

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬ-
НОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи

СКЛЯР АННА ЕВГЕНЬЕВНА

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ГИДРАЗОНОВ ОКСАЗОЛ-5(4*H*)-ОНА И ПРОДУКТОВ ИХ РЕАКЦИЙ
С *N,N*- И *N,O*-БИНУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук

Гринёв Вячеслав Сергеевич

Саратов 2026

Работа выполнена на кафедре
органической и биоорганической химии Института химии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский госу-
дарственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ГИДРАЗОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	15
1.1 Метиленактивные субстраты в синтезе арил(гетарил)гидразонов	15
1.1.1 3 <i>H</i> -Пиразол-3-он и его производные в реакциях азосочетания	15
1.1.2 Фуран-2-оны в реакциях азосочетания	25
1.1.3 2-Тиоксотиазолидин-4-оны в реакциях азосочетания	31
1.1.4 Пиридин-2,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дионы в реакциях азосочетания	36
1.2 α -Дикарбонильные субстраты в синтезе гидразонов	40
1.3 Взаимодействие арил(гетарил)гидразонов с <i>N</i> -нуклеофилами	45
1.3.1 Реакции с участием гидразогруппы	45
1.3.2 Реакции без участия гидразогруппы	50
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ГИДРАЗОНОВ ОКСАЗОЛ-5(4 <i>H</i>)-ОНА, СТРОЕНИЕ, ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С НУКЛЕОФИЛАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	57
2.1 Синтез арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4 <i>H</i>)-она	58
2.1.1 Синтез [арил(гетарил)гидразинилиден]фенилоксазол-5(4 <i>H</i>)-онов, строение и структура	58
2.1.2 Синтез и строение <i>N</i> -гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5 <i>H</i>)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов	72
2.1.3 Оптические свойства арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4 <i>H</i>)-она	77
2.2 Взаимодействие гиппуровой кислоты с аминами. Синтез алкан-1, <i>n</i> -диаммоний бис(бензоилглицинатов) (гиппуратов) и бис-(бензоилглицинамидов)	86
2.3 Взаимодействие гидразонов оксазол-5(4 <i>H</i>)-она с терминальными диаминами. Синтез арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов	100
2.4 Взаимодействие гидразонов оксазол-5(4 <i>H</i>)-она с ароматическими бинуклеофилами. Синтез 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов	106
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	115
3.1 Скрининг антибактериальной активности арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов 15-17 <i>in vitro</i>	115
3.2 Оценка МИК и МБК для арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов 15-17	118
3.3 Комбинаторное действие выбранных соединений с антибиотиками	119

3.4 Исследование параметров ADMET <i>in silico</i>	120
3.5 Исследование антибактериальной активности арилгидразонов имидазодиазоалканонов 15-17 методом молекулярного докинга	123
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	127
4.1 Основные физико-химические методы, используемые в работе.....	127
4.2 Исследование биологической активности.....	128
4.3 Синтез арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4 <i>H</i>)-она (5a-t)	130
4.4 Синтез <i>N</i> -гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5 <i>H</i>)- илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов (8a-f).....	137
4.5 Синтез алкан-1,п-диаммонийбензоилглицинатов (гиппуратов) (10a-f)	141
4.6 Синтез бензоилглицинат (гиппурат) арил(ди)аммоний (12a-c).....	143
4.7 Синтез бис-амидов гиппуровой кислоты (13a-f)	144
4.8 Синтез бис-имидазол-4-онов (14a-e).....	146
4.9 Синтез арилгидразинилиден-7a-фенилгидро-3 <i>H</i> -имидазо[1,2- a]имидазол-3-онов (15a-f)	147
4.10 Синтез арилгидразинилиден-8a фенилгексагидроимидазо[1,2- a]пиримидин-3(2 <i>H</i>)-онов (16a-f)	150
4.11 Синтез арилгидразинилиден-10a-фенилоктагидроимидазо[1,2- a][1,3]дiazоцин-3(2 <i>H</i>)-онов (17a, c-f)	152
4.12 Синтез арилгидразинилиден-9a-фенилоктагидро-3 <i>H</i> -имидазо[1,2- a][1,3]дiazепин-3-онов (18c,g).....	155
4.13 Синтез 1-(2-гидроксиарил)- <i>N</i> -5-фенил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3- карбоксамидов (19a-f).....	156
4.14 Синтез <i>N</i> -1-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-2-оксоэтил)бен- замидов (20a,b)	158
ВЫВОДЫ	160
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	162

Список сокращений и условных обозначений

$\lambda_{\text{возб}}$	Длина волны возбуждения
$\lambda_{\text{фл}}$	Длина волны флуоресценции
ε	Молярный коэффициент экстинкции
Ac	Ацил
ADMET	Absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity
Amp	Ампициллин
Ar	Арил
Bn	Бензилокси
Bu	Бутил
ChCl	Холин хлорид
CL _{plasma}	Плазменный клиренс
COSY	Correlation spectroscopy
CP-MAS	Cross-polarization magic-angle spinning
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DES	Глубокие эвтектические растворители
DFT	Теория функционала плотности
Et	Этил
Fu	Свободная фракция
Hal	Галоген
Het	Гетероцикл
HIA	Желудочно-кишечная абсорбция
HLM	Human Liver Microsomes (микросомы печени человека)
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum coherence
Kan	Канамицин
LDI	Лазерная десорбция/ионизация
MA	Малоновая кислота
МБК	Минимальная бактерицидная концентрация
Me	Метил
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
NOE	Ядерный эффект Оверхаузера
PDB	Protein data base
Ph	Фенил
PhH	Бензол
PPB	Белки плазмы крови
RMSD	Среднеквадратичное отклонение
Str	Стрептомицин

$T_{1/2}$	Период полувыведения
ТВНР	Третбутилгидропероксид
Tet	Тетрациклин
VD_{ss}	Объем распределения
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамид
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ДТГ	Дифференциальная термогравиметрия
ИК	Инфракрасная спектроскопия
КССВ	Константа спин-спинового взаимодействия
МС	Масс-спектрометрия
НМП	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ОА	Щавелевая кислота
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ТА	Винная кислота
ТГА	Термогравиметрический анализ
ТМС	Тетраметилсилан
ТСХ	Тонкослойная хроматография
УФ	Ультрафиолетовая спектроскопия
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время гидразоны являются одним из наиболее востребованных органических соединений благодаря высокой синтетической доступности, структурному разнообразию и широкому спектру практически значимых свойств. Широкие возможности практического применения гидразонов обусловлены особенностями их строения. Наличие связи $=N-N-$ и развитой системы сопряжения определяет разнообразие физико-химических характеристик и позволяет направленно изменять свойства соединений путем варьирования их структуры. Благодаря этому гидразоны рассматриваются как перспективные объекты для создания биологически активных соединений, молекулярных сенсоров и соединений с ценными оптическими свойствами.

Особый интерес представляют гидразоны, содержащие гетероциклические фрагменты, благодаря сочетанию гидразонной группы и гетероциклического ядра в одной молекуле. К числу таких соединений относятся гидразоны оксазол-5(4*H*)-она, в которых гидразонный фрагмент сочетается с реакционноспособным оксазолоновым циклом. Это позволяет рассматривать их не только как потенциально биологически активные вещества, но и как многофункциональные молекулярные платформы для получения новых гетероциклических структур.

Наличие в гидразонах оксазол-5(4*H*)-она нескольких реакционных центров открывает широкие возможности для их превращений под действием *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилов с образованием новых гетероциклических систем. При этом изменение молекулярной архитектуры может приводить к существенному изменению биологических и оптических свойств получаемых соединений, что делает актуальным установление взаимосвязи между их строением, реакционной способностью и проявляемыми свойствами.

Несмотря на перспективность исследований химии гидразонов оксазол-5(4*H*)-она, сведения об особенностях их строения, реакционной способности с

бинуклеофильными реагентами, а также о взаимосвязи между структурой и свойствами остаются ограниченными. Необходимость разработки эффективных методов синтеза карбо- и гетероциклических гидразонов оксазол-5(4*H*)-она и продуктов их превращений, исследование их строения и свойств, а также установление закономерностей протекания реакций определяет **актуальность** настоящего исследования.

Цель диссертационной работы заключалась в разработке подходов к синтезу новых арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она и родственных гибридных структур, установлении особенностей их молекулярного и кристаллического строения, выявлении взаимосвязи между структурой и оптическими свойствами, а также в исследовании направлений химической трансформации под действием нуклеофильных реагентов и биологической активности.

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

1. Разработать подходы к синтезу ранее неизвестных арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она и их сульфаниламидных замещенных.
2. Изучить особенности геометрической изомерии арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она и пространственного строения интермедиатов.
3. Исследовать оптические свойства арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она, установить влияние природы и расположения заместителей на их спектральные и фотофизические характеристики.
4. Исследовать строение продуктов реакции гиппуровой кислоты и производных оксазол-5(4*H*)-она с терминальными диаминами и установить закономерности их образования.
5. Разработать подходы к синтезу новых азотсодержащих гетероциклических систем, продуктов перегруппировки производных оксазол-5(4*H*)-она с бинуклеофилами.
6. Установить строение вновь синтезированных соединений с использованием методов ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов.

7. Провести исследования биологической активности синтезированных соединений *in vitro* и *in silico*, установить взаимосвязь «структура – свойство», проанализировать механизмы их действия.

Научная новизна. Разработан подход к синтезу ранее не описанных в литературе арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она посредством реакции азосочетания 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она с солями арил(гетарил)дiazония. Получена обширная библиотека арил(гетарил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов, в том числе с азотсодержащими гетероциклическими заместителями.

Впервые синтезированы *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамиды на основе сульфаниламидных субстратов. Для их получения разработан подход к стабилизации сульфаниламидных солей diazonия с использованием глубокого эвтектического растворителя на основе хлорида холина и щавелевой кислоты, что позволило осуществить азосочетание, не протекающее в классических условиях.

Совокупностью данных ИК-, ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчётов установлены особенности строения синтезированных гидразонов оксазол-5(4*H*)-она, преимущественно существующих в *Z*-конфигурации относительно связи C=N. Впервые выявлены закономерности влияния заместителей на реализацию *Z/E*-изомерии, кристаллическую упаковку и характер межмолекулярных взаимодействий.

Проведено комплексное исследование оптических свойств арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она и их сульфаниламидных замещенных. Установлено существование равновесия между нейтральной и депротонированной формами соединений, сопровождающегося bathochromным смещением полос поглощения и появлением изобестических точек. Выявлены закономерности влияния электронных свойств заместителей на спектры поглощения, флуоресценции и величину Стокса сдвига. Показана возможность направленной настройки спектрально-люминесцентных характеристик путем варьирования гидразонного заместителя.

Взаимодействие гиппуровой кислоты с алифатическими диаминами и ароматическими бинуклеофилами, в отличие от структурно близких (изостерных) 4-оксокарбоновых кислот, приводит к образованию устойчивых алкан-диаммониевых бензоилглицинатов (гиппуратов) и соответствующих бис-амидов, а образование ожидаемых конденсированных гетероциклических продуктов не происходит вследствие формирования развитой сети межмолекулярных водородных связей.

Реакции арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она с алифатическими терминальными диаминами сопровождаются раскрытием оксазолонового цикла с последующей внутримолекулярной циклизацией и образованием ранее не описанных конденсированных имидазодиазациклических систем – производных имидазоимидазолонов, имидазопиримидинонов, имидазодиазоцинонов и имидазодиазепинонов. Установлены основные закономерности протекания данных превращений и подтверждено строение полученных соединений.

Взаимодействие арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она с ароматическими бинуклеофилами не приводит к образованию арилгидразонов трициклического строения, а протекает через нециклический интермедиат, претерпевающий перегруппировку в 1-арил-*N*-(5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)карбоксамиды, содержащие фармакофорный 1,2,4-триазольный фрагмент.

Проведён скрининг антибактериальной активности впервые синтезированных арилгидразонов имидазодиазациклоалканов в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Отдельные представители исследуемых рядов проявляют выраженную антибактериальную активность, сопоставимую или превышающую активность препаратов сравнения в отношении ряда тест-культур. Выявлены закономерности влияния строения гетероциклического каркаса и природы заместителей на уровень антибактериальной активности, что позволило определить наиболее перспективные структуры для дальнейших исследований.

Практическая значимость. Разработаны эффективные препаративные методы синтеза ранее не описанных арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-

она, включая соединения с азотсодержащими гетероциклическими и сульфаниламидными фрагментами, позволившие сформировать представительную библиотеку. Установлены направления химической модификации гидразонов оксазол-5(4*H*)-она при взаимодействии с алифатическими и ароматическими бинуклеофилами. На этой основе разработаны подходы к получению новых конденсированных имидазодиазациклических систем и производных 1,2,4-триазола. Полученные результаты расширяют синтетический потенциал химии оксазолонов и могут быть использованы для конструирования новых азотсодержащих гетероциклических соединений. Выявлены закономерности влияния строения и природы заместителей на спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений. В ходе первичного биологического скрининга установлено, что ряд синтезированных имидазодиазациклических гидразонов проявляет антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Выявлены соединения-лидеры, представляющие интерес для дальнейших фармакологических исследований и поиска новых антибактериальных агентов.

Методология и методы исследования. Для проведения исследований использованы современные методы тонкого органического синтеза и направленной модификации гетероциклических соединений. Строение и чистоту синтезированных соединений устанавливали с применением комплекса физико-химических методов анализа, включающего ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный и рентгеноструктурный анализ. Для исследования термических свойств использовали методы термогравиметрического и дифференциально-сканирующего калориметрического анализа. Фотофизические свойства соединений изучены методами электронной абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии, а особенности их строения и изомерии исследованы с привлечением квантово-химических расчетов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.3. Органическая химия в группе научных специальностей 1.4. Химические науки в п.1

«Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

На защиту выносятся результаты:

1. Разработка подхода к синтезу новых арил(гетарил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов и *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов, исследование их строения, конфигурации и спектральных свойств.
2. Установление особенностей строения, *Z/E*-изомерии и кристаллической организации арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчётов.
3. Изучение реакций гиппуровой кислоты с алифатическими и ароматическими *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами, приводящих к термически и химически стабильным алкан-1,п-диаммоний бис(бензоилглицинатам) (гиппуратам), которые являются платформой для синтеза циклических и нециклических бисструктур в зависимости от способа активации.
4. Взаимодействие арил(гетарил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов с 1,п-терминальными диаминами как способ получения новых 2-(2-арилгидразинилиден)-7а-фенилгидро-3*H*-имидазо[1,2-*a*]имидазол-3-онов, 2-(2-арилгидразинилиден)-8а-фенилгексагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов, 2-(2-арилгидразинилиден)-10а-фенилоктагидроимидазо[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-3(2*H*)-онов и арилгидразинилиден-9а-фенилоктагидро-3*H*-имидазо[1,2-*a*][1,3]дiazепин-3-онов.
5. Реакция арил(гетарил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов с ароматическими бинуклеофилами и синтез новых 1-арил-*N*-(5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)карбоксамидов, обсуждение вероятных путей протекания процессов и закономерностей формирования триазольного цикла.
6. Установление особенностей фотофизических свойств арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она и их сульфаниламидных замещённых, включая

процессы депротонирования, батохромные смещения полос поглощения и влияние заместителей на спектрально-люминесцентные характеристики.

7. Результаты первичного скрининга антибактериальной активности синтезированных имидазодиазациклических производных и выявление соединений-лидеров, перспективных для дальнейших биологических исследований.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены (с опубликованием тезисов) на устных и стендовых докладах следующих конференций: 6-я Российская конференция по медицинской химии «МЕДХИМ 2024» (г. Нижний Новгород, 2024 г.) (устный доклад), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (г. Владикавказ, 2025 г.) (устный доклад), X и XI Всероссийская молодежная конференция «Достижение молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2025-2026 гг.), XII Всероссийская молодежная школа-конференция «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (г. Иваново, 2026 г.), Всероссийская конференция с международным участием «Магнитный резонанс: от фундаментальных исследований к практическим приложениям» (г. Казань, 2026 г.).

Степень достоверности результатов. Состав, строение и структура полученных соединений подтверждены и описаны с привлечением методов элементного анализа, одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии, ИК- и УФ-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и методов ТГА/ДСК. Физико-химические данные подкреплены квантово-химическими расчётами, биологическая активность обоснована с привлечением хемоинформатических методов и моделирования методом молекулярного докинга.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из которых 5 статей в изданиях, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах Web of Science/Scopus, и 8 тезисов и материалов конференций.

Часть диссертационного исследования выполнена в рамках работ по гранту РНФ № 24-23-00482 «Мультифункциональные биологически активные

и биоортогональные флуоресцентные материалы на основе гидразонов оксазолона, их производных и комплексов для биомедицинского применения»

Личный вклад соискателя. Автором проведён анализ современного состояния исследований в области химии гидразонов метиленактивных гетероциклических субстратов и их производных, выполнен подбор и обобщение литературных данных, определены направления исследования. Непосредственно автором осуществлены разработка и реализация экспериментальной части работы, включая получение, выделение и очистку всех представленных в диссертации соединений. Автором подготовлены образцы для физико-химических исследований, выполнены анализ и интерпретация спектральных данных, обобщение результатов структурных и фотофизических исследований. Соискатель принимала участие в обсуждении полученных результатов, установлении взаимосвязи между строением, реакционной способностью и свойствами синтезированных соединений, а также в подготовке научных публикаций по теме диссертации.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 176 страниц машинописного текста, включая список сокращений и условных обозначений, введение, 4 главы, выводы, список использованных источников из 162 наименований, 83 схем, 11 таблиц и 28 рисунков.

*Благодарность. Автор выражает благодарность: к.х.н., доценту Максиму Викторовичу Дмитриеву (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований; к.х.н., доценту Ивану Геннадьевичу Мокрушину (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение ТГА/ДСК/МС исследований, к.б.н., доценту кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, с.н.с. лаборатории биомедицинской фотоакустики Научного медицинского центра СГУ им. Н.Г. Чернышевского. Стелле Сергеевне Евстигнеевой за проведение биологических исследований *in vitro*.*

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ГИДРАЗОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Гидразоны относятся к классу органических соединений, которые содержат в своей структуре функциональный гидразо-фрагмент $-C=N-N-$, не входящий в гетероцикл [1]. Эти соединения обладают широким спектром практически значимых свойств, включая оптические (интенсивная флуоресценция, switch-переключатели) [2, 3, 4, 5], красящие (красители, биоиминджинг) [6, 7, 8], а также разнообразные виды биологической активности – противораковую, антимикробную, противовоспалительную, противогрибковую, противовирусную и др. [9, 10, 11, 12]. Сочетание гидразо-фрагмента с другими функциональными группами приводит к образованию соединений с уникальными физическими и химическими характеристиками. Благодаря своим физическим и фармакологическим свойствам они считаются важными для синтеза гетероциклических соединений.

1.1 Метиленактивные субстраты в синтезе арил(гетарил)гидразонов

Классический вариант реакции азосочетания представляет собой взаимодействие солей арилдиазония с ароматическими аминами и фенолами. Однако в качестве субстратов в этой реакции могут выступать различные карбо- и гетероциклические метиленактивные соединения. За счет повышенной CN -кислотности такие соединения являются хорошими нуклеофилами и легко вступают в реакцию азосочетания.

Типичными представителями метиленактивных соединений являются молекулы, содержащие метиленовый фрагмент ($-CH_2-$), находящийся между двумя электроноакцепторными группами, такими как карбонильные ($-C=O$), нитро ($-NO_2$) или циано ($-CN$).

1.1.1 3*H*-Пиразол-3-он и его производные в реакциях азосочетания

Среди различных метиленактивных скаффолдов особое внимание в исследованиях уделяется замещенным 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онам, которые

благодаря строению и свойствам часто рассматриваются как модельные субстраты в синтезе новых органических соединений [13, 14, 15].

Классическим методом синтеза 3*H*-пиразол-3-онов является конденсация эфиров 3-замещенной 3-оксопропионовой кислоты **1** с замещенными гидразинами **2** при кипячении в этаноле (Схема 1) [16].

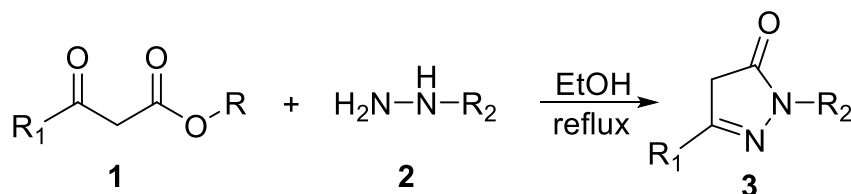
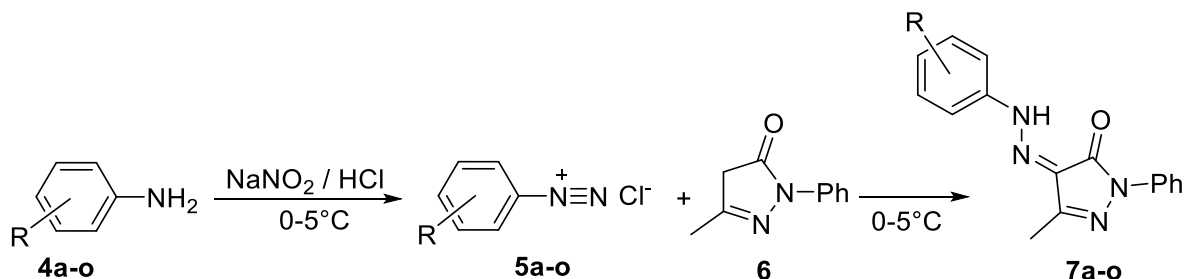


Схема 1

Наличие метиленового звена в молекуле 2,4-дигидропиразол-3-она предполагает его использование в синтезе различных гидразонов. При взаимодействии солей арилдiazония **5a-o** с 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-оном **6** в присутствии основания (NaOH/CH₃COONa) при температуре от 0-5 °С образуются 5-метил-2-фенил-4-(2-арилгидразинилиден)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-оны **7a-o** (Схема 2) [17, 18, 19].



R = 2-CH₃ (a), 3-CH₃ (b), 4-CH₃ (c), 2-Cl (d), 3-Cl (e), 4-Cl (f), 2-NO₂ (g), 3-NO₂ (h), 4-NO₂ (i), 3-Br (j), 4-Br (k), 4-I (l), 3-COOH (m), 3-OH (n), 3-OCH₃ (o)

Схема 2

Образование азокрасителей на основе пиразолона протекает через стадию диазотирования ароматического амина и последующее азосочетание (Схема 3).

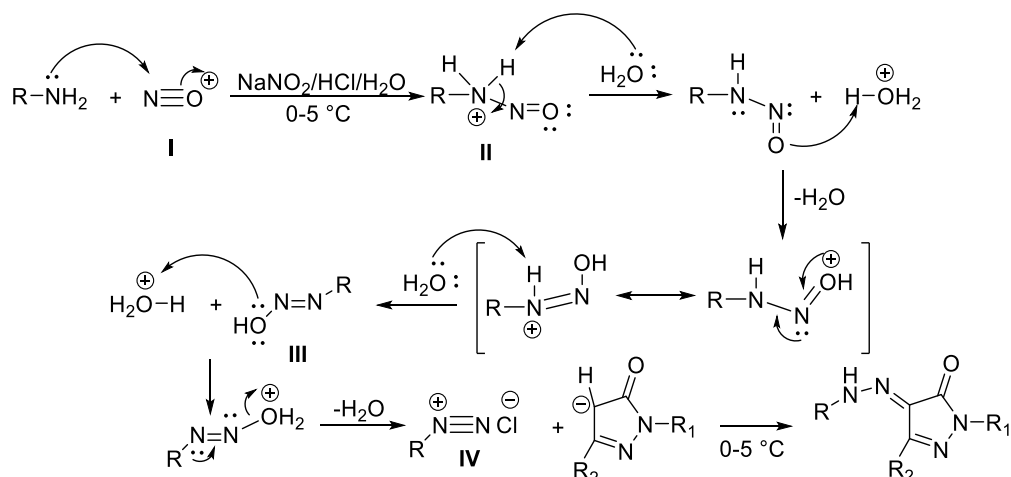


Схема 3

На первом этапе при взаимодействии нитрита натрия с соляной кислотой образуется ион нитрозония **I** [20], который при низкой температуре (0-5 °C) выступает в роли сильного электрофила и реагирует с замещёнными аминами. В результате нитрозирования образуется промежуточный *N*-нитрозоамин **II**, который в кислой среде подвергается гидролизу и последующим прототропным перестройкам. Эти превращения приводят к образованию диазогидроксида **III**, а затем к соли диазония **IV**, стабильной при низких температурах. На заключительном этапе происходит азосочетание: активированное метиленактивное звено 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она выступает в роли нуклеофила и взаимодействует с электрофильным центром соли диазония.

