nankai.edu.cn