Гидразоны **7a-o** могут существовать либо в кето-, либо в енольной форме, либо в виде их равновесной смеси (Схема 4) [21].

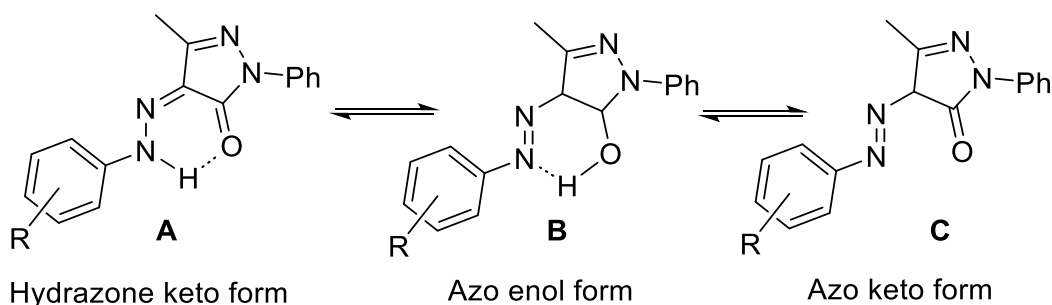


Схема 4

Несмотря на возможность образования таутомеров, в растворах указанного типа гидразонов, по данным спектров поглощения, отсутствует таутомерное равновесие, и представленные гидразоны существуют в гидразо-форме

(А), что согласуется с теоретическими расчетами относительной стабильности таутомерных форм [22, 23].

Электроноакцепторные заместители ($-\text{NO}_2$) смещают равновесие в сторону кетоподобных или гидразонных форм, однако энергетический разрыв остаётся достаточно большим, чтобы исключить сосуществование альтернативного таутомера в растворе. По данным РСА, а также спектрам ЯМР ^{15}N CP-MAS выводы о таутомерии в растворе справедливы и в твердом состоянии.

Синтез диазосоединений и последующая реакция азосочетания сопряжены с определенными трудностями, которые связаны со стабильностью солей диазония. Хорошо известно, что соли диазония стабильны при 0-5 °C и подвергаются разложению с сильными взрывами при высоких температурах.

Для преодоления данной особенности исследователями предложен ряд альтернативных подходов и катализаторов, включая ионные жидкости [24], использование глины в качестве носителя и катализатора [25], *трет*-бутилнитрита как источника иона нитрозония [26] и др. Несмотря на высокие выходы, данные методы нередко сопряжены с необходимостью поддержания низких температур, сложностью синтеза и активации катализаторов, а также ограниченной применимостью лишь к определённым анилинам, что снижает их универсальность.

Модификацией традиционного варианта азосочетания 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **6** с солями диазония является проведение данной реакции “one-pot” при комнатной температуре в присутствии глубоких эвтектических растворителей (deep eutectic solvents, DES) (Схема 5) [27].

Эти системы представляют собой экологически безопасные растворители с рядом особенностей, а именно пренебрежимо малое давление паров, негорючесть, биоразлагаемость, нетоксичность, возможность вторичной переработки, экономическая эффективность и т. д. [24, 28].

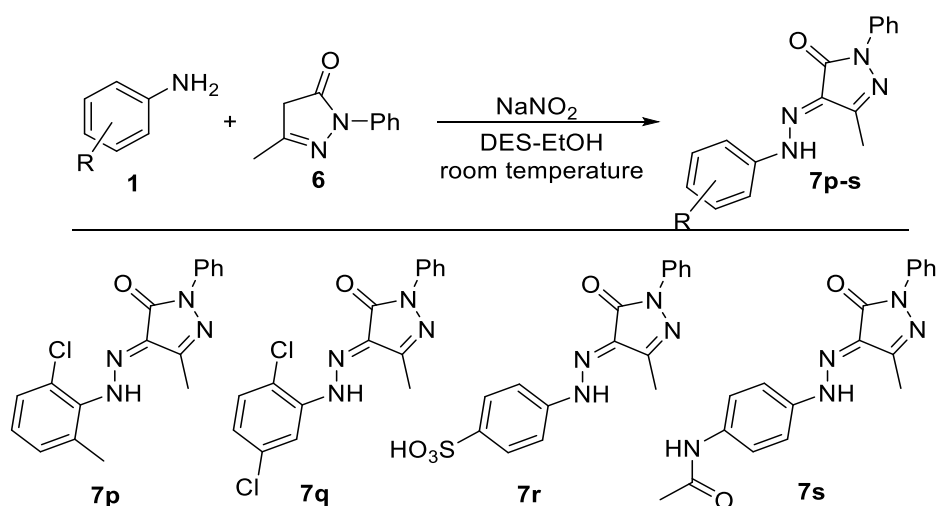


Схема 5

Такое одnoreакторное диазотирование проводилось с использованием глубокого эвтектического растворителя на основе хлорида холина и винной кислоты (ChCl:TA), малоновой кислоты (ChCl:MA), щавелевой кислоты (ChCl:OA) в воде и этаноле по отдельности. Наилучший результат показала система на основе винной кислоты, обладающая достаточной кислотностью для образования иона нитрозония, который инициирует реакцию диазотирования. Авторы предполагают, что после образования соли диазония, DES стабилизирует её (Схема 6).

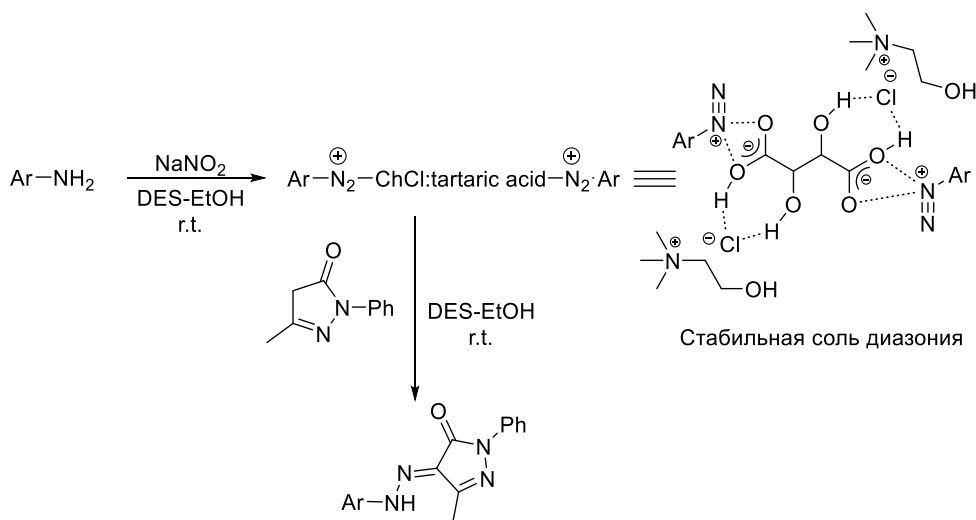


Схема 6

Известно, что соли диазония с объёмными анионами стабильны при комнатной температуре [29, 30]. Стабильность различных солей диазония в DES ChCl:TA, ChCl:MA и ChCl:OA представлена на Схеме 7.

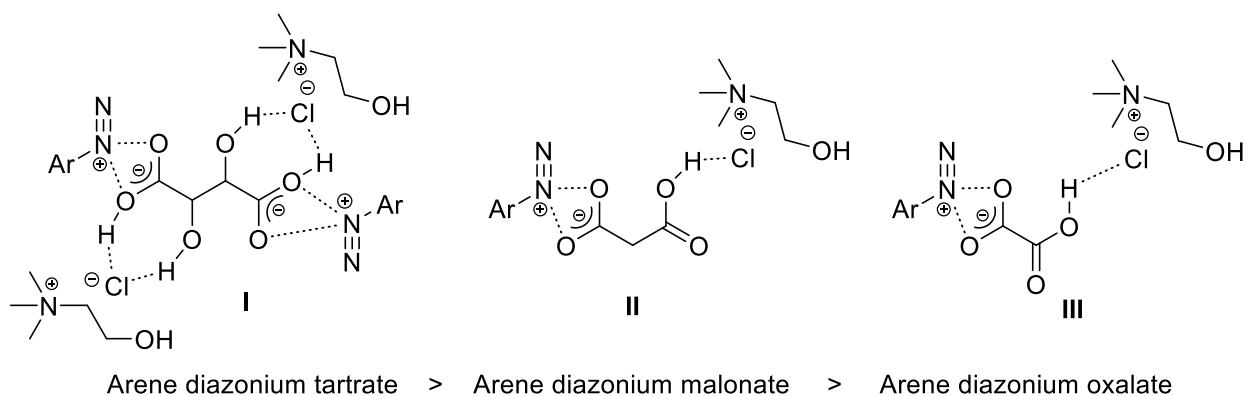


Схема 7

В случае ChCl:ТА образование и устойчивость соли диазония объясняется наличием объёмного противоиона тартрата. Четыре центра водородных связей двух карбоксильных групп участвуют в связывании с двумя катионами диазония, а две гидроксильные группы связаны с хлоридом холина, что обеспечивает устойчивость соли диазония. В то время как, в случае ChCl:МА и ChCl:ОА малый размер противоиона и меньшее количество центров водородных связей снижают устойчивость.

Ион холина также играет важную роль в стабильности соли диазония, что показано авторами исследования на примере реакции с использованием смеси винной кислоты и хлорида натрия вместо хлорида холина, в результате которой происходило разложение соли диазония.

Варьирование диазокомпоненты позволяет существенно менять свойства гидразонов пиразолона в рамках одного класса соединений. Так, были получены гетероарилазопиразолоновые красители **11a-l**, содержащие фторсульфоновые группы. В качестве субстрата использовались производные пиразолона (2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он **6**, 2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он **10**, 2-(4-хлорфенил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он **11**) (Схема 8) [31].

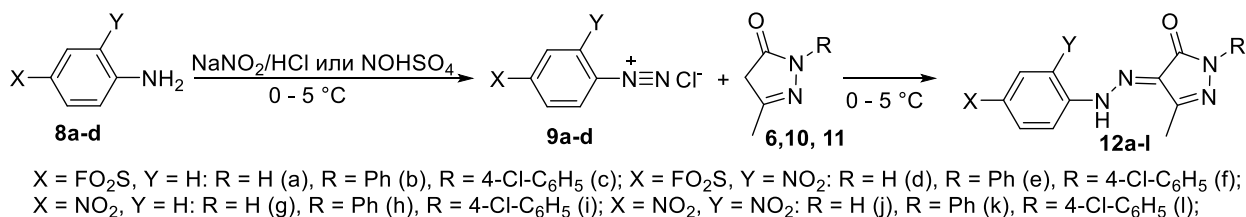


Схема 8

Максимумы поглощения ($\lambda_{\max}$) в УФ-видимых спектрах соединений **12a-l** зависят от электронной природы заместителей: 4-нитрозамещённые соединения **12g-12l** имеют более длинноволновые сдвиги по сравнению с 4-фторсульфонильными аналогами **12a-12f**, тогда как последние характеризуются более высокими молярными коэффициентами экстинкции ($\epsilon_{\max}$).

Введение нитрогруппы во 2-е положение в структуру 4-нитро- или 4-фторсульфонильных арилазокрасителей вызывает дополнительный батохромный сдвиг, однако одновременно снижает $\epsilon_{\max}$ из-за преобладания стерического эффекта над индуктивным. Анализ полуширины полос ($\Delta\lambda_{1/2}$) показал, что соединения с 2,4-динитро- и 2-нитро-4-фторсульфонильными заместителями (**12j-l** и **12d-f**) обладают более широкими профилями поглощения и, соответственно, менее яркой окраской.

Протонирование замещённых производных пиразолона приводит к образованию азониевых таутомеров (Схема 9), которые характеризуются батохромным сдвигом полосы поглощения и более интенсивной окраской, по сравнению с исходными красителями.

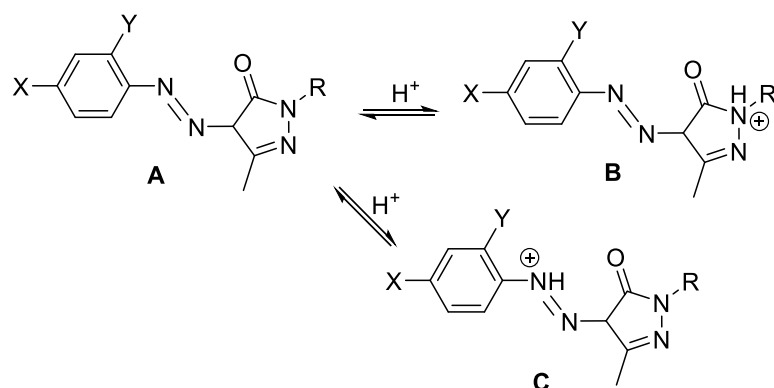


Схема 9

В азониевых формах основное и возбужденное состояния расположены ближе по энергии, чем в нейтральных красителях, поэтому при протонировании наблюдается батохромный сдвиг первой полосы поглощения, называемый положительным галохромизмом [32]. Его выраженность зависит от природы заместителей: сильные акцепторные группы в диазокомпоненте или мощные доноры в сопряжённом звене уменьшают эффект, а соединения с умеренно

акцепторными и слабыми донорными заместителями (например, **12a**, **12g**) проявляют более выраженный сдвиг.

При взаимодействии замещенных бензосульфопроизводных 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов **15a-c** с замещенными *n*-нитроанилинами **13a-f** происходит образование соответствующих азокрасителей **16a-f** (Схема 10) [33].

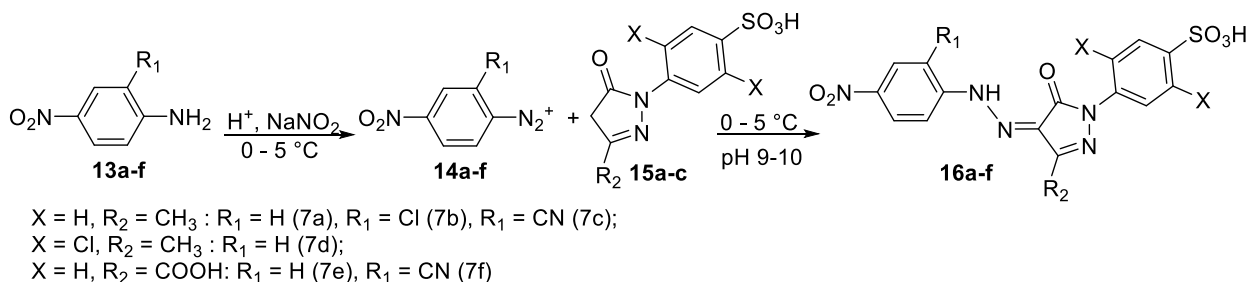


Схема 10

Пиразолон-содержащие красители **16a-f** в растворе существуют преимущественно в гидразонной форме, что согласуется с уже описанными данными. Природа заместителей в диазо-фрагменте и в сопряжённом звене напрямую определяет положение полос поглощения: электроноакцепторные группы в диазо-фрагменте снижают электронодонорную способность системы и вызывают гипсохромный сдвиг, тогда как введение акцепторных заместителей (Cl, COOH) в сопряжённое звено вызывает батормный сдвиг, однако объёмные заместители (Cl) могут изменять планарность молекулы и приводить к гипсохромному смещению максимума спектра поглощения. Усиление электронодонорных свойств сопряжённого звена в сочетании с умеренными акцепторными свойствами диазофрагмента способствует положительной сольватохромии.

Природа заместителей влияет не только на положение максимумов поглощения, но и на фотостабильность красителей: электроноакцепторные группы повышают светостойкость красителей и окрашенных ими тканей.

Гетероциклические амины также могут образовывать соли диазония и вступать в реакции азосочетания с метиленактивным 2,4-дигидро-3*H*-пиразолоном и его производными.

При взаимодействии 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **6** и 2-бензотиазол-2-ил-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она **19** с 4-амино-

антипирином **17a** и 3-аминоизоксазолом **17b** образуются 1,5-диметил-4-(2-(3-метил-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-4*H*-пиразол-4-илиден)гидразинил)-2-арил(гетарил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-оны **20a,b** и 4-(изоксазол-3-илдiazенил)-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он **20c** (Схема 11) [34, 35, 36, 37].

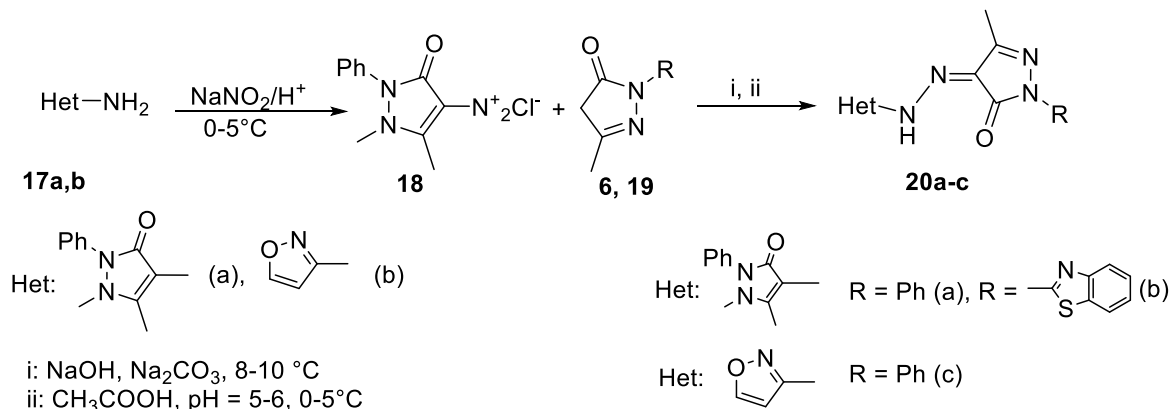


Схема 11

При облучении гидразона **20a** в азоформе в течение 20 часов в этаноле в атмосфере азота с помощью ртутной лампы высокого давления происходит фотовосстановление азогруппы до гидразо, сопровождаемое перегруппировкой в пиразолиновом кольце антипиринового фрагмента, не затрагивая пиразолоновое ядро [38].

При взаимодействии ацетоуксусного эфира **21** с тиосемикарбазидом **22** образуется 3-тиосемикарбазидобутаноат **23**, который циклизуется в 3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамид **24** (Схема 12) [39, 40].

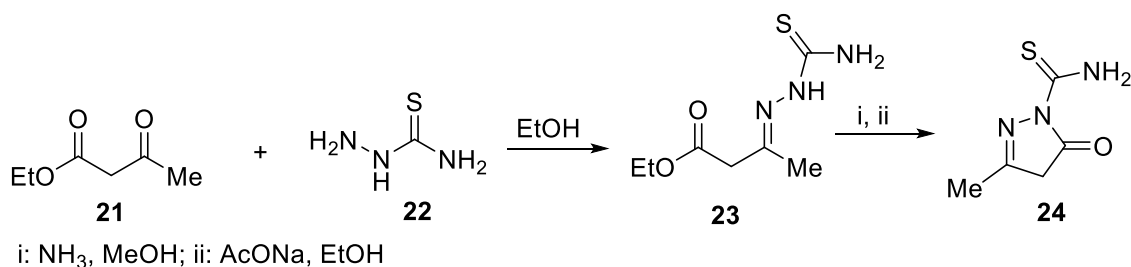


Схема 12

Такой пиразолоновый субстрат **24** также легко вступает в реакции азосочетания как с классическими ароматическими карбоциклическими аминами **25a-c** [39], так и со сложнопостроенным гетероциклическим 3-амино-4,6-

диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридином **26**, что приводит к образованию соответствующих гидразонов **27a-c** и **28**. [40] (Схема 13).

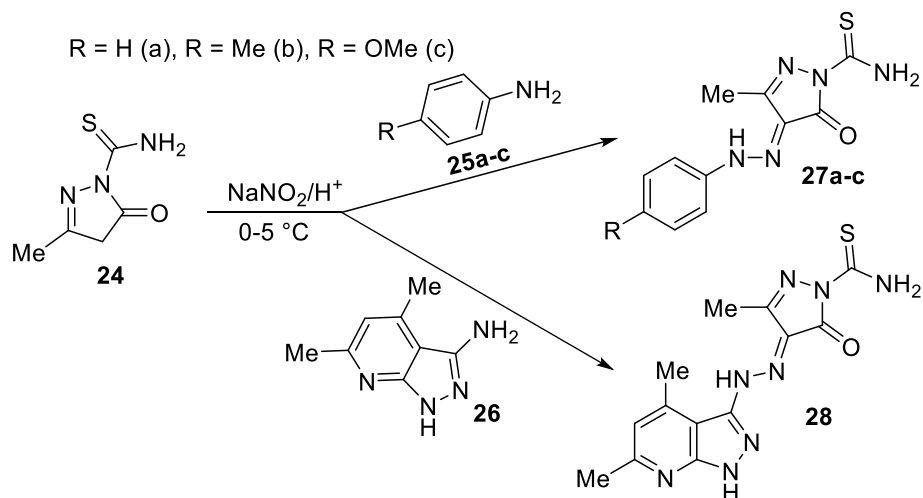


Схема 13

Тиазольное производное 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **31** получают при действии на 3-тиосемикарбазидобутаноат **24** фенацилбромида **29** в присутствии карбоната натрия в среде без растворителя и дальнейшей внутримолекулярной циклизацией соединения **30** (Схема 14) [39].

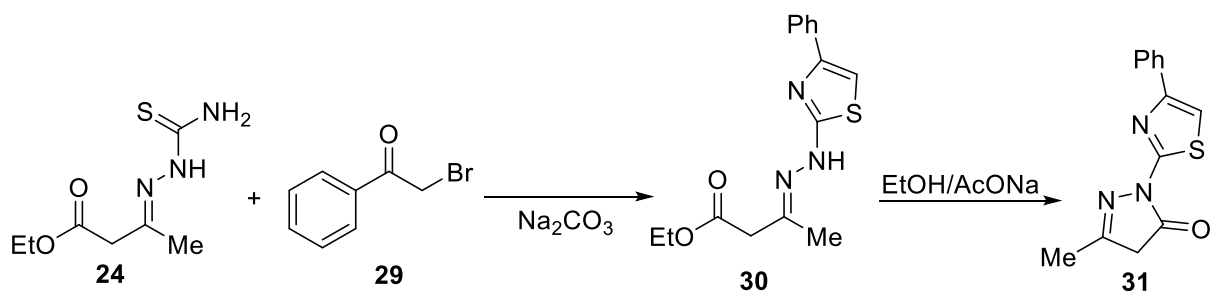


Схема 14

Тиазолилпиразол-5-он **31** реагирует с ароматическими солями диазония в пиридине при температуре $0-5^\circ\text{C}$, образуя продукт, для которого возможны две изомерные структуры **32** или **33** (Схема 15).

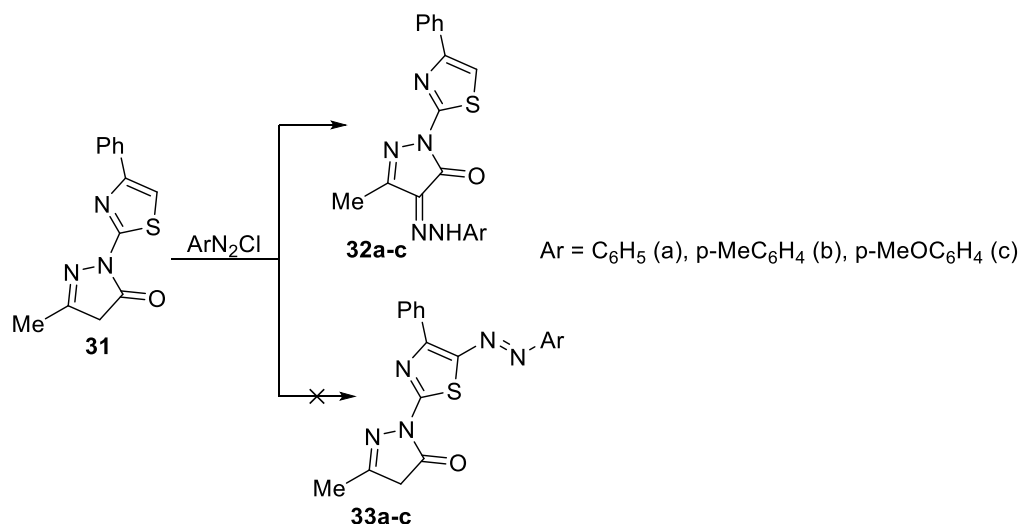


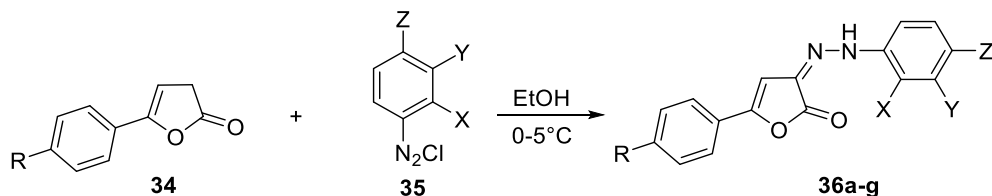
Схема 15

С помощью ЯМР-спектроскопии, где отсутствовал сигнал метиленовых протонов пиразольного кольца и остается сигнал винильного протона тиазольного кольца, авторы подтвердили образование единичного изомера **32**.

1.1.2 Фуран-2-оны в реакциях азосочетания

Фураноны относятся к числу распространенных гетероциклических соединений, которые активно применяются в органическом синтезе и служат важными промежуточными звеньями при получении биологически активных соединений [41, 42, 43, 44]. В синтезе гидразонов в литературе представлены множественные данные по использованию фуран-2-онов в роли субстратов.

В работах [45, 46] были получены 5-арил-3-арилгидразонофуран-2-(3*H*)-оны **36a-g** на основе 5-арилфуран-2(3*H*)-онов **34** и различных солей арилдиазония **35** с выходами 70-90% (Схема 16).



R = CH₃: X = Y = Z = H (a); X = OH, Y = Z = H (b); X = NO₂, Y = Z = H (c); X = Z = H, Y = NO₂ (d); X = Y = H, Z = NO₂ (e);
R = H: X = NO₂, Y = Z = H (f); X = Y = H, Z = NO₂ (g)

Схема 16

В литературе [47, 48] отмечается, что гидразонам присущи две основные формы изомерии: азогидразонная таутомерия и геометрическая изомерия

относительно двойной связи, приводящая к образованию *Z*- и *E*-форм. Эти процессы тесно взаимосвязаны и во многом определяются строением молекулы: наличием гетероатомов, дополнительных двойных связей, способных участвовать в таутомерных превращениях, а также возможностью формирования внутримолекулярных водородных связей.

Для гидразонов ряда фуранонов характерна подвижная система сопряжённых π -связей и наличие атомов азота со свободными электронными парами, что усиливает их склонность к изомерии. Заместители в ароматическом фрагменте гидразона и протон на атоме азота обеспечивают возможность существования таких соединений в нескольких таутомерных формах (Схема 17).

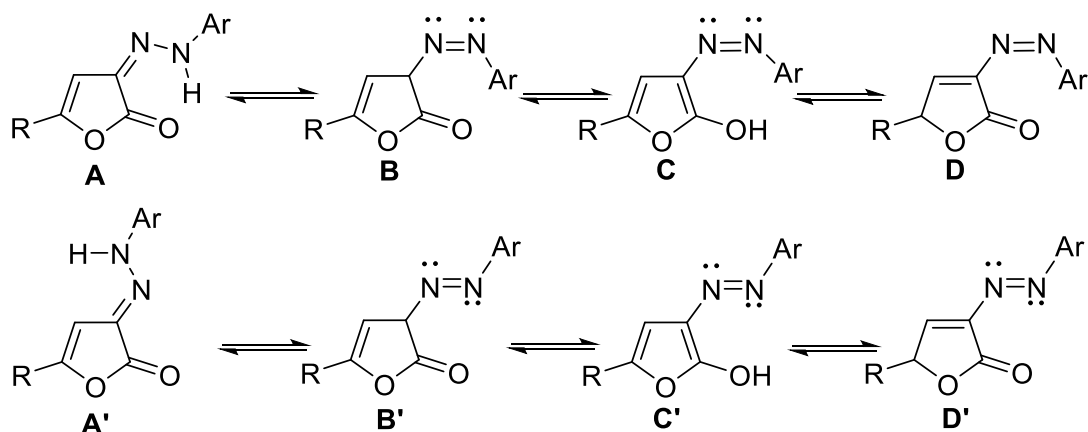


Схема 17

Спектроскопические исследования (^1H , ^{13}C и ^{15}N ЯМР, а также двумерные корреляционные эксперименты НМРС и НМБС) показали, что 5-арил-3-арилгидразонофуран-2(3*H*)-оны преимущественно существуют в растворах в виде *E*-изомера. Спектральные данные исключают ряд альтернативных таутомерных структур, а характерные кросс-пики NH-протона в спектрах НМБС подтверждают принадлежность соединений к гидразонной форме. Дополнительное подтверждение получено методами NOE, выявившими пространственную близость NH- и 4-CH-групп, что согласуется с конфигурацией *E*-изомера. Данные рентгеноструктурного анализа подтверждают строение соединений и наличие внутримолекулярной водородной связи, которая стабилизирует гидразонную форму.

При взаимодействии замещенных фуран-2(3*H*)-онов **34** с гетероциклическими аминами образование гидразонов происходит почти в 2 раза дольше, в течение 4-6 часов, на протяжении которых необходимо поддерживать низкую температуру (0-5 °C). Так, 3-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден)-5-фенилфуран-2(3*H*)-он **39a**, 3-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден)-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-он **39b**, а также 5-фенил-3-(2-(4-арил-3-алкил-1*H*-пирабол-5-ил)гидразино)-3*H*-фуран-2-оны **40a-c** были синтезированы реакцией фуран-2(3*H*)-онов **34** с солями диазония, полученных из соответствующих аминов (Схема 18) [49, 50].

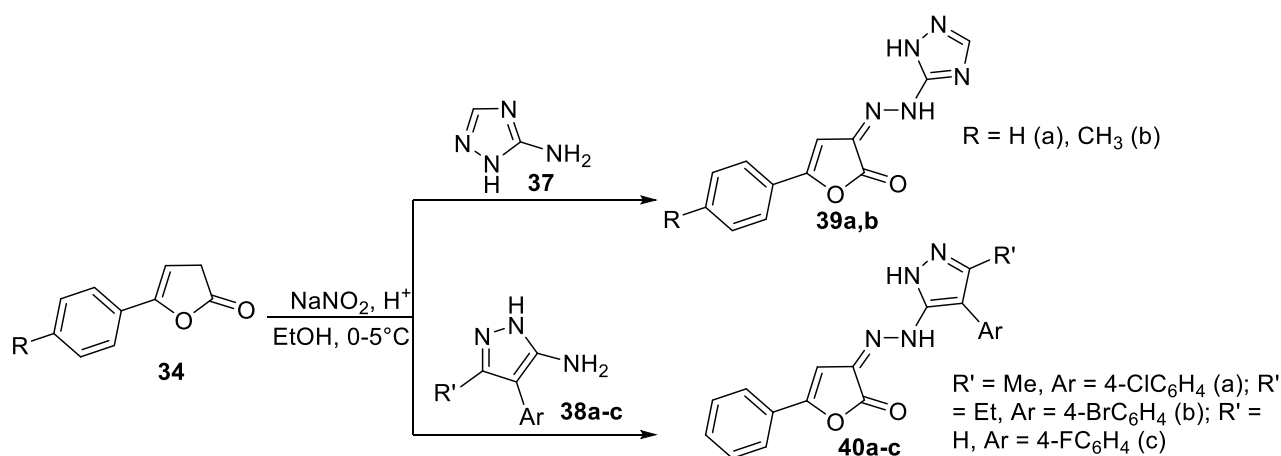
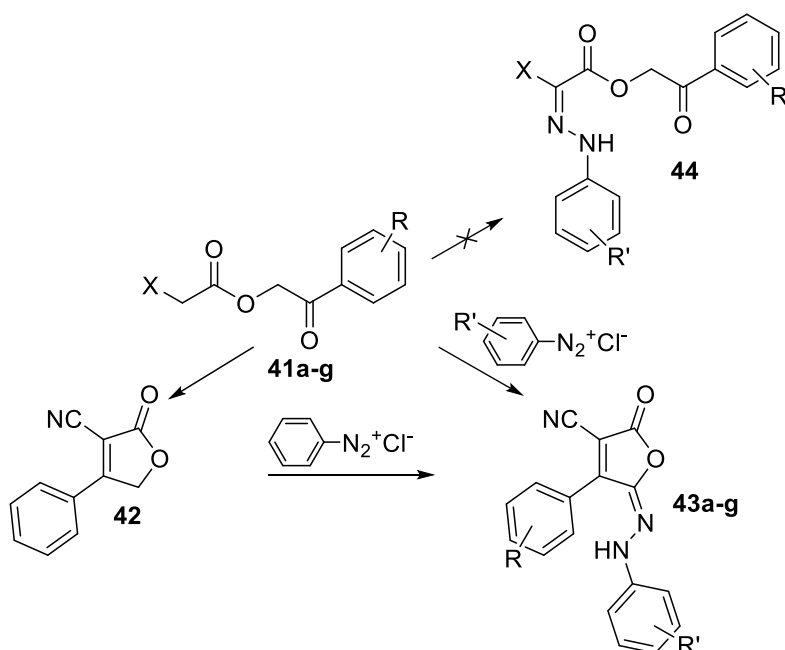


Схема 18

В работе [51] описаны синтетические подходы к синтезу гидразонов фуранона на основе фенациловых эфиров циануксусной кислоты. Установлено, что реакция фенациловых эфиров **41a-g** с арилдазониевыми солями протекает в сторону образования 2-оксо-4-фенил-5-(арилгидразино)-2,5-дигидрофуран-3-онов **43a-g** по метиленовому звену промежуточно образующегося фуранона, а не по CH_2 -фрагменту соответствующего эфира (Схема 19).



X = CN: R = R' = H (a); R = H, R' = Cl (b); R = H, R' = 4-MeO (c); R = H, R' = 4-NO₂ (d);
 R = 4-NH₂-3,5-Cl₂, R' = H (e)
 X = COOEt: R = R' = H (f); R = R' = 4-NH₂-3,5-Cl₂, R' = H (g)

Схема 19

При этом эффективность процесса существенно зависит от природы заместителей фенациловых эфиров: наличие сильных электроноакцепторных групп (например, циано- или карбэтокси-) способствует протеканию реакции, тогда как замена их на менее активные заместители (водород, хлор, фенил) исключает образование гидразонов **43a-g**.

В литературе имеются также данные о синтезе гидразонов 2(5*H*)-фуранона [52]. При взаимодействии фуран-2(5*H*)-она **45** с конъюгатом морфолин-триазенантрахинона **46** образуется 1-[*N'*-(5-оксо-5*H*-фуран-2-илиден)гидразино]антрахинон **47** с выходом 67% (Схема 20).

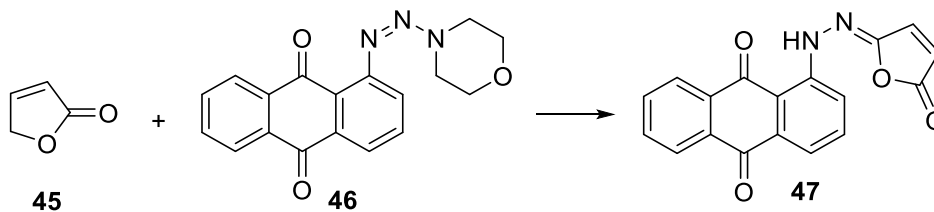


Схема 20

На основании имеющейся литературы [53], вероятный механизм образования антрахинонгидразонов представлен на Схеме 21.

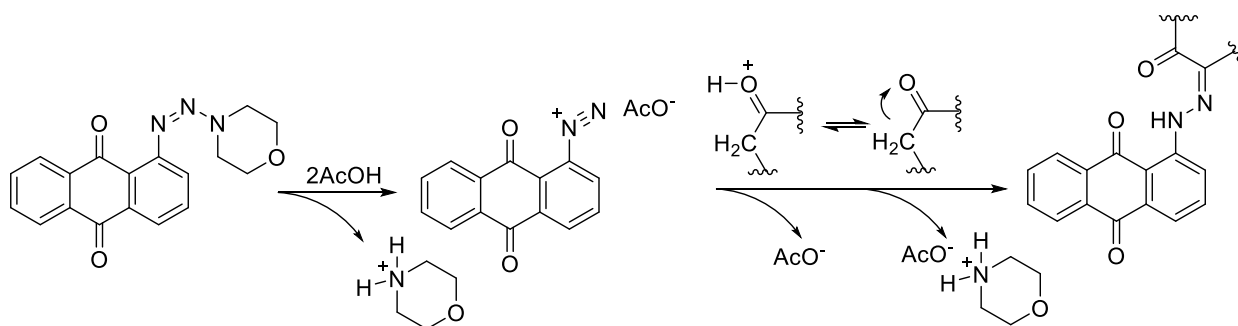


Схема 21

Предполагается, что реакция протекает через кислотное разложение, давая электрофильный протонированный морфолин и соль арилдiazония, которые впоследствии подвергаются нуклеофильной атаке метиленактивного соединения, давая целевой продукт.

Следует отметить также, что использования фуран-2(3*H*)-онов в условиях реакции Мацуды-Хека (арилирование олефинов солями диазония) также приводит к образованию азо-соединений, а не продуктов γ -арилирования [54]. Незамещённый фуран-2(3*H*)-он **48** взаимодействует с фторборатом 4-метоксибензолдiazония **49** с образованием соответствующих гидразонов **50** с умеренными выходами вне зависимости от наличия палладиевого катализатора ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), который применяется в реакциях арилирования (Схема 22).

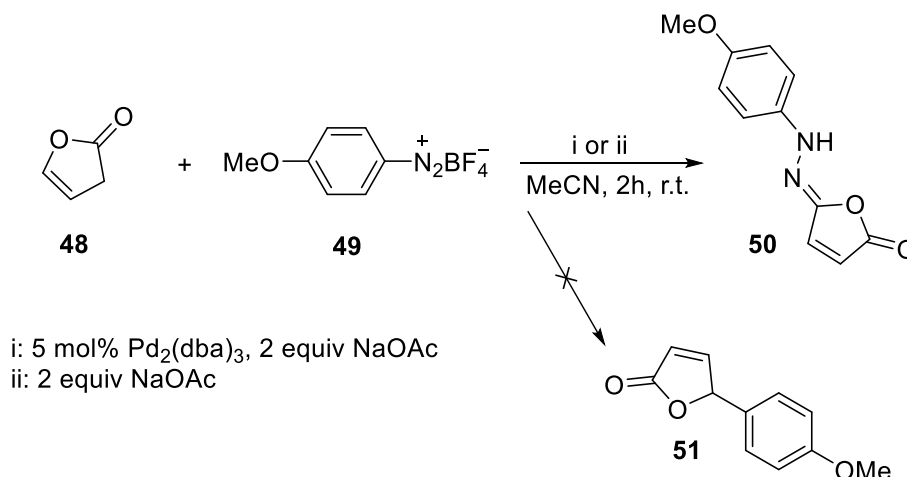
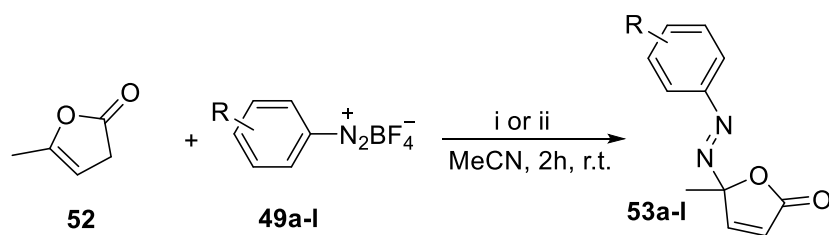


Схема 22

В случае α -метилзамещённого фуран-2(3*H*)-она **52** в аналогичных условиях также наблюдалось образование не продуктов Хека, а диазеновых производных **53** с выходами от умеренных до высоких (Схема 23).



i: 5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2 equiv NaOAc
 ii: 2 equiv NaOAc

R = 4-OMe (a), 2-OMe (b), 4-F (c), 4-Cl (d), 4-Br (e), 4-I (f),
 4-OH (g), 4-CN (h), 3-NO₂ (i), 4-Ph (j), 4-Me (k), 3,4-Cl₂ (l)

Схема 23

Электронная природа заместителя в соли диазония оказывала влияние на эффективность: в случае сильно электроноакцепторных или стерически затруднённых солей выход снижался. Отмечено, что при замещении ароматического кольца атомами галогенов реакция замедлялась, а для дихлорпроизводных выход был минимальным. При этом для большинства других солей реакция протекала гладко и сопровождалась образованием ярко окрашенных соединений, что согласуется с известными свойствами ароматических азосоединений, традиционно используемых в качестве красителей.

Вероятный механизм данного процесса можно объяснить отщеплением α -протона у лактона под действием основания с образованием енолят-аниона, который затем атакует электрофильный атом азота в соли арилдиазония (Схема 24).

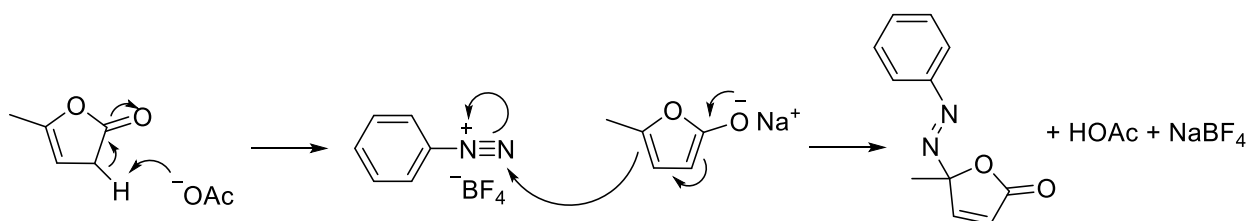


Схема 24

Даже при проведении реакции в отсутствие основания исследователям удавалось наблюдать следовые количества продуктов азосочетания, что указывает на высокую кислотность α -протона и подтверждает склонность β,γ -ненасыщенных лактонов к участию в этой реакции.

1.1.3 2-Тиоксотиазолидин-4-оны в реакциях азосочетания

Как типичная серо- и азотсодержащая гетероциклическая единица, роданин (2-тиоксотиазолидин-4-он) и его аналоги обладают различными свойствами, особенно биологической активностью [55, 56].

Сообщалось также, что структурные каркасы роданина участвуют в синтезе некоторых полимеров фотоэлектрических материалов с высокой производительностью [57]. Кроме того, они обладают координационной способностью и могут использоваться в качестве реагентов для определения ионов металлов [58], а за счёт метиленактивного звена способны вступать в реакции азосочетания с различными аминами [59, 60, 61].

Классический способ синтеза 2-тиоксотиазолидин-4-она **57** – это трёхкомпонентное «one-pot» взаимодействие сероуглерода или тиофосгена с аминами, что ограничивает экспериментальные процедуры из-за использования токсичных и едких, либо специфических реагентов (Схема 25) [62, 63, 64].

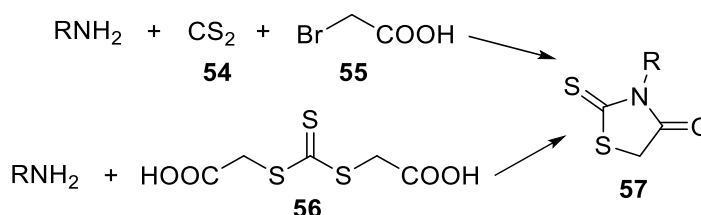


Схема 25

Однако роданиновые производные могут быть получены непосредственно реакцией тиомочевины и тиогликолевой кислоты в одну стадию в условиях кислотного катализа (Схема 26) [65].

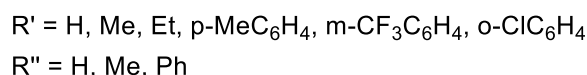
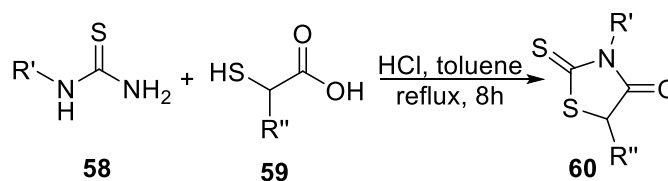
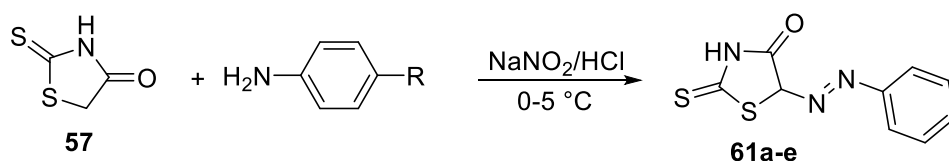


Схема 26

В реакциях азосочетания представлен как сам незамещённый 2-тиоксотиазолидин-4-он **57**, так и его различные производные.

При взаимодействии роданина **57** с ароматическими аминами образуются соответствующие (*E*)-5-(арилдiazенил)-2-тиоксотиазолидин-4-оны **61a-e** (Схема 27) [66, 67].



$\text{R} = \text{OCH}_3$ (a), CH_3 (b), H (c), NO_2 (d), SO_3H (e)

Схема 27

Принципиальных различий в реакции азосочетания для роданина от рассмотренных ранее метиленактивных соединений не наблюдается. Для активации CH_2 положения 2-тиоксотиазолидин-4-он в реакцию с солями диазония вводят в виде щелочного раствора.

Для азозамещенных роданинов возможно несколько типов таутомерии, а именно: тион-тиольная, кето-енольная, азо-гидразонная (Схема 28) [68].

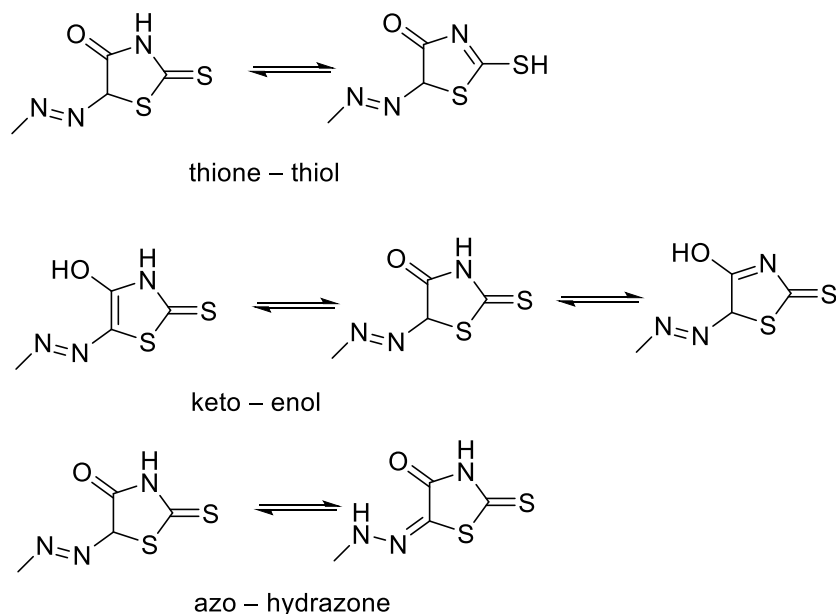


Схема 28

Введение заместителя при атоме азота не оказывает существенного влияния на ход реакции и выход целевого азокрасителя. Так, при взаимодействии 4-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил)бензолсульфоновой кислоты **62** и 3-аллил-2-тиоксотиазолидин-4-она **64** с ароматическими аминами в условиях диазотирования образуются (*E*)-4-(4-оксо-5-(арилдiazенил)-2-тиоксотиазолидин-3-

ил)бензолсульфоновые кислоты **63a-e** и (*E*)-3-аллил-5-(фенилдиазенил)-2-тиоксотиазолидин-4-он **65** соответственно (Схема 29) [61, 69].

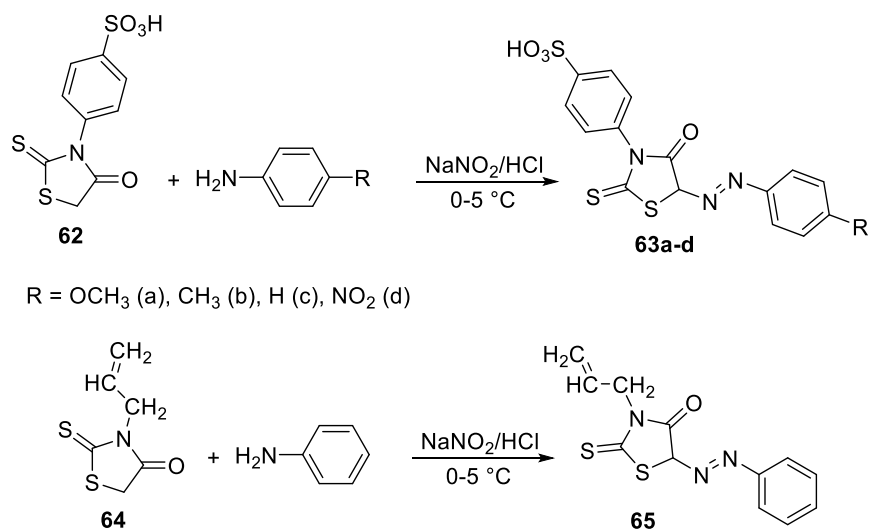


Схема 29

Выход целевых красителей связан с природой и электронным эффектом *пара*-заместителя в ароматическом кольце соли диазония, поскольку он увеличивается с ростом донорных свойств в следующем порядке p -(NO₂ > H > CH₃ > OCH₃).

Как и для всех гидразонов и азосоединений, для продуктов реакции азосочетания на основе 2-тиоксотиазолидин-4-она характерна азо-гидразо таутомерия (Схема 30).

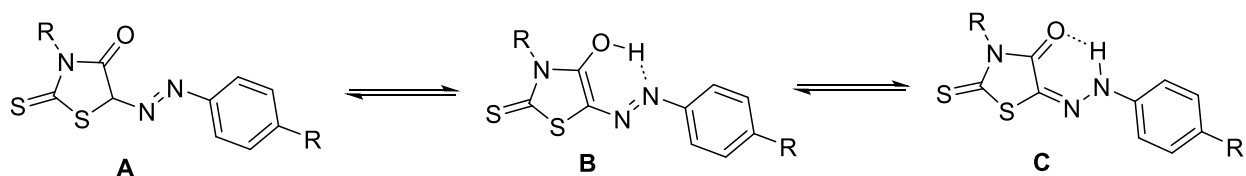


Схема 30

В спектрах ЯМР исследуемых соединений наблюдается синглет в области δ 10,60-11,70 м.д., который исчезает при обработке D₂O. Это указывает на принадлежность сигнала протону группы ОН или NH, однако однозначно установить его природу исследователям не удалось из-за сильного дезэкранирования, обусловленного внутримолекулярной водородной связью с атомом кислорода (**D**) или азота (**E**, **F**) (Схема 31). При этом, исходя из интегральной

интенсивности сигнала, авторы делают вывод о существовании лишь одной таутомерной формы азокрасителя.

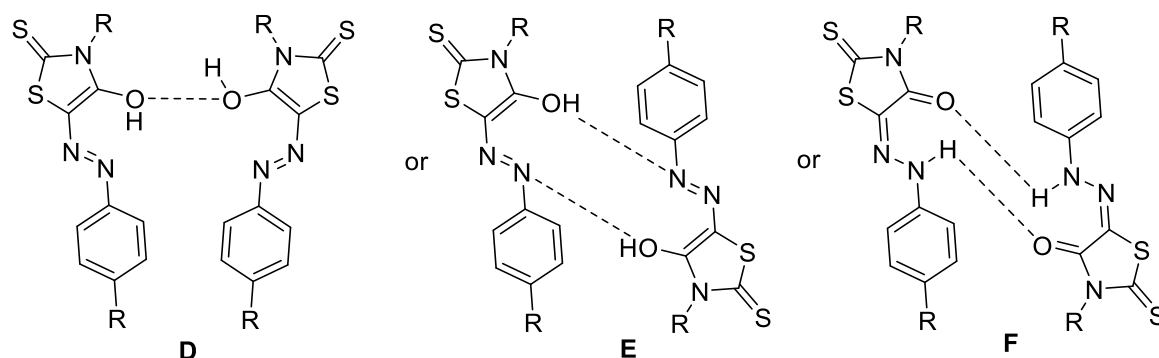


Схема 31

Стоит также выделить нафталиновые производные азосоединений, содержащих тиоксотиазолидиноновый фрагмент с различными *N*-заместителями ($-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ и $-\text{H}$). Соль 2-аминонафталин диазоний хлорид **67** была получена реакцией 2-аминонафталина **66** с нитритом натрия в присутствии соляной кислоты и затем добавлялась к азокомпоненте в присутствии ацетата натрия. (*E*)-5-(Нафталин-2-илдiazенил)-2-тиоксотиазолидин-4-оны **69a-c** на основе роданина были получены с хорошим выходом (81-89%) (Схема 32) [59].

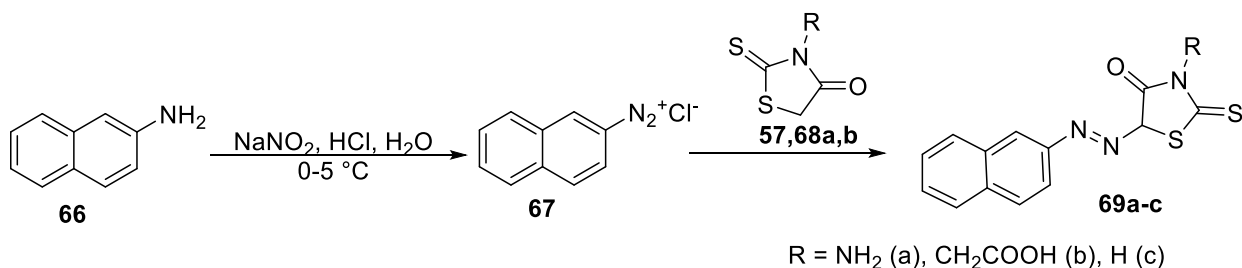


Схема 32

В литературе описаны красители на основе родамина, в структуре которых одновременно присутствуют азо- и гидразофрагменты. Синтез таких соединений возможен двумя путями, исходящими из 3-амино-2-тиоксотиазолидин-4-она **68a**: первый вариант (путь А) включает конденсацию с 3-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино-2-тиоксотиазолидин-4-оном **70** с последующей реакцией азосочетания с ароматическими аминами, тогда как второй

(путь **B**) предполагает проведение азосочетания на начальной стадии с последующей конденсацией (Схема 33) [60].

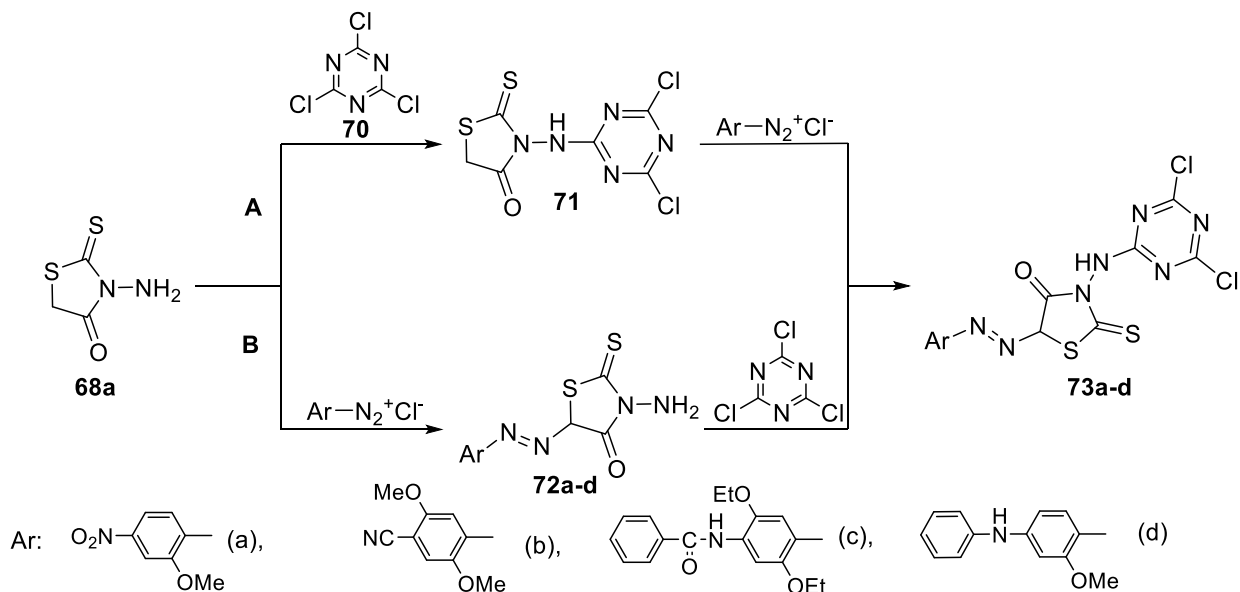


Схема 33

Таким образом, были получены (*E*)-3-((4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-(арилдiazенил)-2-тиоксотиазолидин-4-оны **73a-d** с выходами 69-78%. Спектральные данные показывают, что в растворах красителей преобладает единственная таутомерная форма (**T2** или **T3**), тогда как азо-кетотаутомеры предпочтительны в твёрдом состоянии (Схема 34).

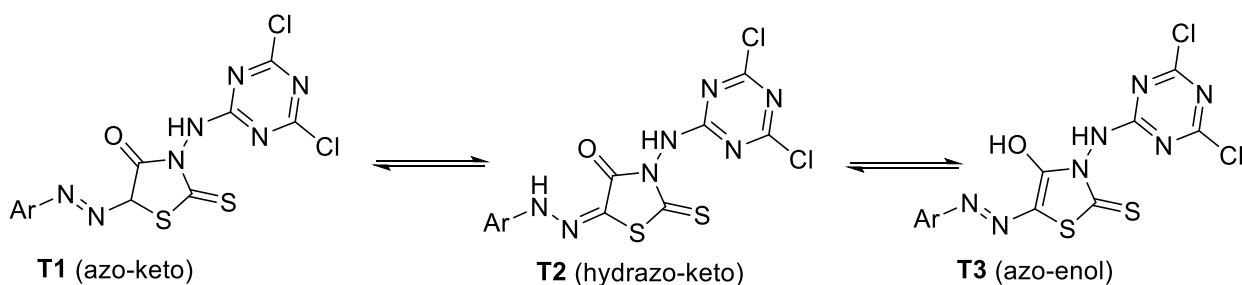


Схема 34

Гетероциклические азо-красители в растворе характеризуются более выраженным батохромным эффектом и сильными сольватохромными проявлениями по сравнению с бензоидными аналогами, что связано с их повышенной полярностью, особенно в возбужденном состоянии [70, 71]. Электронные спектры поглощения азокрасителей **73a-d** демонстрируют один максимум в

видимой области (370-430 нм), соответствующий переходам $\pi-\pi^*$ в сопряжённой системе фенильных колец, гетероциклических фрагментов и азогруппы.

Положение максимума и интенсивность поглощения зависят как от природы растворителя, так и от электронных эффектов заместителей в молекуле. Авторами [70] установлено, что чувствительность к растворителю возрастает в ряду: неполярный < полярный протонный < полярный апротонный растворитель, что объясняется возможностью образования водородных связей и полярностью среды. Значительное влияние оказывают заместители в фенильном ядре: электроноакцепторные группы (например, CN) способствуют батохромному сдвигу, тогда как электронодонорные заместители (OCH_3 , OCH_2CH_3) увеличивают степень сопряжения, также смещая λ_{max} в сторону длинноволновой области. Таким образом, характеристики спектров поглощения гетероциклических азокрасителей определяются совокупным влиянием растворителя, природы заместителей и их положения в молекуле, что позволяет целенаправленно регулировать оптические свойства этих соединений.

1.1.4 Пиридин-2,6(1*H*,3*H*)-дионы в реакциях азосочетания

Пиридин-2,6(1*H*,3*H*)-дионы представляют собой перспективный класс гетероциклических соединений, которые нашли широкое применение в синтезе азокрасителей благодаря способности формировать ярко окрашенные азопиридиноновые структуры. Особенно выделяются *N*-замещённые производные, которые отличаются высокой интенсивностью окраски и устойчивостью к световому воздействию [72, 73, 74].

Синтез пиридин-2,6(1*H*,3*H*)-диононов основан на взаимодействии ацетоксусного эфира и его производных с первичными аминами. Примером такого синтеза может выступать образование 1,4-диэтил-2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила **78** в две стадии. На первой происходит взаимодействие этил цианоацетата **74** с этиламином **75** с образованием *N*-этилцианацетамиды **76**, который на второй стадии реагирует с метилпропионацетатом **77**, давая в результате целевой продукт **78** (Схема 35) [75].

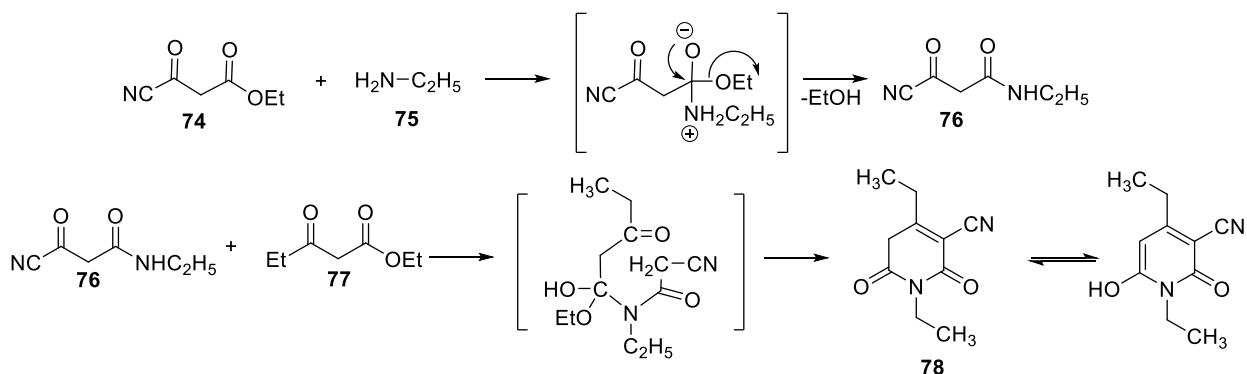
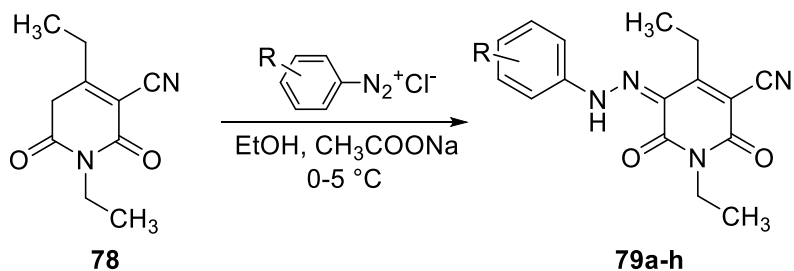


Схема 35

Особый интерес представляют реакции азосочетания с участием пиридин-2,6(1*H*,3*H*)-дионов, которые благодаря наличию активного метиленового фрагмента способны выступать в роли нуклеофильного компонента.

Взаимодействие с солями диазония или ароматическими аминами позволяет получать устойчивые азопроизводные с интенсивной окраской, что существенно расширяет область применения пиридоновых красителей. При взаимодействии 1,4-диэтил-2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила **78** с солями арилдиазония образуются соответствующие (Z)-1,4-диэтил-2,6-диоксо-5-(2-фенилгидразинилиден)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы **79a-h** с выходами 64-82% (Схема 36) [75, 76, 77, 78].



R = H (a), 4-CH₃ (b), 2-CH₃ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-OH (f), 4-Br (g), 4-NO₂ (h)

Схема 36

Красители **79a-h** могут существовать в трёх возможных таутомерных формах: азо-кето, азо-енольной и гидразо-кето (Схема 37).

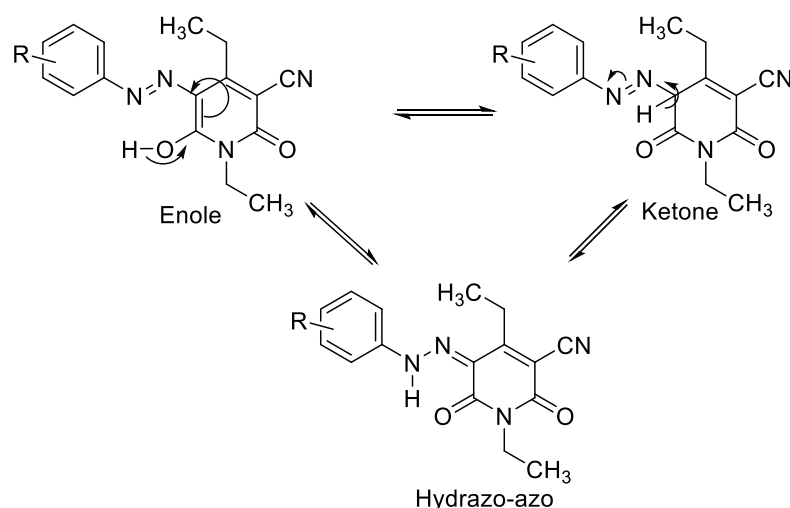


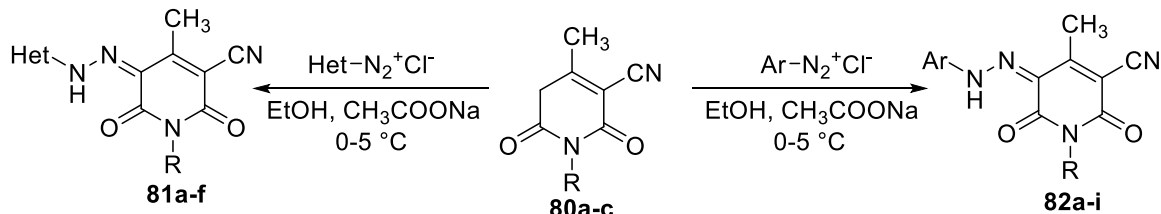
Схема 37

ИК-Фурье спектры красителей **79a-h** демонстрируют широкую полосу поглощения гидразона NH в области $3449\text{--}3436\text{ см}^{-1}$, в то время как широкой полосы поглощения гидроксильной группы не наблюдается, что предполагает существование этих красителей в твёрдом состоянии преимущественно в гидразонной таутомерной форме, что также подтверждено данными ЯМР ^1H .

Z-конфигурация в твёрдой форме гидразонов на основе пиридин-2,6-диона **79a-h** точно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Наличие в кристалле внутримолекулярной водородной связи между NH протоном гидразогруппы и карбонильной группой C=O также объясняет устойчивость кето-гидразонной формы.

В литературе имеются сведения о карбо- и гетероциклических гидразонах 1-алкил-4-метил-2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилов **80a-c**, которые реагируют с карбо- и гетероциклическими аминами по классической методике азосочетания [79]. В результате получают 1-алкил-4-метил-2,6-диоксо-5[(2H)-[1,2,4]триазол-3-ил)гидразино]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы **81a-c**, этиловые эфиры 2-[N'-(1-алкил-5-циано-4-метил-2,6-диоксо-1,6-дигидро-2H-пиридин-3-илиден)-гидразино]-4,5,6,7-тетрагидро-бензо[b]тиофен-3-карбоновых кислот **81d-f**, а также 5-[арилгидразино]-1-алкил-4-метил-2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы **82a-f** и метиловые эфиры 2-[N'-(1-алкил-5-циано-4-метил-2,6-диоксо-1,6-дигидро-

2*H*-пиридин-3-илиден)-гидразино]бензойных кислот **82g-i** с выходами 82-95% (Схема 38).



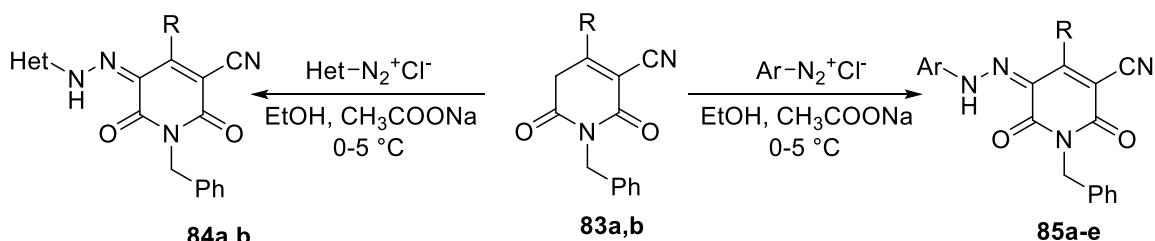
Het = : R = butyl (a); R = hexyl (b), R = cyclohexyl (c)

Het = : R = butyl (d); R = hexyl (e), R = cyclohexyl (f)

Ar = C₆H₄-CN-o: R = butyl (a); R = hexyl (b), R = cyclohexyl (c); Ar = C₆H₄-Cl-p: R = butyl (d); R = hexyl (e), R = cyclohexyl (f); Ar = C₆H₄-CO₂Me-o: R = butyl (g); R = hexyl (h), R = cyclohexyl (i)

Схема 38

N-Бензилзамещённые пиридин-2,6-дионы **83** также выступают в роли субстратов в синтезе арил и гетарилгидразонов **84a,b** и **85a-e** (Схема 39) [79, 80, 81, 82].



Het = : R = CH₃ (a)

Het = : R = CH₃ (b)

R = CH₃: Ar = Ph (a), Ar = C₆H₄-CN-o (b), Ar = C₆H₄-CO₂Me-o (c), Ar = C₆H₄-Cl-p (d);
R = C₂H₅: Ar = Ph (e)

Схема 39

Авторы отмечают, что наличие таких массивных гетероциклических заместителей, как триазол и тетрагидротиофен-3-карбоксилат, влияет на протекание реакций гидразонов **84a,b** с акрилонитрилом и метилакрилатом. Данная реакция не приводила к желаемым продуктам как при термическом, так и при микроволновом и ультразвуковом способах активации, что может быть связано со стерическим фактором.

В литературе представлен небольшой ряд арилгидразонов **87a-c** на основе *N*-фенилзамещённого 4-метил-2,6-диоксо-1-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила **86** (Схема 40) [82].

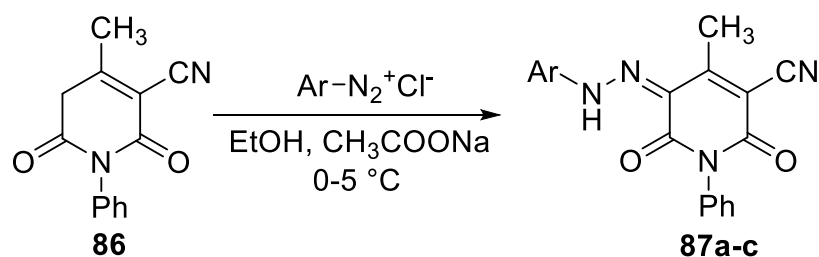


Схема 40

Синтез гидразонов на основе конденсированных пиридин-2,6-дионов можно рассмотреть на примере реакций азосочетания 3-амино-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4,6(5*H*)-диона **88** или с его ацетамидным производным **89**, которые приводят к образованию 3-амино-7-(2-арилгидразоно)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4,6(5*H*)-дионов **90a-e** и *N*-(4,6-диоксо-7-(2-арилгидразоно)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)ацетида **91a-e** (Схема 41) [83].

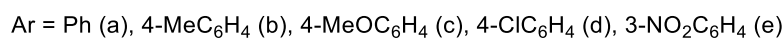
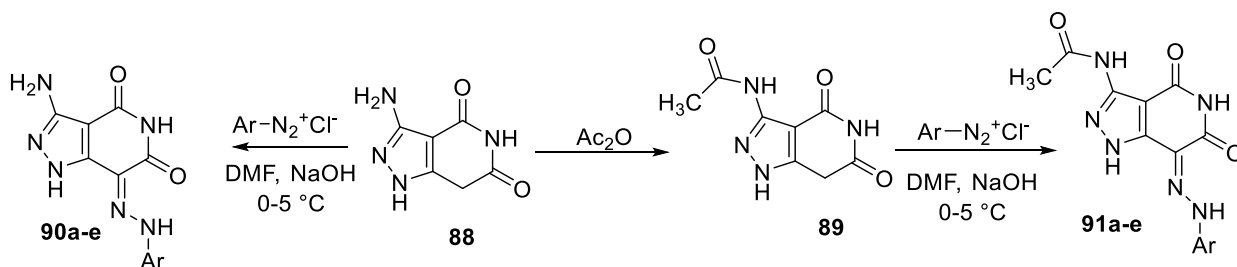


Схема 41

Такие гидразоны способны проявлять широкий спектр биологической активности, а также выступать в роли скаффолдов для построения более сложных гетероциклических систем.

1.2 α-Дикарбонильные субстраты в синтезе гидразонов

Другим подходом к синтезу азокрасителей является реакция конденсации между гидразинами различного строения с карбонильными соединениями, так как зачастую азокрасители на их основе невозможно получить путём

классической реакции азосочетания. В качестве карбонильных субстратов в синтезе гидразонов могут выступать α -дикарбонильные соединения, которые достаточно легко взаимодействуют с гидразинами с образованием гидразонов.

Реакция гидразинов с карбонильными соединениями начинается с протон-катализируемой нуклеофильной атаки на карбонильный атом углерода. В результате переноса протона образуется тетраэдрический промежуточный продукт (C). Далее он подвергается дегидратации: гидроксильная группа протонируется, после чего отщепляется молекула воды. Образующийся протонированный интермедиат существует в виде двух резонансных форм (D/E). Завершающая стадия депротонирования приводит к формированию гидразонов. (Схема 42) [84].

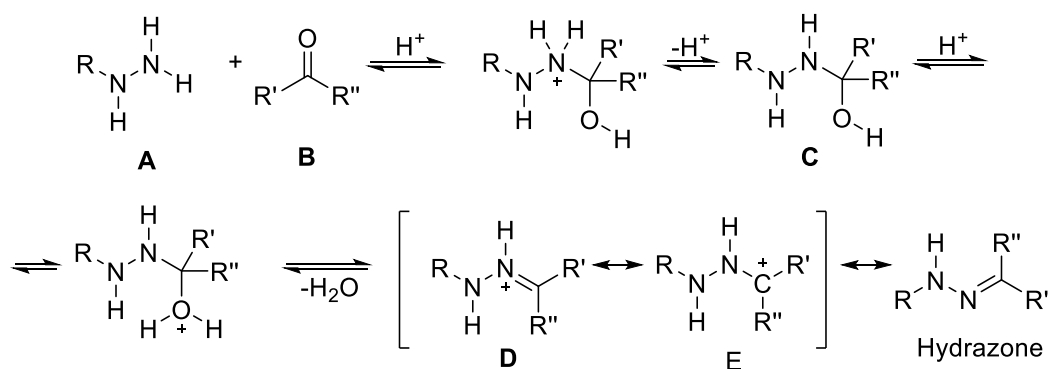


Схема 42

Одним из примеров α -дикарбонильных соединений в литературе представлен изатин, который является довольно известным фармакофором и значимым полупродуктом в производстве красителей [85, 86, 87, 88].

Авторы работы [85] приводят данные о двух синтетических путях образования (хиназолин-4-ил)гидразоно)индолин-2-онов **95a-o** (Схема 43).

Путь А представляет собой кипячение индолин-2,3-дионов **92a-c** с гидразин гидратом в абсолютном метаноле с получением соответствующих производных гидразина, которые при реакции с производными хлорхиназолина **93a-e** в кипящем изопропанолe давали соединения **95a-o** с выходом 60-82%.

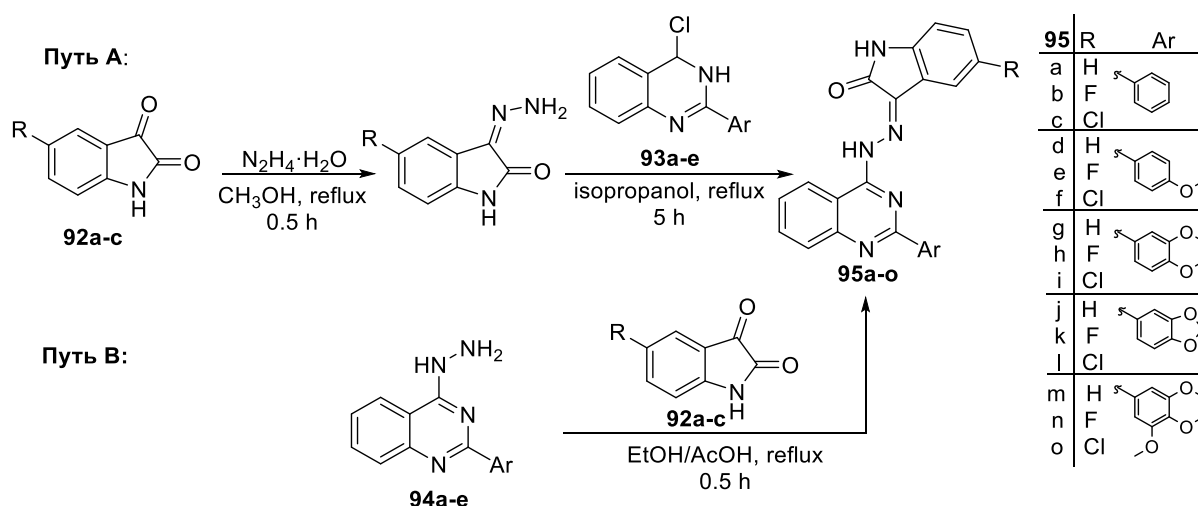


Схема 43

Путь **В** осуществляли посредством взаимодействия хиназолиновых гидразинон **94a-e** с субстратами **92a-c** при кипячении в этаноле с добавлением каталитических количеств ледяной уксусной кислоты, что позволило увеличить выход (хиназолин-4-ил)гидразиноиндолин-2-онов **95a-o** до 79-91%.

В работе [86] авторами были получены азокрасители **97a-f** на основе 5-дикарбоксиметил замещённого изатина **96**. При этом реакцию проводили при кипячении в этаноле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты (Схема 44).

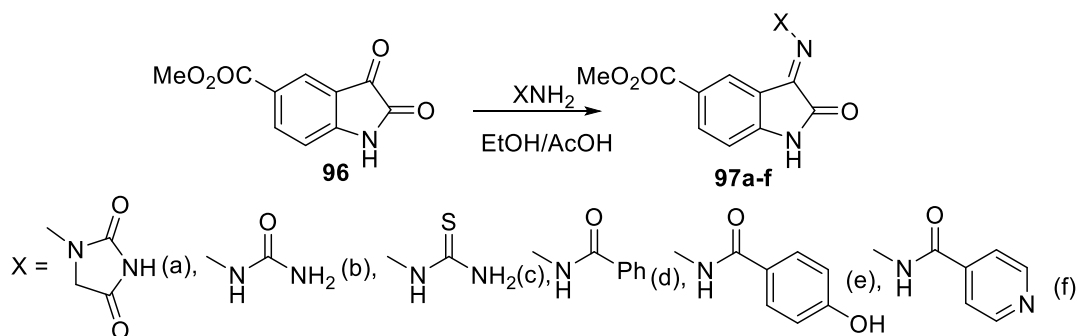
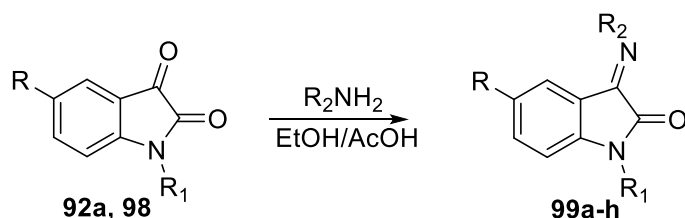


Схема 44

Авторами работы [87] разработана небольшая библиотека фармакофорных гидразонов **99a-h** посредством конденсации изатина **92a** или *N*-метилизатина **98** с соответствующими гидразинами при комнатной температуре (Схема 45).

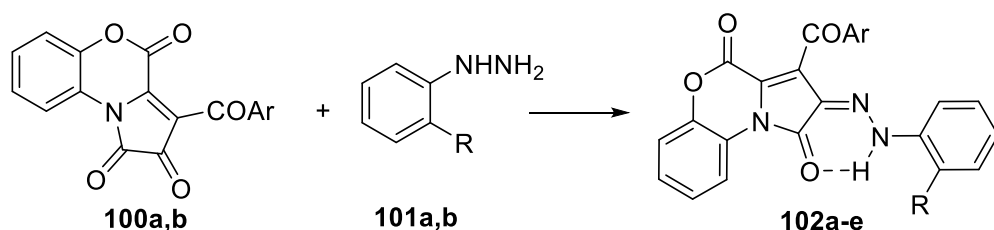


R = R₁ = H, R₂ = NH₂ (a); R = NO₂, R₁ = H, R₂ = NH₂ (b); R = R₁ = H, R₂ = indolin-2-one (c);
 R = H, R₁ = Me, R₂ = NH-Ph (d); R = R₁ = H, R₂ = NH-Ph-3-OBn (e); R = H, R₁ = Me, R₂ = NH-Ph-3-OBn (f);
 R = R₁ = H, R₂ = NH-Ph-4-OBn (g); R = H, R₁ = Me, R₂ = NH-Ph-4-OBn (h)

Схема 45

Известны также примеры синтеза гидразонов на основе 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **100a,b** и 2-гидразинилбензойной кислоты **101a** или *o*-толилгидразина **101b** [89, 90].

Реакция протекает в эквимольном соотношении при кипячении в безводном ацетонитриле. В результате были выделены (*Z*)-2-{2-[3-ароил-1,4-диоксо-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-2(4*H*)-илиден]гидразинил}бензойные кислоты **102a**, **102c** и **102e** и (*Z*)-3-ароил-2-(2-*o*-толилгидразино)-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(2*H*)дионы **102b** и **102d**. (Схема 46).



Ar = Ph, R = COOH (a); Ar = 4-MeC₆H₄, R = Me (b), COOH (c);
 Ar = 4-MeC₆H₄, R = Me (d), COOH (e)

Схема 46

Данные гидразоны представляют собой тёмно-красные кристаллические вещества с высокими температурами плавления, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО, умеренно растворимые в спиртах и галогеналканах.

В работе [91] был предложен синтез 5-(2-арил)-3-(2-фенилгидразинилиден)-1-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(тиофен-2-илкарбонил)пирролидин-2-онов **104a,b** путём взаимодействия 5-арил-1-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(тиофен-2-илкарбонитрил)пирролидин-2,3-диононов **103a,b** с фенилгидразином при кипячении в ледяной уксусной кислоте (Схема 47).

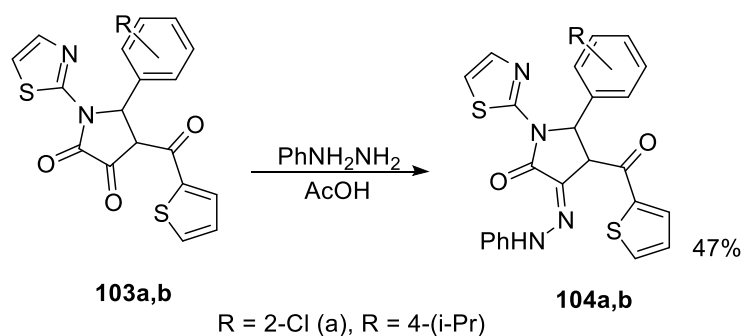


Схема 47

Такие азокрасители представляют собой жёлтые кристаллические вещества, растворимые в полярных растворителях (ДМСО, ледяная уксусная кислота, спирты) и не растворимые в воде.

В спектре ЯМР ^1H соединений **104a,b** авторы отмечают сигналы протона NH (11,82-11,84 м.д.) и двух протонов CH (4,70-4,80 и 6,07-6,37 м.д.), что указывает на их гидразонную структуру. Эта структура, вероятно, стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.

Другой платформой для синтеза азосоединений посредством конденсации с гидразинами и их производными является трициклический 1,10-фенантролин-5,6-дион **105** [92, 93, 94]. Взаимодействие 1,10-фенантролин-5,6-диона **105** с арил(гетарил)гидразидами **106a-f** в растворе этанола с добавлением каталитических количеств ледяной уксусной кислоты или *n*-толуолсульфокислоты приводит к образованию соответствующих *N'*-(6-оксо-1,10-фенантролин-5(6*H*)-илиден)арил(гетарил)гидразидов **107a-f** (Схема 48).

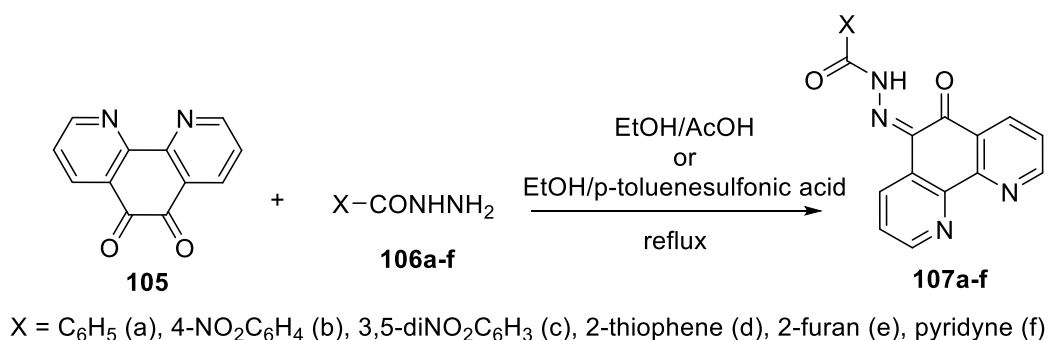


Схема 48

Представленные гидразиды могут выступать в роли лигандов в реакциях комплексообразования с металлами. Известны примеры таких комплексов с рутением [94], серебром и марганцем [92].

1.3 Взаимодействие арил(гетарил)гидразонов с *N*-нуклеофилами

Соединения с гидразофункцией представляют интерес не только как индивидуальные вещества, но и как платформы для синтеза новых гетероциклических соединений за счёт взаимодействий с различными (би)нуклеофилами (гидразины, алифатические и ароматические амины, терминальные диамины, аминоспирты, amino(тио)фенолы). При этом известны сведения о такого типа реакциях как с участием гидразогруппы, так и без него.

1.3.1 Реакции с участием гидразогруппы

В литературе широко известны реакции взаимодействия ацил(арил)гидразонов с различными аминами, приводящие к образованию триазолов. В работе [95] представлен синтез 4,5-дизамещенных 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов **110a-h** на основе взаимодействия *N*^l-этоксилкарбонил *N*^l-тозилгидразонов **108a,b** с первичными аминами **109** в условиях как классического нагревания, так и ультразвуковой активации (Схема 49).

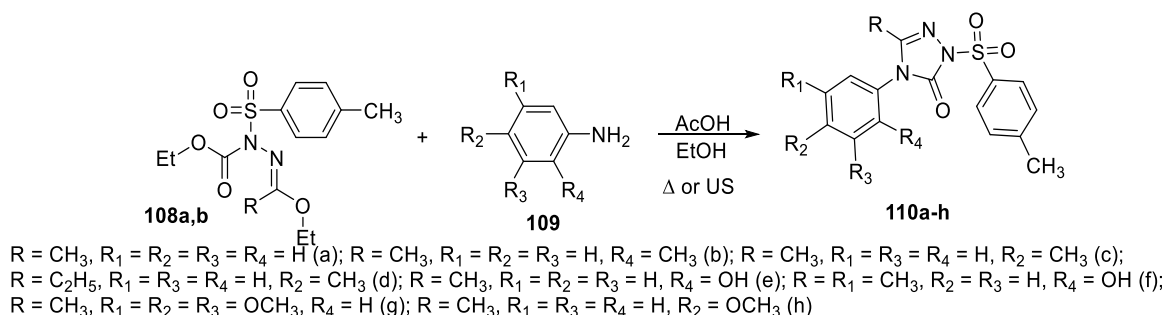


Схема 49

Эти же субстраты **108a,b** в аналогичных условиях взаимодействуют с 2,6-диаминопиридином с образованием симметричных 2,6-бис(5-алкил-3-тозил-1,3,4-триазол-2-он)пиридинов **112a,b** (Схема 50).

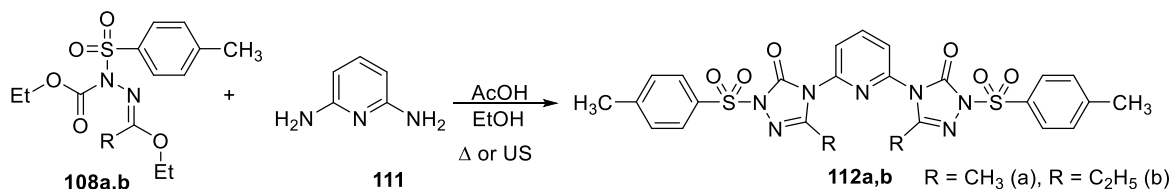
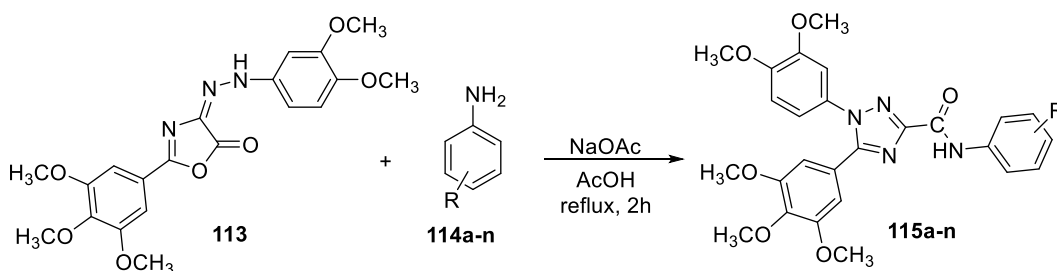


Схема 50

Использование ультразвуковой активации позволило повысить выход продуктов в среднем с 45-85% до 78-93% и сократить время реакции с 24 часов до 2 часов.

Большой пласт исследований посвящён взаимодействию гидразонов оксазол-5-онов с первичными аминами алифатического и ароматического строения, приводящему к образованию замещённых триазолов [96, 97, 98, 99]. При кипячении 4-(2-(3,4-диметоксифенил)гидразинилиден)-2-(3,4,5-триметоксифенил)оксазол-5(4*H*)-она **113** с ароматическими аминами **114a-n** в слабокислой среде (уксусная кислота) в присутствии безводного ацетата натрия происходит образование 1-(3,4-диметоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксанилидов **115a-n** с выходами 53-70% [96] (Схема 51).



R = H (a), R = 4-Me (b), R = 2-Me (c), R = 4-OMe (d), R = 3-OMe (e), R = 2-OMe (f), R = 3,4-OMe (g),
R = 4-Br (h), R = 4-F (i), R = 2,3-F (j), R = 3,4-F (k), 3,5-F (l), R = 3,4,5-F (m), R = naphthyl (n)

Схема 51

Взаимодействие нафтилзамещённых гидразонов оксазол-5-онов **116a-d** с анилинами **114** и бензиламинами **118a-f** приводит к образованию *N*-(арил)-5-(арил)-1-(нафталин-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидам **117a-u** и **119a-f** соответственно [98] (Схема 52).

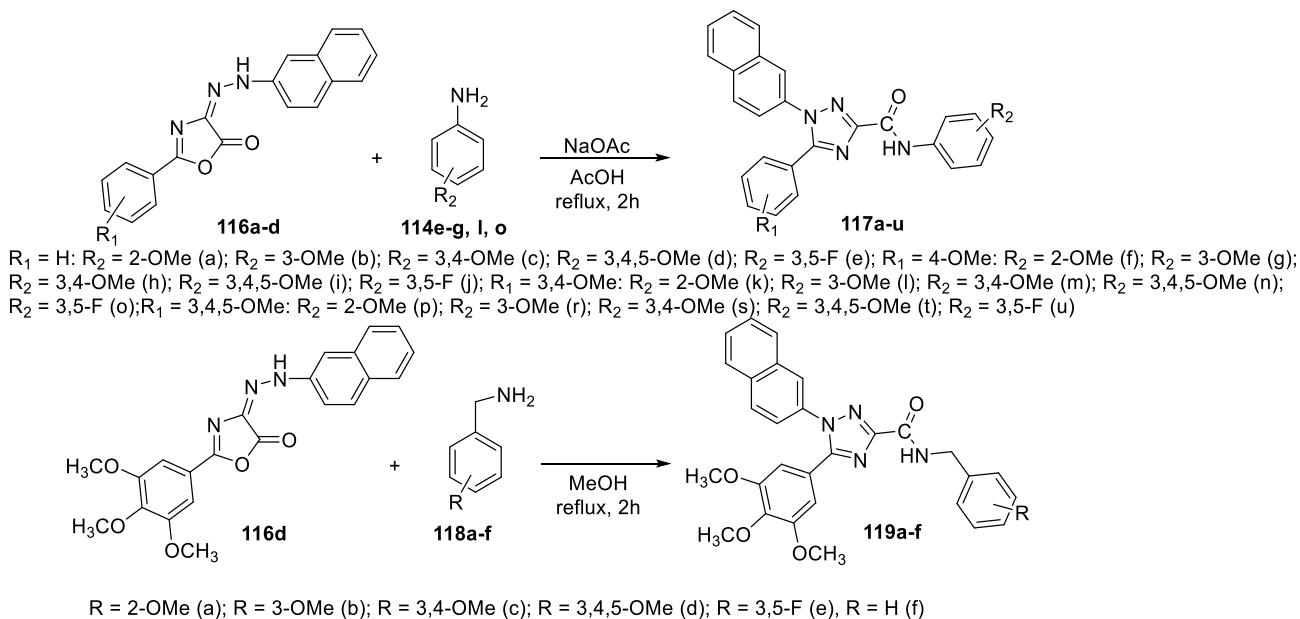
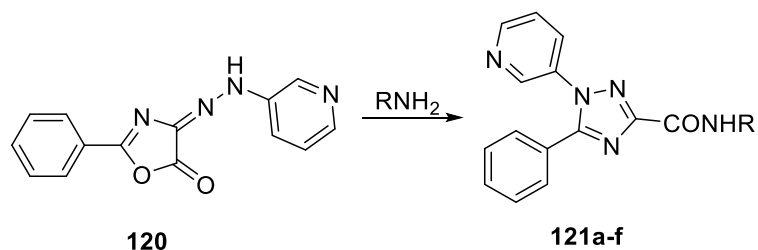


Схема 52

Имеются также данные о взаимодействии пиридилзамещённого гидразона азалактонного цикла **120** с первичными аминами как с моноклеофилами, с образованием триазол-амидов и анилидов **121a-f** [99] (Схема 53).



R = CH₃ (a), R = CH₂CH₃ (b), R = C₆H₅ (c), R = C₆H₄-4-CH₃ (d), R = C₆H₄-4-Cl (e), R = C₆H₄-4-Br (f)

Схема 53

В частности, если рассматривать алифатические первичные амины, такие как метиламин или этиламин, при их взаимодействии с азопроизводным оксазол-5(4*H*)-она **120** продуктом перегруппировки являются амиды **121a-b** с выходом 45-75%.

Если в качестве нуклеофильного агента выступают первичные ароматические амины, в условиях низких значений pH продуктами будут являться анилиды **121c-f** с выходом 47-85%.

Однако исследователи отметили, что при сплавлении азалактона с первичным ароматическим амином наблюдается образование отличного по структуре продукта, что обуславливается экстремальными условиями реакции. При сплавлении гидразона оксазолонна **120** с метил-4-аминобензоатом **122** на масляной бане был получен метил *N*-(1*H*-имидазол-5-он-1-ил)бензоат **123** с отличным выходом 85% (Схема 54).

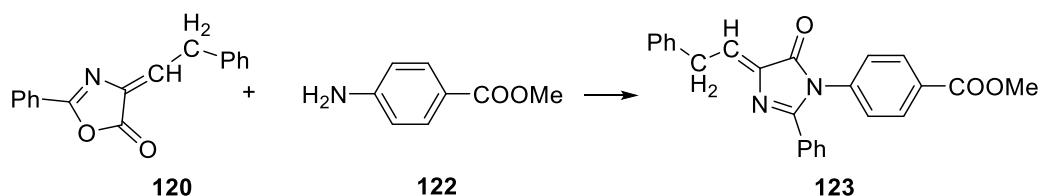
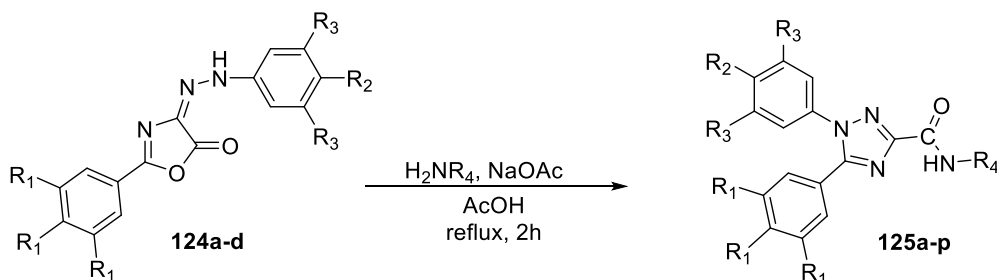


Схема 54

При таких условиях происходит реакция нуклеофильного присоединения по карбонильному атому углерода с дальнейшей конденсацией, что приводит к получению продукта **123**.

В указанного типа реакции с гидразонами на основе азаляктона **124** также вступают и аминокислоты, что приводит к образованию карбоновых производных 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов **125** [100] (Схема 55).



$R_1 = R_2 = R_3 = H$: $R_4 = CH_2COOH$ (a), $R_4 = 4-C_6H_4-COOH$ (b);
 $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = Cl$: $R_4 = CH_2COOH$ (c), $R_4 = (CH_2)_2COOH$ (d), $R_4 = 4-C_6H_4-CH_2COOH$ (e), $R_4 = 4-C_6H_4-COOEt$ (f);
 $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = OCH_3$: $R_4 = CH_2COOH$ (g), $R_4 = (CH_2)_2COOH$ (h), $R_4 = (CH_2)_3COOH$ (i), $R_4 = 4-C_6H_4-COOH$ (j), $R_4 = 4-C_6H_4-CH_2COOH$ (k), $R_4 = 4-CH_2-C_6H_4-COOH$ (l);
 $R_1 = OCH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = H$: $R_4 = (CH_2)_2COOH$ (m), $R_4 = 4-C_6H_4-COOH$ (n), $R_4 = 4-CH_2-C_6H_4COOH$ (o), $R_4 = 4-C_6H_4-COOEt$ (p);

Схема 55

Схема образования приведенных выше триазольных производных заключается в раскрытии оксазольного кольца под действием различных нуклеофилов до ациклических интермедиатов, которые затем рециклизуются с потерей воды согласно перегруппировке Соди (Схема 56) [101].

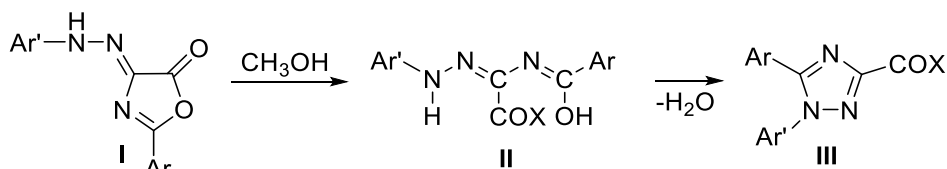


Схема 56

В условиях иод-катализируемого окислительного сочетания гидразоны при взаимодействии с первичными аминами и их производными также образуют замещённые триазолы [102, 103]. Так, при взаимодействии бисарилгидразона **126a** с первичными аминами **127** были получены 1,3-дифенил-5-арил-1*H*-1,2,4-триазолы **128a-w** [102]. Авторами были определены оптимальные условия синтеза, а именно перемешивание реагентов в ацетонитриле в присутствии кристаллического иода и *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) (Схема 57).

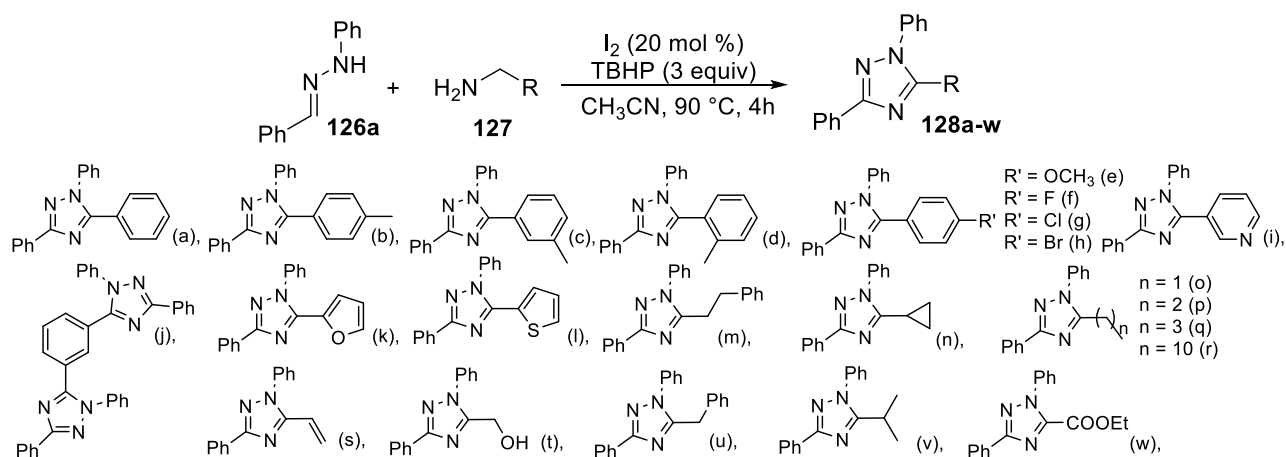


Схема 57

Замена кристаллического иода другим иодсодержащим активатором (KI, *N*-иодосукцинимид, тетра-*N*-бутиламмоний иодид), а также использование вместо ТВНР других окислителей (*трет*-бутилпероксибензоат, ди-*трет*-бутилпероксид, H₂O₂, бензоил пероксид) снижали выход реакции. Природа и размер заместителя в аминах не оказывали существенного влияния на выход реакции.

Авторы также рассмотрели применимость данной методики в отношении разного рода субстратов, имеющих электронодонорные и электроноакцепторные заместители на примере взаимодействия с бензиламином **127a** (Схема 58).

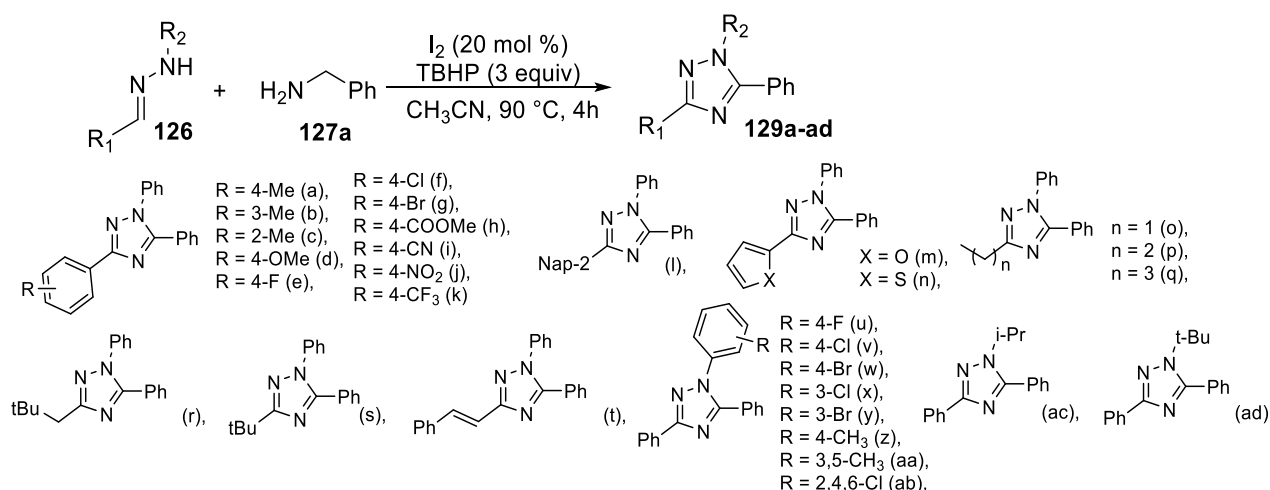


Схема 58

Реакция успешно протекала с гидразонами, полученными из разнообразно замещённых ароматических альдегидов. Влияние ориентации заместителя в ароматическом кольце выражалось в понижении выхода при *орто*-

замещённом субстрате, по сравнению с *пара*- и *мета*-. Природа заместителя также оказывала небольшое влияние на протекание реакции: 1,2,4-триазолы с электроноакцепторными группами имели выход несколько ниже по сравнению с электронодонорными. Данная трансформация оказалась применима для гетероциклических (аминофуран, аминотиофен) и алифатических аминов с умеренными выходами.

Образование замещённых 1,2,4-триазолов, по предположению авторов [104], протекает через радикальный механизм, включающий таутомеризацию исходного гидразона в диазосоединение **A**, образование углеродного радикала **B** и его окисление до бензильного катиона **C** посредством одноэлектронного переноса [105]. Последующее нуклеофильное присоединение амина и окислительная дегидрогенизация приводят к промежуточным соединениям **D** и **E**, из которых через аналогичный радикальный путь и дальнейшую дегидрогенизационную ароматизацию формируется целевой 1,2,4-триазол (Схема 59).

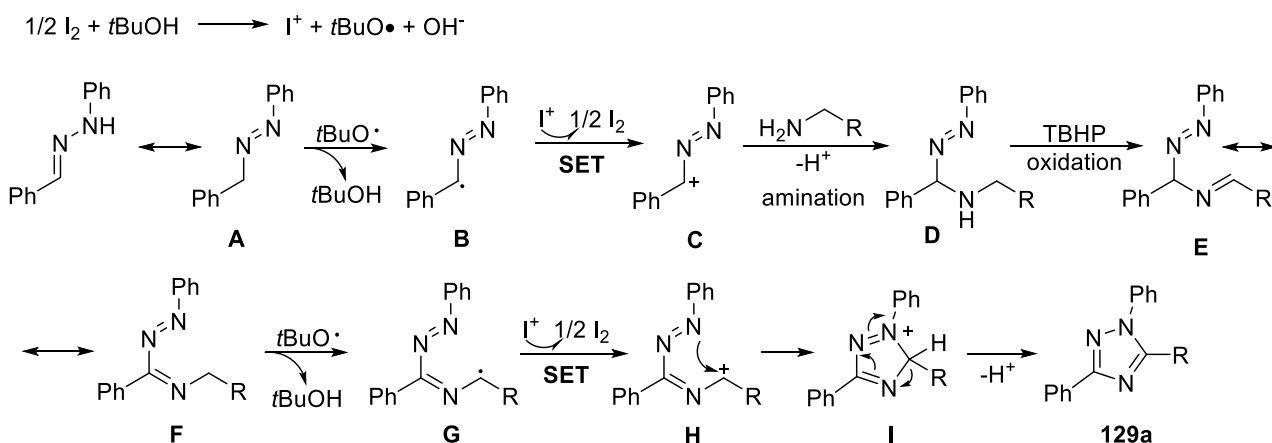


Схема 59

Окислительно-восстановительный процесс $\frac{1}{2}\text{I}_2\text{-I}^+$, способствующий восстановительному разрыву связи O—O в пероксиде, сыграл ключевую роль в образовании связей C—N [106].

1.3.2 Реакции без участия гидразогруппы

Взаимодействие гидразонов с *N*-нуклеофилами без участия гидразогруппы, как правило, протекает по активированному электрофильному центру с дальнейшим образованием новых гетероциклических фрагментов.

В литературе представлены многочисленные исследования взаимодействий гидразонов с гидразинами, гетероциклическими аминами, а также ароматическими диаминами, в частности *o*-фенилендиамином и его *O*- и *S*-производными. Так, при взаимодействии α -кетогидразидоилгалогенидов **130a-l** с *o*-фенилендиамином **131a**, *o*-аминотиофенолом **131b** и *o*-аминофенолом **131c** были получены 3-(2-фенилгидразинилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он **132a**, 3-(2-фенилгидразинилиден)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тия(оксо)зин-2-оны **132b,c**, а также 2-*X*-3-(2-арилгидразинилиден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалины **133a-d**, 3-*X*-2-(2-арилгидразинилиден)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тия(окса)зины **133e-m** (Схема 60) [107].

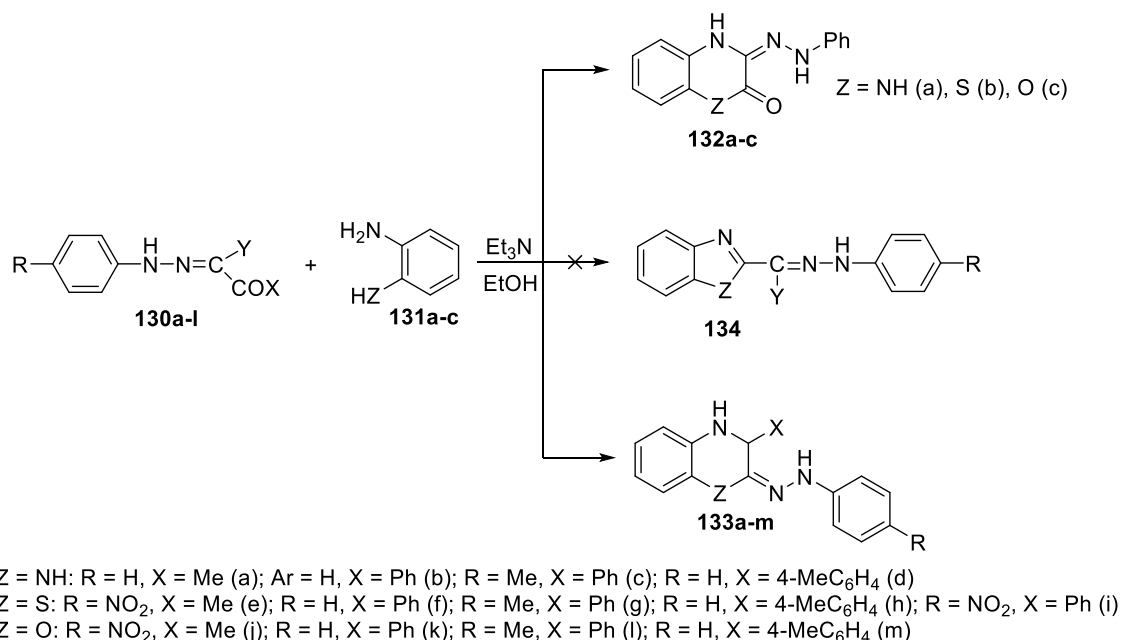


Схема 60

Авторы отмечают, что взаимодействие α -кетогидразидоилгалогенидов **130a-l** с указанными бинуклеофилами не приводят к образованию структуры **134**, полученной по реакции *S*-хлоркарбонилгидразидоил хлорида с *o*-аминотиофенолом и опубликованной ранее [108]. Данное различие авторы связывают с разной химической активностью этоксикарбонильной, хлоркарбонильной и гидразидоилхлоридной групп. Из-за более низкой реакционной способности этоксикарбонильной группы по сравнению с гидразидоилхлоридной

группой нуклеофильное замещение последней происходит до аминолита сложной эфиной группы.

Эфиры этоксикарбонилгидразонов **135a-d** реагируют с первичными аминами и гидразином **136a-d** в условиях нагревания без растворителя с образованием соответствующих 4,5-дизамещённых-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов **137a-d**, а при взаимодействии с 1,4-ди(3-аминопропил)пиперазином **138** образуются симметричные производные битриазолил-4-илпропилпиперазина **139a,b** (Схема 61) [109].

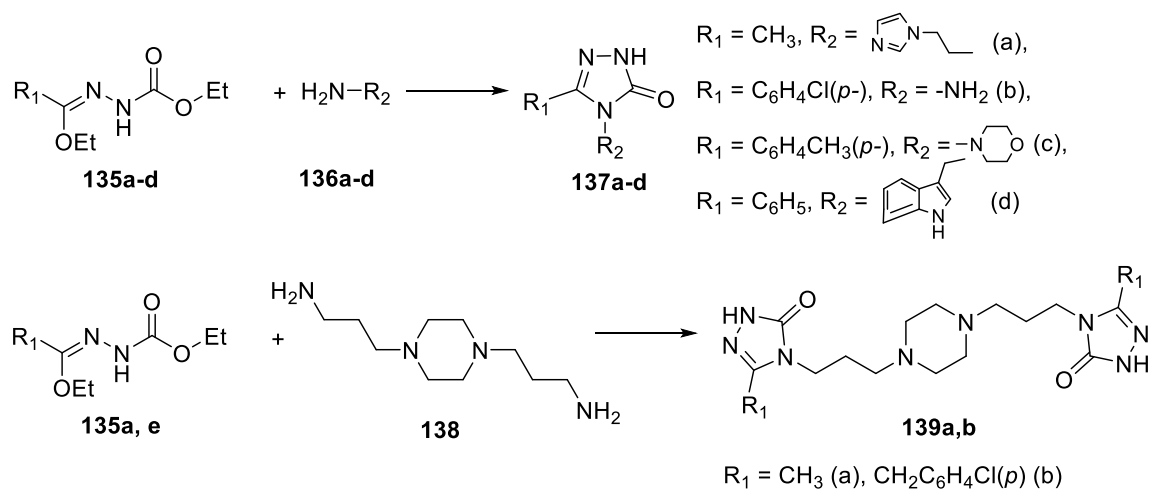


Схема 61

Интересно отметить, что взаимодействие гидразона **135c** с 2-аминофенолом **131c** приводит к образованию продукта трициклического строения 3-(4-метилфенил)[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]бензоксазола **141**, о чём свидетельствует отсутствие сигналов NH и OH групп в спектрах ЯМР ^1H , а также данные МС-анализа (Схема 62). Это связано с пространственно сближенными C=O и OH группами в образующемся интермедиате **140**.

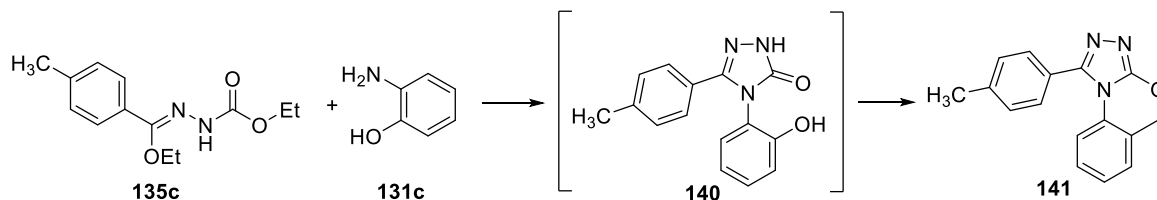


Схема 62

Реакционная способность 3-арилгидразоно-2,4-диоксо-4-фенилбутаноев **142a-d** в реакциях с бинуклеофильными агентами изучена на примере

взаимодействия с различными диаминами, как ароматического, так и алифатического, алициклического строения [110].

При их взаимодействии с 1,2-фенилендиамином **131a**, 2-аминофенолом **131c**, 2-аминотиофенолом **131b**, 2,3-диаминопиридином **143**, 1,2-этилендиамином **144** и 1,2-диаминогексаном **145** происходит образование продуктов нуклеофильной циклоконденсации по α -кетозфирному фрагменту арилигидразонов **142a-d**. Пути и региоселективность нуклеофильной циклоконденсации зависят от нуклеофила и условий реакции.

Так, арилигидразоны **142c, d** реагируют с 1,2-фенилендиамином **131a**, 4-метил-1,2-фенилендиамином **131d** и 4-нитро-1,2-фенилендиамином **131e** при кипячении в этаноле с образованием производных хиноксалина **146a-c**. Аналогично, соединение **141c** взаимодействует с 2-аминофенолом **131c**, 4-метил-2-аминофенолом **131f**, 2-аминотиофенолом **131b** и 2,3-диаминопиридином **143** при кипячении в этаноле с образованием замещённого 2*H*-1,4-бензоксазин-2-она **146d**, производного 2*H*-1,4-бензотиазин-2-она **146e** и производного пиридо[2,3-*b*]пиразина **147** соответственно (Схема 63).

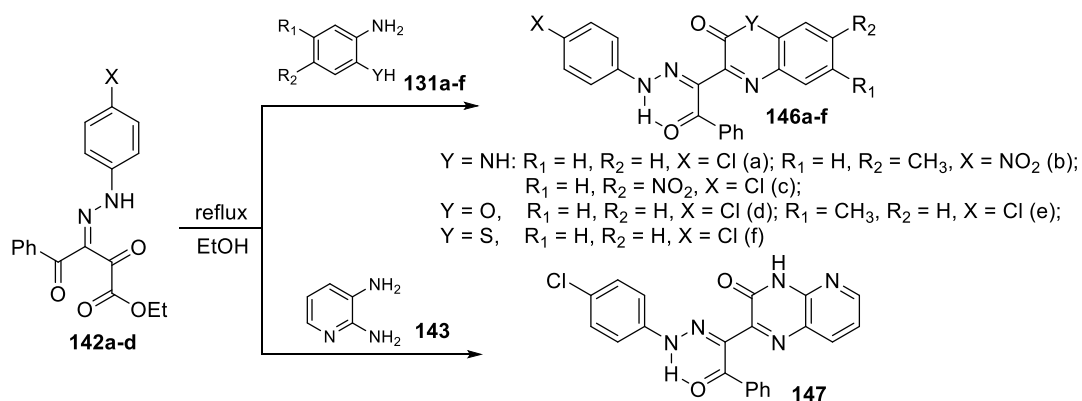


Схема 63

Арилигидразоны **142b,d** реагируют с 1,2-этилендиамином **144** и 1,2-диаминоциклогексаном **145** при кипячении в этаноле с образованием производного 5,6-дигидропиразин-2(1*H*)-она **148** и производного 5,6-дигидроциклогексано[1,2-*b*]пиразин-2(1*H*)-она **149** соответственно (Схема 64).

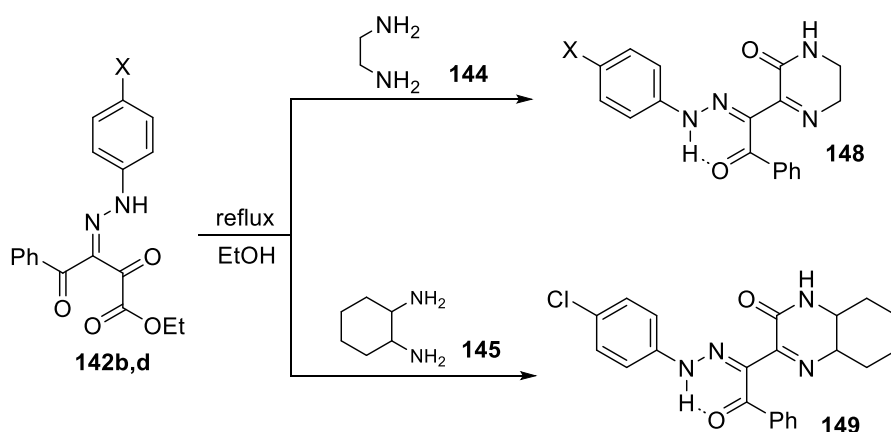
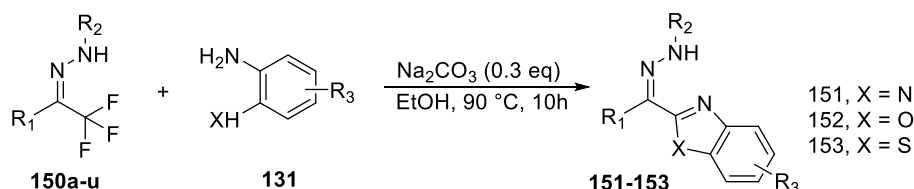


Схема 64

Выходы полученных продуктов составляли 44-71%, а время реакции варьировалось от 30 минут до 8 часов. Причём наличие донорного заместителя (CH₃) в молекуле диаминa сокращало время и повышало выход реакции в отличие от акцепторного (NO₂).

Трифторметил-*N*-арилгидразоны **150a-u** взаимодействуют с бинуклеофильными реагентами **131** в условиях основного катализа (Na₂CO₃) при кипячении в этиловом спирте с образованием соответствующих 1*H*-бензо[*d*]имидазолов **151a-u**, бензо[*d*]оксазолов **152a-h** и бензо[*d*]тиазолов **153a-e** (Схема 65) [111].



151a-u

R₁ = Ph: R₂ = Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 3-MeC₆H₄ (c), 2-MeC₆H₄ (d), 4-ClC₆H₄ (e), 3-ClC₆H₄ (f), 2-ClC₆H₄ (g), 2,5-MeC₆H₃ (h), 2,4,5 -ClC₆H₂ (i); R₂ = Ph: R₁ = 4-MeOC₆H₄ (j), 4-BrC₆H₄ (k), 2-MeC₆H₄ (l), 2-FC₆H₄ (m), naphthyl (n), furyl (o); R₁ = R₂ = Ph: R₃ = 2-Me (p), 2-Cl (q), 4-Me (r), 4-Cl (s), 3,4-Me (t), 3,4-Cl (u).

152a-h (R₃ = H)

R₁ = Ph: R₂ = Ph (a), 4-COMeC₆H₄ (b), naphthyl (c), 2,5-MeC₆H₃ (d); R₂ = Ph: R₁ = 4-MeOC₆H₄ (e), 4-BrC₆H₄ (f), naphthyl (g), furyl (h)

153a-e (R₃ = H): R₁ = Ph: R₂ = Ph (a), 4-COMeC₆H₄ (b), 2,5-MeC₆H₃ (c); R₂ = Ph: R₁ = 4-MeC₆H₄ (d), 4-BrC₆H₄ (e)

Схема 65

Во время оптимизации условий синтеза обозначенных продуктов авторы выяснили, что замена неорганического основания (Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄ и *t*-BuOK) на органическое (Et₃N, DBU) значительно снижает выходы реакций, что может быть связано с конкурентной нуклеофильностью, которая приводит к нежелательным побочным реакциям.

Полярность растворителя также оказывает эффект на взаимодействие трифторарилгидразонов **150a-u** с диаминами. Использование полярных растворителей (этанол, ацетонитрил, ДМФА, НМП) приводило к образованию целевых продуктов с выходами от умеренных до хороших, в то время как неполярные растворители (толуол, 1,2-дихлорэтан) либо не приводили к желаемым продуктам, либо сильно снижали их выход.

Авторы отмечают, что электронная природа заместителей в ароматическом фрагменте оказывает существенное влияние на эффективность реакции. По их данным, электронодонорные группы (Me, OMe) способствуют увеличению выхода целевых продуктов, тогда как электроноакцепторные заместители (Hal, нафтил) приводят к его снижению. Это объясняется повышением электронной плотности на ароматическом кольце, что облегчает накопление отрицательного заряда в α -положении группы CF₃ и способствует образованию реакционноспособных азо-*гем*-дифторалкенов. Авторы также указывают, что замещения в *n*-, *m*- и *o*-положениях *N*-арильного кольца (R₁) практически не влияют на эффективность реакции, в то время как присутствие заместителя в *o*-положении ароматического кольца (R₂) приводят к несколько меньшим выходам, по сравнению с *n*-положением, вероятно, из-за стерических затруднений. Кроме того, исследователи подчеркивают, что реакция успешно протекает и с нафтильными, и с фуранильными производными, что свидетельствует об её широкой применимости к различным по структуре ароматическим фрагментам.

Вероятная схема образования продуктов **151–153** заключается в первоначальном переносе отрицательного заряда с атома азота гидразогруппы в α -положение CF₃-группы, что приводит к отщеплению фторид-иона и образованию реакционноспособного азо-*гем*-дифторалкена **С**. Последующее нуклеофильное присоединение атома азота 1,2-бинуклеофила к электрофильному атому углерода этого промежуточного соединения инициирует серию превращений, включающих элиминирование HF, внутримолекулярную циклизацию и изомеризацию, в результате которых формируется конечный продукт (Схема 66).

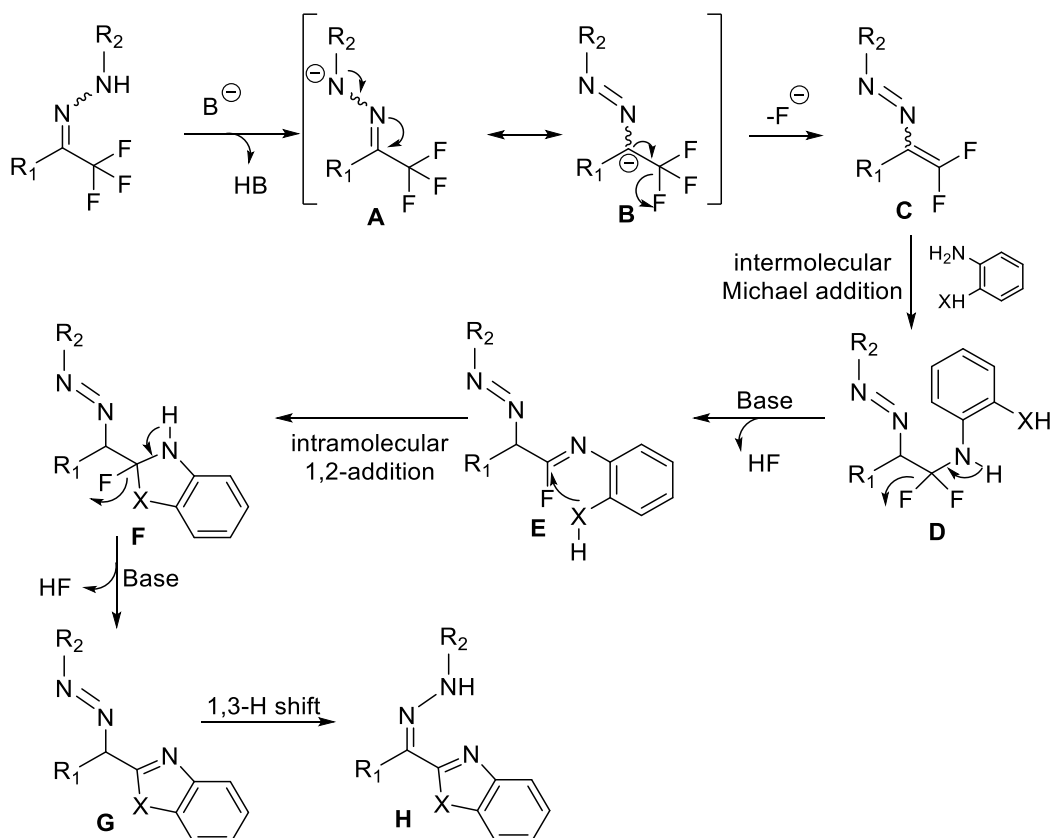


Схема 66

В результате анализа литературных данных можно сделать вывод, что гидразоны представляют собой важный класс соединений, сочетающих как высокую реакционную способность, так и практическую ценность.

Реакции азосочетания с различными гетероциклическими метиленактивными субстратами позволяют целенаправленно получать широкий спектр гидразоновых производных с разнообразными структурными особенностями. В то же время реакции взаимодействия гидразонов с *N*-нуклеофилами, как с участием, так и без участия гидразогруппы, демонстрируют их потенциал как синтетических платформ для построения новых, более сложных органических систем.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ГИДРАЗОНОВ ОКСАЗОЛ-5(4*H*)-ОНА, СТРОЕНИЕ, ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С НУКЛЕОФИЛАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Обзор литературы показывает, что гидразоны представляют собой важный класс органических соединений, сочетающих структурное разнообразие, выраженные оптические свойства и высокую синтетическую значимость.

Использование метиленактивных гетероциклических субстратов позволяет эффективно получать арил(гетарил)гидразоны, при этом их строение, таутомерное состояние и спектральные характеристики в значительной степени определяются природой исходного скаффолда и заместителей. Особое внимание в литературе уделено реакционной способности гидразонов, которая реализуется как с участием гидразогруппы, так и по другим электрофильным центрам, что открывает широкие возможности для построения новых гетероциклических систем, в том числе при взаимодействии с моно- и бинуклеофильными реагентами.

Среди гидразонов пятичленных кислород-содержащих гетероциклов достаточно хорошо изучены арил- и гетарилгидразоны фуран-2(3*H*)-онов [45]. Карбоциклические арилгидразоны фуран-2(3*H*)-онов существуют в растворе и в кристаллическом состоянии в *E*-форме, способны в различных условиях подвергаться ряду перегруппировок, приводящих к новым классам гетероциклических соединений. Несколько менее доступные гетероциклические арилгидразоны фуран-2(3*H*)-онов благодаря наличию дополнительных гетероатомов в своей структуре способны к разнообразным трансформациям и проявляют характерные для гидразонов оптические свойства.

В то же время гидразоны на основе оксазол-5(4*H*)-онов изучены в меньшей степени, несмотря на их потенциально высокую реакционную способность. Это определяет актуальность их синтеза, а также исследований структурных особенностей и поведения в реакциях с бинуклеофилами.

2.1 Синтез арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она

2.1.1 Синтез [арил(гетарил)гидразинилиден]фенилоксазол-5(4*H*)-онов, строение и структура

Гидразоны представляют собой соединения, привлекающие внимание благодаря сочетанию разнообразных биологических и оптических свойств, а также широким возможностям структурной модификации. В ряду метиленактивных гетероциклических субстратов особый интерес представляют производные оксазол-5(4*H*)-она, обладающие выраженной реакционной способностью за счёт наличия биоактивного оксазолонового цикла и сопряжённого гидразонного фрагмента.

Несмотря на это, данные о гидразонах оксазол-5(4*H*)-она в литературе ограничены и в основном касаются соединений, полученных на основе ароматических аминов, преимущественно анилинового ряда [98, 112, 113, 114]. При этом отсутствуют сведения о синтезе гидразонов оксазолонов, содержащих гетероциклические гидразо-фрагменты и сульфаниламидные заместители. Недостаточно изучена их кристаллическая структура, включая особенности упаковки и реализацию *Z/E*-изомерии, а также их оптические свойства.

В связи с этим представляет интерес разработка подходов к синтезу арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она с расширенным набором разнообразных заместителей и последующее исследование их структуры и свойств.

Нами была получена обширная библиотека новых арил(гетарил)гидразинилиден)фенилоксазол-5(4*H*)-онов **5a-t** посредством реакции азосочетания 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она **4** с различными ароматическими карбо- и гетероциклическими аминами **2a-t** (Схема 1). 2-Фенилоксазол-5(4*H*)-он **4** получали путем внутримолекулярной циклизации гиппуровой кислоты **1** в среде пропионового ангидрида в присутствии безводного ацетата натрия. При этом полученный оксазол-5(4*H*)-он вводили в реакцию азосочетания без предварительного выделения при температуре 0-5 °С.

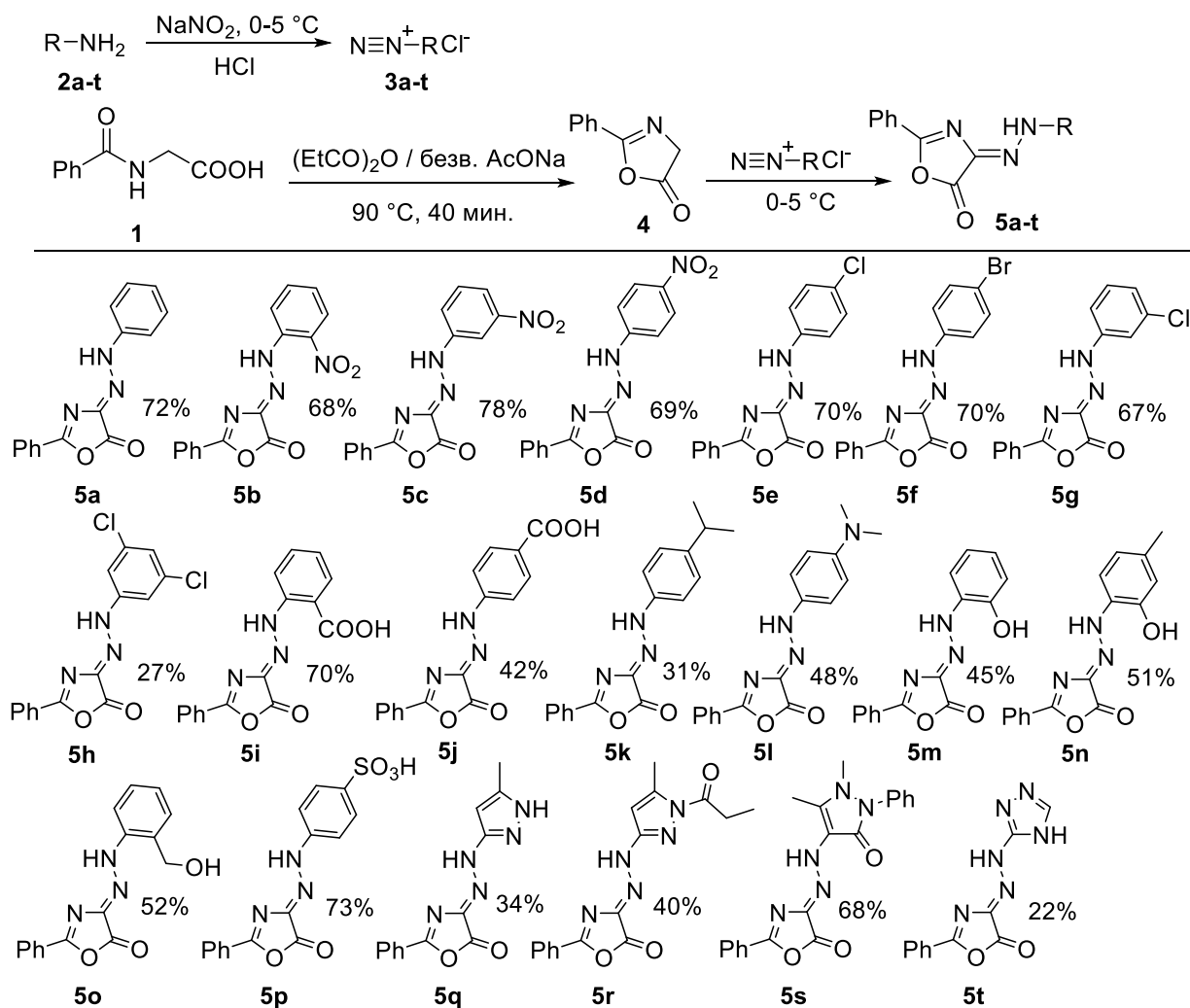


Схема 1

Стоит отметить, что в случае реакции с 3-амино-5-метилпиразолом **2q** протекало самопроизвольное пропионирование получаемого гидразона по NH-группе пиразольного фрагмента, ввиду наличия большого избытка пропионового ангидрида в среде реакции, с образованием 4-(2-(5-метил-1-пропионил-1*H*-пиразол-3-ил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5r**), что было доказано спектральными данными и РСА. При значительном уменьшении пропионового ангидрида удалось получить не пропионированный продукт **5q**.

Большинство синтезированных арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она **5** образуются с выходами 67-78%. На снижение выхода оказывают влияние главным образом три фактора: стерические затруднения, электронная природа заместителей в катионе фенилдиазония и особенности выделения образующихся продуктов.

Наиболее заметное влияние пространственных факторов наблюдается при образовании 3,5-дихлорзамещённого производного **5h**, выход которого составляет лишь 27%. Вероятно, наличие двух атомов хлора затрудняет подход электрофильной частицы катиона нитрозония к аминогруппе 3,5-дихлоранилина при образовании соответствующей соли диазония. По-видимому, аналогичными причинами также обусловлен пониженный выход изостерного *n*-изопропилзамещённого гидразона **5k** (31%).

Электронные эффекты заместителей также оказывают влияние на эффективность процесса. Так, для *n*-диметиламинопроизводного **5l** выход возрастает до 48% по сравнению с соединением **5k**, несмотря на сопоставимую стерическую нагруженность. Вероятно, сильный *+M*-эффект диметиламиногруппы повышает электронную плотность на атоме азота исходного анилина, облегчая образование соли диазония.

Для карбоксизамещённых производных существенную роль играют особенности растворимости и межмолекулярных взаимодействий. Так, выход *n*-карбоксипроизводного **5j** (42%) значительно ниже, чем у *орто*-изомера **5i** (70%), что, вероятно, связано с различиями в растворимости и дополнительной стабилизацией *орто*-изомера за счёт образования внутримолекулярной водородной связи.

Отдельно были исследованы реакции получения гидразонов оксазол-5(4*H*)-она, содержащих азотсодержащие гетероциклические заместители в гидразонном фрагменте. В целом синтез гетероциклических гидразонов **5q-t** протекал менее эффективно по сравнению с карбоциклическими аналогами и сопровождался трудностями выделения продуктов. Наименьший выход наблюдался для триазольного производного **5t** (22%), что, вероятно, обусловлено низкой основностью аминогруппы 3-амино-1,2,4-триазола и, как следствие, меньшей эффективностью образования соли диазония.

Пиразольные производные **5q** и **5r** образуются с близкими выходами (34 и 40% соответственно). Несколько более высокий выход *N*-пропионильного производного **5r**, вероятно, связан со снижением основности атома азота

пиразольного цикла после ацилирования и уменьшением способности соединения к межмолекулярным взаимодействиям, что облегчает его выделение.

Наиболее высокий выход среди гетероциклических производных наблюдается для пиразолонового гидразона **5s** (68%), что, вероятно, обусловлено более высокой гидрофобностью пиразолонового фрагмента и наличием электронодонорных групп, повышающих основность исходного амина.

В ИК-спектрах карбоциклических гидразонов **5a-p** ключевыми сигналами являются валентные колебания NH-группы гидразо-фрагмента ($3211-3283\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы C=O ($1667-1780\text{ см}^{-1}$), что доказывает сохранение оксазолонового цикла, а также валентные колебания связи C=N ($1537-1635\text{ см}^{-1}$). При этом для каждого из полученных гидразонов в ИК спектрах появляются характеристичные сигналы соответствующих заместителей. Для гетероциклических гидразонов **5q-t** сохраняется присутствие всех характеристичных валентных колебаний в тех же диапазонах, за исключением NH-группы, которая проявляется в длинноволновой области ($3326-3351\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H синтезированных арил(гетарил)гидразонов **5a-t** наблюдаются характерные сигналы протона NH гидразонного фрагмента в слабopольной области 8.84-12.69 м.д., что подтверждает образование гидразогруппы.

Отдельно стоит выделить 4-(2-(4-(диметиламино)фенил)-гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**5l**), в спектре ЯМР ^1H которого наблюдается удвоение всех сигналов, относящихся к гидразонному фрагменту (Рисунок 1).

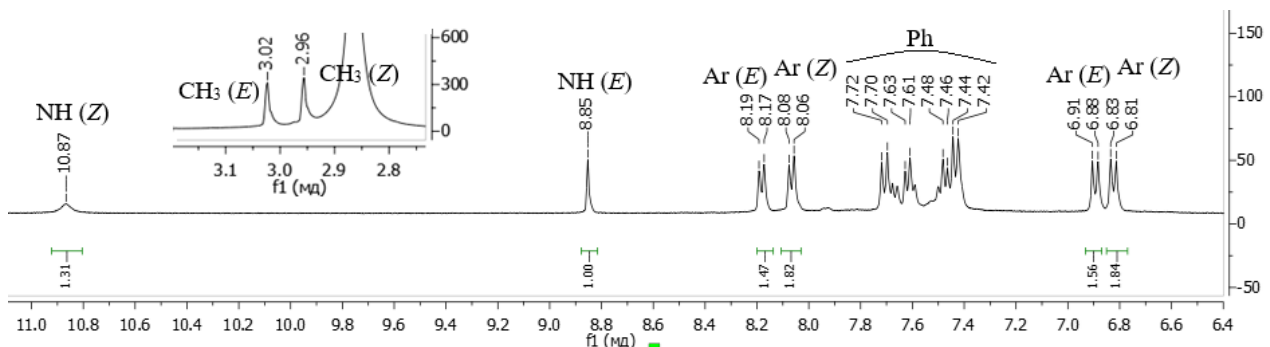


Рисунок 1. ЯМР ^1H спектр для смеси изомеров (Z,E)-4-(2-(4-(диметиламино)фенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов (**5l** и **5l'**) в $\text{DMSO-}d_6$

Подобное удвоение сигналов свидетельствует о наличии в растворе двух форм, которые соответствуют геометрическим *Z*- и *E*-изомерам относительно связи C=N гидразонного фрагмента (Схема 2).

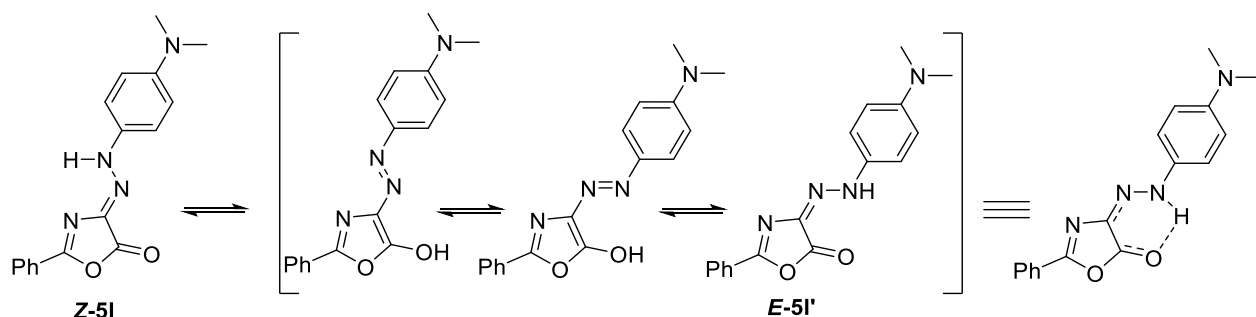


Схема 2

Так, сигналы протонов NH для *Z*- и *E*-форм регистрируются при 10.87 и 8.85 м.д., соответственно, сигналы ароматических протонов диметиламинофрагмента при 8.18/8.07 и 6.89/6.82 м.д., а сигналы метильных групп при 3.02 и 2.96 м.д.

По данным спектров ЯМР ^1H , соединение **5I** существует в растворе в виде смеси двух геометрических изомеров, однако однозначно установить, какой набор сигналов соответствует *Z*- и *E*-формам, исключительно на основании спектральных данных не представляется возможным. При интерпретации спектров учитывали результаты рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов, свидетельствующие о преимущественном образовании *Z*-конфигурации. Исходя из этого, более интенсивный набор сигналов был отнесен к *Z*-изомеру, а менее интенсивный – к *E*-изомеру. По соотношению интегральных интенсивностей протонов NH установлено, что содержание *Z*-изомера **5I** в 1.3 раза превышает содержание *E*-изомера **5I'**.

Вероятно, образование смеси *Z*- и *E*-изомеров именно для соединения **5I** связано с присутствием сильного электронодонорного заместителя в *para*-положении ароматического кольца. Электронодонорный эффект группы $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ вместе со слабым электроноакцепторным эффектом оксазолонового кольца приводит к увеличению сопряжения в системе $\text{Ar}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}$, уменьшению кратности C=N связи, по аналогии с push-pull системами, чем объясняется снижение энергетического барьера между *E*- и *Z*-формами, вследствие чего

облегчается взаимный переход обеих конфигураций, которые могут сосуществовать в растворе. Кроме того, донорный заместитель способен ослаблять внутримолекулярные взаимодействия, стабилизирующие одну определённую конфигурацию гидразона, чем определяется преобладание *Z*-формы.

Для остальных арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она в спектрах ЯМР ^1H наблюдается только один набор сигналов, что указывает на присутствие преимущественно одной геометрической формы (*Z*-) в растворе.

В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных гидразонов **5a-t** наблюдаются характерные сигналы атомов углерода гидразонного фрагмента в слабопольной области 153.9-174.0 м.д., что подтверждает образование сопряжённой системы $\text{C}=\text{N}-\text{NH}$. Наиболее слабопольные сигналы, соответствующие карбонильным атомам углерода или $\text{C}=\text{N}$ -фрагментам, обнаруживаются в диапазоне 167.4-174.0 м.д. Сигналы ароматических sp^2 -гибридизованных атомов углерода располагаются преимущественно в диапазоне 114-146 м.д.

Для гетероциклических гидразонов **5q** и **5r** характеристичными являются сигналы винильных атомов углерода ($=\text{CH}$), регистрируемые при 91.7 и 99.8 м.д. соответственно, что подтверждает формирование сопряжённой гетероциклической системы. Сигналы атомов углерода алифатических заместителей наблюдаются в области 7.8-63.5 м.д.: атомы углерода метильных групп резонируют при 10.1-40.0 м.д., метиленовые атомы углерода при 63.5 м.д. для соединения **5o** и 13.9 м.д. для этильного заместителя в гидразоне **5r**.

Для гидразонов **5a,b,f,i,r** были выращены индивидуальные монокристаллы путём медленного охлаждения их горячих ацетонитрильных растворов, и получены данные рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2). Все исследованные соединения кристаллизуются в *Z*-конфигурации относительно азометиновой связи $\text{C}=\text{N}$ независимо от природы заместителя в гидразинилиденовом фрагменте.

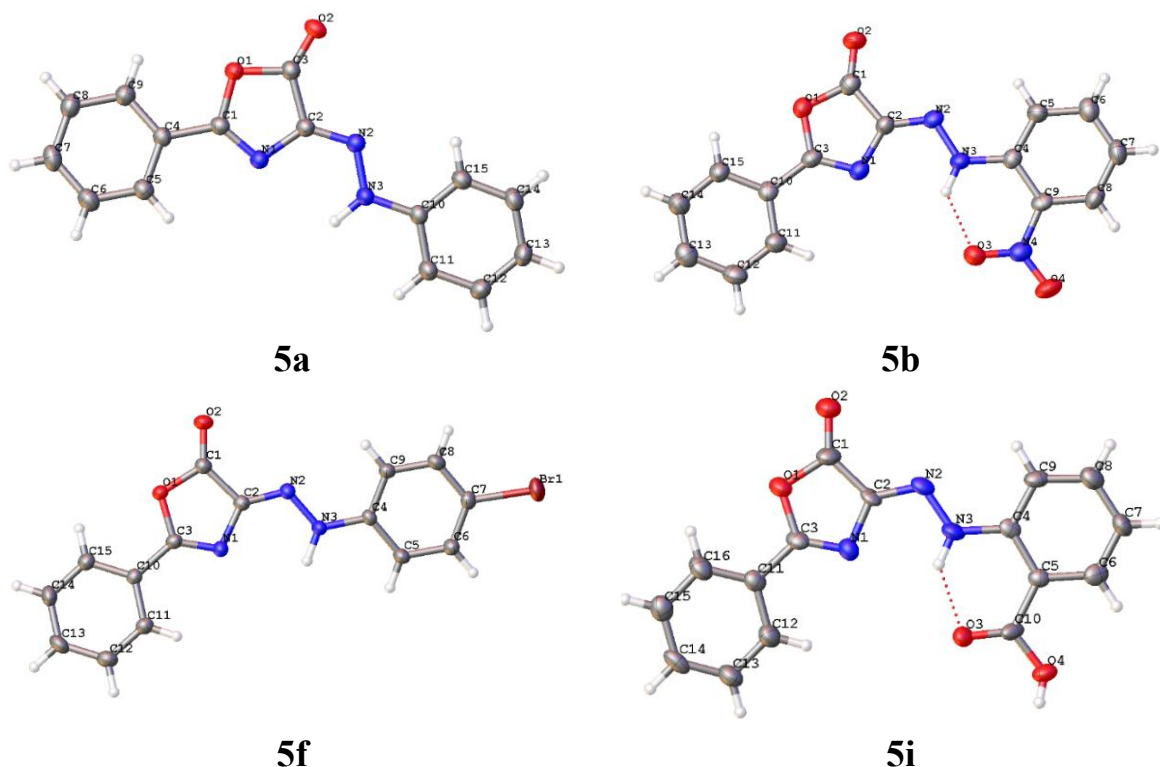


Рисунок 2. Кристаллическая структура гидразонов оксазол-5(4*H*)-она **5a,b,f,i** (тепловые эллипсоиды с 30% вероятностью). Красной пунктирной линией отмечены внутримолекулярные водородные связи $\text{NH}\cdots\text{O}$

Во всех структурах оксазолоновый цикл плоский, что подтверждается малыми значениями RMSD (0.003-0.008 Å) и близкими к нулю торсионными углами внутри цикла. Практически плоское строение также характерно для фрагмента $\text{C}=\text{N}-\text{N}$, о чём свидетельствуют малые значения торсионных углов $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}$ и $\text{N}-\text{N}-\text{C}-\text{C}$ (0-12°), указывающие на высокую степень сопряжения в системе. Геометрические параметры связей подтверждают делокализацию электронной плотности в гидразон-оксазолоновой системе. Для всех соединений длина связи $\text{C}=\text{N}$ находится в диапазоне 1.281-1.304 Å, что несколько больше типичных локализованных азометиновых двойных связей, тогда как связь $\text{N}-\text{N}$ укорочена до 1.327-1.342 Å, по сравнению со стандартной одинарной связью $\text{N}-\text{N}$. Длина связи $\text{C2}-\text{N1}$ в кристаллах гидразонов **5a,b,f,i** составляет 1.386-1.402 Å, что также свидетельствует о частичной делокализации π -электронной плотности внутри сопряжённой системы. Карбонильная группа $\text{C}=\text{O}$ во всех структурах остаётся преимущественно локализованной,

межатомное расстояние C=O меняется в незначительных пределах, в диапазоне 1.191-1.197 Å. Таким образом, заместители в ароматическом кольце гидразинилиденового фрагмента практически не влияют на общий характер сопряжения гидразон-оксазолонового фрагмента, однако заметно влияют на взаимную ориентацию ароматических колец и особенности кристаллической упаковки (Рисунок 3).

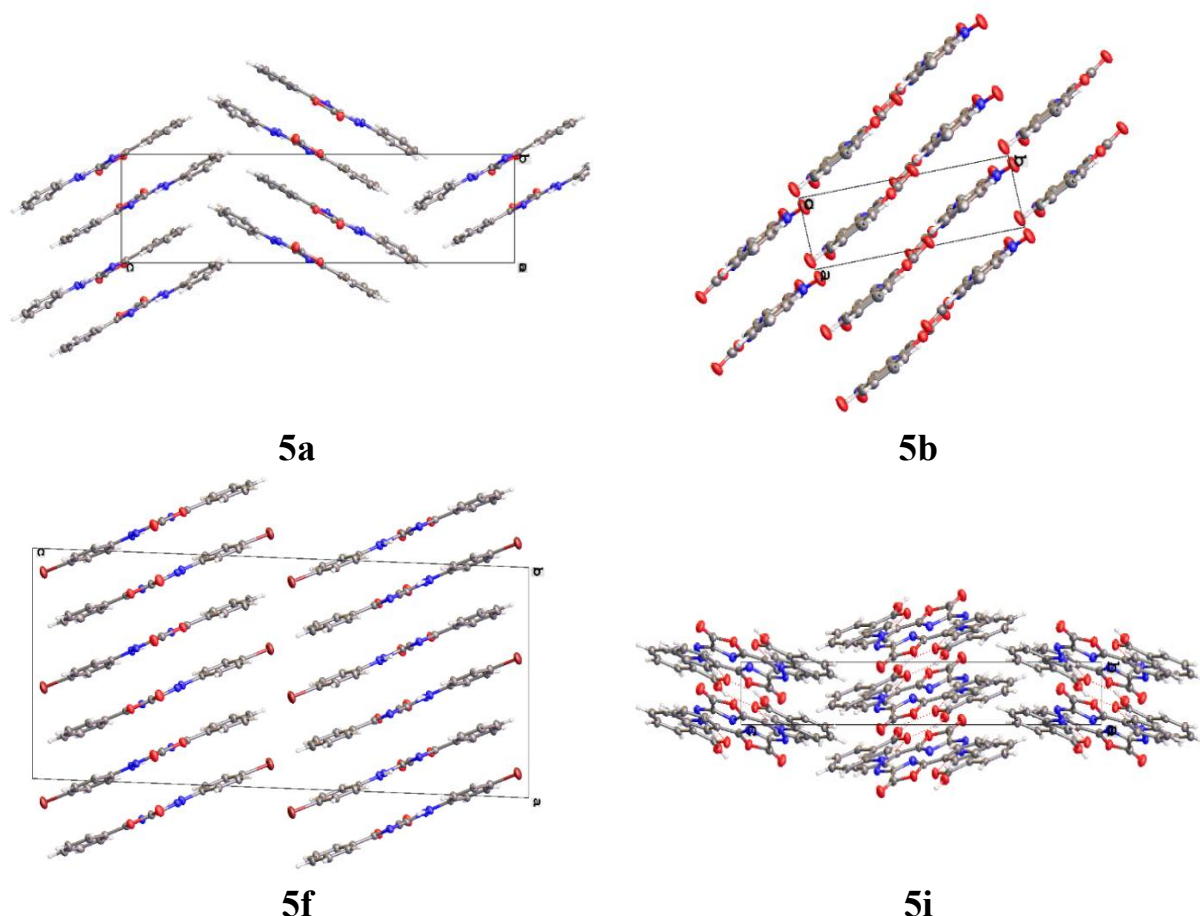


Рисунок 3. Кристаллическая упаковка гидразонов оксазолона **5a,b,f,i**

Для незамещённого гидразона **5a** фенильное кольцо, непосредственно связанное с оксазолоновым циклом, практически копланарно с гетероциклом ($8.86(9)^\circ$), а фенильное кольцо гидразинилиденового фрагмента отклонено от плоскости оксазолонового кольца на $5.43(10)^\circ$. Угол между двумя фенильными кольцами составляет $13.93(9)^\circ$. В кристаллической упаковке реализуются межслоевые π - π стэкинг взаимодействия между фенильными кольцами и между оксазолоновым циклом и фенильным кольцом соседней молекулы. Расстояния между центроидами ароматических систем составляют около 3.92 Å

при смещении колец $\sim 1.5\text{--}2.0$ Å. Такие взаимодействия обеспечивают слоистую кристаллическую структуру «ёлочного типа», в которой соседние слои ориентированы под углом $59.53(10)^\circ$. Дополнительную стабилизацию упаковки обеспечивают межмолекулярные водородные связи $\text{N}\cdots\text{O}=\text{C}$ с параметрами $\text{H}\cdots\text{O} = 2.03(3)$ Å, $\text{N}\cdots\text{O} = 2.938(3)$ Å и углом $\text{N}\cdots\text{O} = 153(2)^\circ$.

В нитрозамещённом производном **5b** оба фенильных кольца практически копланарны с оксазолоновым циклом: торсионные углы поворота составляют всего $7.06(15)^\circ$ и $4.74(15)^\circ$, а также по отношению друг к другу ($2.53(15)^\circ$). Таким образом вся молекула представляет собой почти плоскую сопряженную систему. Для данной структуры характерны выраженные π - π стэкинг взаимодействия типа «голова к голове» между всеми основными ароматическими фрагментами (Рисунок 4).

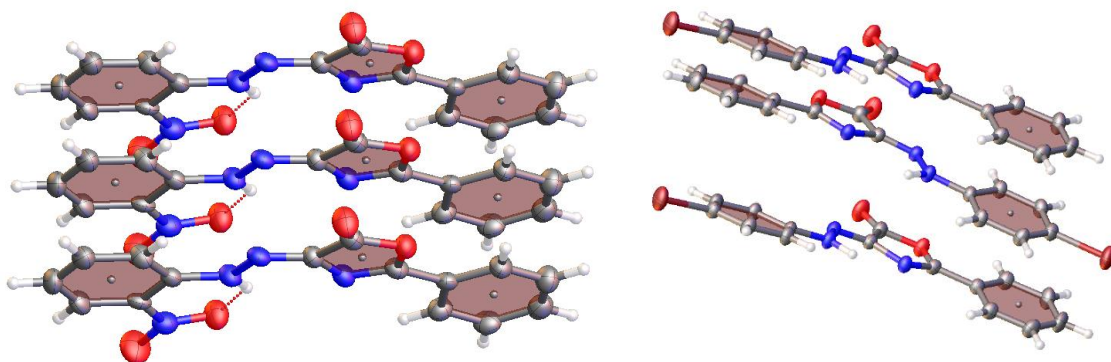


Рисунок 4. π - π стэкинг в молекулах (*Z*)-2-фенил-4-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)оксазол-5(4*H*)-она (**5b**) и (*Z*)-2-фенил-4-(2-(4-бромфенил)гидразинилиден)оксазол-5(4*H*)-она (**5f**)

Расстояния между центроидами составляют $3.8412(12)$ Å, а угол между плоскостями близок к 0° , что указывает на практически идеальное параллельное расположение плоскостей. Внутримолекулярные взаимодействия представлены водородной связью $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{O}=\text{N}$ с нитрогруппой ($\text{N}\cdots\text{O} = 2.593(5)$ Å). Вероятно, сильный электроноакцепторный эффект нитрогруппы способствует усилению π - π стэкинга и более плотной упаковке молекул.

Для 4-бромзамещённого производного **5f** оксазолоновый цикл также сохраняет практически идеальную планарность, а фенильное кольцо

гидразинилиденового фрагмента отклонено от плоскости оксазолона на $9.52(11)^\circ$. Угол между двумя фенильными кольцами составляет $15.76(10)^\circ$. В кристалле наблюдаются выраженный π - π стэкинг между фенильными и бром-фенильными кольцами соседних молекул с расстояниями между центроидами 3.80-3.97 Å и малыми углами между плоскостями ($\sim 0.6^\circ$) (Рисунок 4). При этом соседние слои молекул ориентированы антипараллельно друг другу. Такая организация упаковки связана с высокой поляризуемостью атома брома и стремлением к компенсации дипольных моментов соседних молекул. Как и в соединении **5a**, дополнительную стабилизацию упаковки обеспечивают межмолекулярные водородные связи $N-H\cdots O=C$ с параметрами $N\cdots O = 2.941(3)$ Å и углом $155(3)^\circ$.

Наиболее существенное влияние заместителя проявляется в 2- $COOH$ -замещённом производном **5i**. Несмотря на сохранение *Z*-конфигурации и высокой степени сопряжения системы, карбоксильная группа существенно изменяет характер упаковки. Фенильное кольцо гидразинилиденового фрагмента практически копланарно с оксазолоновым циклом и другим фенильным кольцом (угол между плоскостями колец $4.6(2)^\circ$). В структуре реализуются как внутримолекулярные, так и межмолекулярные водородные связи (Рисунок 5).

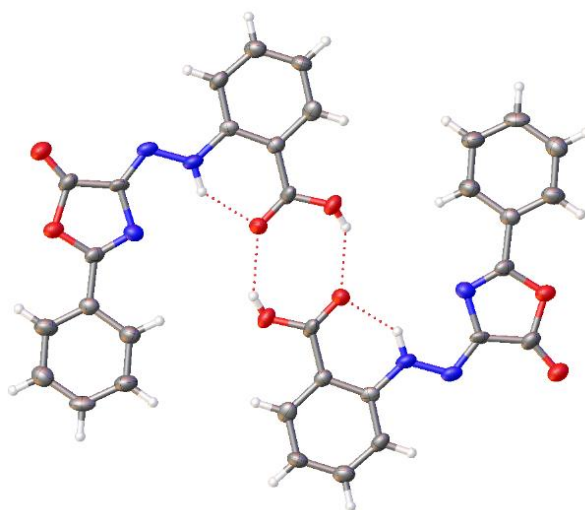


Рисунок 5. Внутримолекулярные и межмолекулярные водородные связи в молекуле кристалла (*Z*)-2-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензойной кислоты (**5i**)

Внутримолекулярное взаимодействие N–H···O стабилизирует планарное строение молекулы, тогда как межмолекулярные связи O–H···O между карбоксильными группами формируют развитую сеть водородных связей, что становится определяющим фактором стабилизации упаковки, а π - π стэкинговые взаимодействия вносят дополнительный вклад в неё. Между ароматическими системами также наблюдаются стэкинг-контакты с расстояниями между центроидами около 3.86 Å. Молекулы организуются в перекрёстную структуру, в которой соседние молекулярные слои пересекаются под углом 115.5(3)°. Таким образом, карбоксильная группа радикально изменяет супрамолекулярную организацию кристалла вследствие способности образовывать разветвлённую сеть водородных связей.

В целом проведённый сравнительный анализ показывает, что природа заместителя в гидразинилиденовом фрагменте оказывает ограниченное влияние на геометрию сопряжённой гидразон-оксазолоновой системы, которая во всех случаях остаётся практически плоской и кристаллизуется в *Z*-конфигурации. В то же время заместители существенно влияют на характер межмолекулярных взаимодействий и тип кристаллической упаковки.

Отдельно следует отметить особенности кристаллической структуры гетероциклического гидразона (*Z*)-4-(2-(5-метил-1-пропионил-1*H*-пиразол-3-ил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5r**) (Рисунок 6).

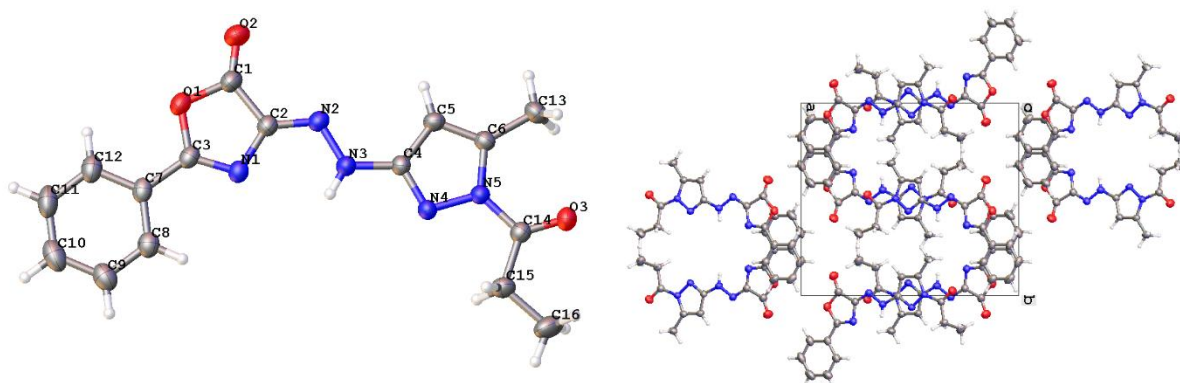


Рисунок 6. Кристаллическая структура и упаковка (*Z*)-4-(2-(5-метил-1-пропионил-1*H*-пиразол-3-ил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5r**) (тепловые эллипсоиды 30%)

В отличие от карбоциклических производных, данное соединение содержит дополнительный π -сопряжённый гетероциклический пиразольный фрагмент, что существенно влияет как на геометрию молекулы, так и на характер кристаллической упаковки. Как и остальные представители ряда, соединение **5r** кристаллизуется в *Z*-конфигурации относительно связи C=N. При этом структура характеризуется чрезвычайно высокой степенью планарности. Оксазолоновый цикл практически плоский (RMSD = 0.007 Å), а пиразольный цикл демонстрирует ещё более высокую планарность (RMSD = 0.001 Å). Угол между плоскостями оксазолонового и пиразольного циклов составляет всего 1.64(6)°, что свидетельствует о практически полной копланарности данных фрагментов. Пропионильная группа также почти не выходит из плоскости пиразольного кольца (угол пиразол-пропионил 6.18(17)°), а фенильное кольцо отклонено от плоскости оксазолона лишь на 4.28(7)°. Таким образом, практически вся молекула представляет собой единую плоскую π -сопряжённую систему.

Высокая степень сопряжения дополнительно подтверждается геометрическими параметрами связей. Длина азометиновой связи C=N составляет 1.296(2) Å, длина связи N–N 1.338(2) Å, а связь C–N имеет длину 1.392(3) Å, что указывает на существенную делокализацию электронной плотности по всей системе оксазолон-гидразон-пиразол-пропионил. Торсионные углы C3–C2–N2–N3 = -3.6(5)°, N2–N3–C4–N4 = 0.69(14)° и C6–N5–C14–O3 = -0.8(2)° близки к нулю, что свидетельствует о практически полной копланарности сопряжённых фрагментов и эффективной делокализации электронной плоскости вдоль всей молекулы.

Несмотря на высокую планарность молекулы, в кристаллической упаковке отсутствуют стэкинг взаимодействия, характерные для карбоциклических производных. Кроме того, структура не содержит развитой сети межмолекулярных водородных связей, что, связано со специфической пространственной организацией молекул в кристалле.

В кристалле молекулы располагаются антипараллельно, формируя своеобразную структуру с выраженными полостями между соседними

молекулами. Таким образом, введение пиразольного цикла приводит к увеличению степени планарности и сопряжения молекулы, по сравнению с карбоциклическими производными, одновременно изменяя характер организации кристаллической упаковки.

Несмотря на *Z*-конфигурацию исследуемых гидразонов оксазол-5(4*H*)-она **5** в кристаллах, нельзя исключать образование *E*-изомеров в растворах растворителей разной полярности, поскольку заместители в ароматической части гидразонов и протон у атома азота аминогруппы создают потенциальную возможность существования молекул в нескольких конфигурациях. Это подтверждается результатами ВЭЖХ, где *Z*- и *E*-формы характеризуются различными временами удерживания. Установлено, что при перекристаллизации в полярном растворителе содержание *E*-формы существенно уменьшается, что позволяет получать продукты высокой степени чистоты (до 99%). Также о существовании *E*-изомера свидетельствует ЯМР ^1H спектр для 4-(2-(4-(диметиламино)фенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**5I**), где присутствует удвоение сигналов протонов гидразинилиденового фрагмента.

Для интерпретации экспериментально наблюдаемой селективности образования *Z*-изомеров были проведены квантово-химические расчёты (DFT/B3LYP/6-31+G(*d*)). В рамках исследования были смоделированы интермедиаты, соответствующие подходу электрофильной частицы соли диазония к метиленовому звену оксазолона с различных сторон. Получившимся стереоизомерным интермедиатам присвоены *R*- и *S*-конфигурации, согласно правилам Кана-Ингольда-Прэлога.

Рассчитанные энергии образования показали, что *R*-интермедиат является термодинамически более выгодным по сравнению с *S*-формой (Рисунок 7).

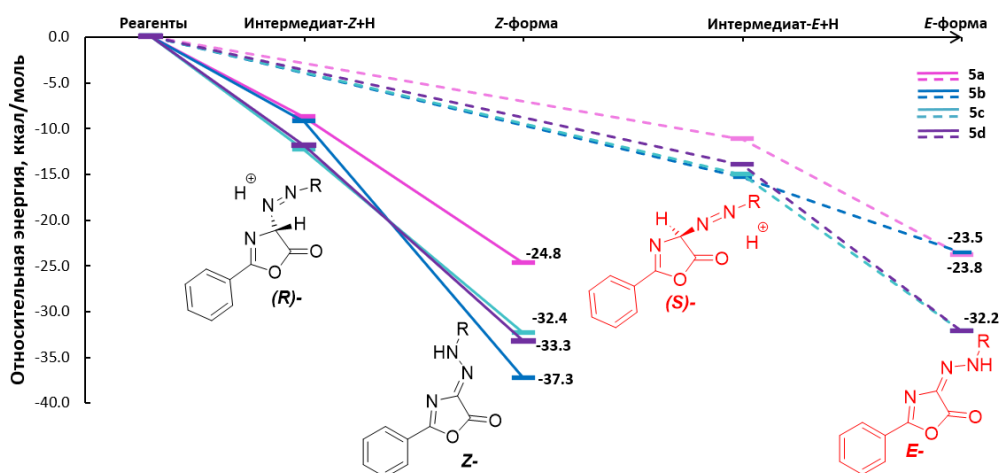


Рисунок 7. Энергетическая диаграмма с энергиями образования предполагаемых интермедиатов на примере соединений **5a-d**

Дальнейшее превращение более стабильного интермедиата приводит к образованию *Z*-изомера, что хорошо согласуется с экспериментальными данными. Несмотря на то, что исследуемые структуры не являются истинными переходными состояниями, их строение, очевидно, близко к таковым, и их сравнение позволяет качественно оценить влияние пространственных и электронных факторов на направление процесса.

Различие в устойчивости *R*- и *S*-интермедиатов обусловлено прежде всего особенностями пространственного расположения заместителей в области формирующейся связи. Для менее выгодного *S*-интермедиата характерно более выраженное электростатическое отталкивание электронных пар атомов азота, что приводит к дестабилизации системы. В случае *R*-конфигурации подобные неблагоприятные взаимодействия минимизированы, вследствие чего структура обладает меньшей энергией. Данные особенности хорошо прослеживаются при анализе проекций Ньюмена (Схема 3).

Дополнительно установлено, что положение заместителя в ароматическом кольце оказывает заметное влияние на относительную устойчивость интермедиатов и конечных гидразонов.

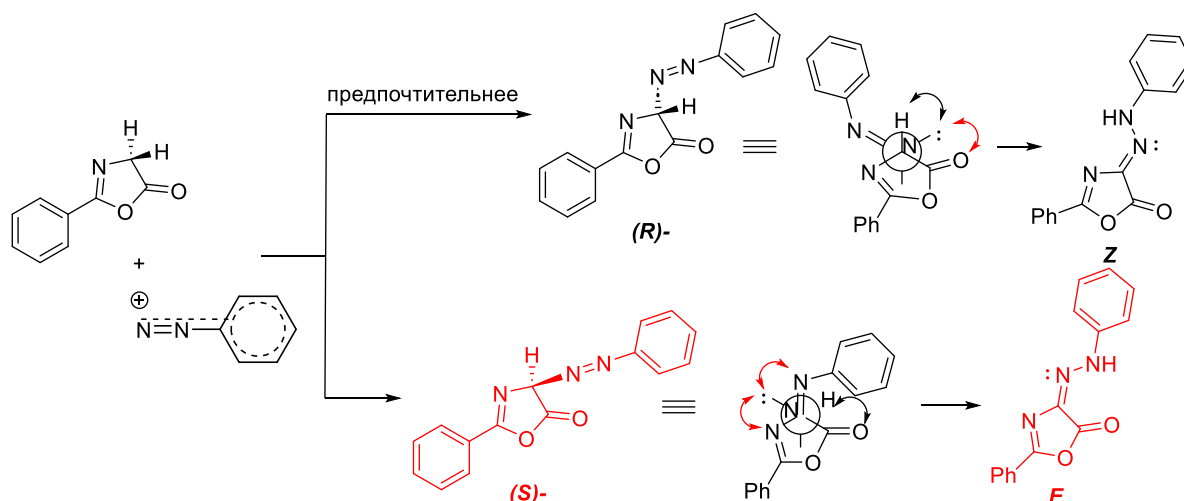


Схема 3

В частности, заместители в *орто*-положении способны участвовать в образовании внутримолекулярных водородных связей, что обеспечивает дополнительную стабилизацию системы и приводит к снижению энергии образования соответствующих структур. В результате это способствует преимущественному формированию термодинамически более устойчивой *Z*-формы арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она.

2.1.2 Синтез и строение *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов

Известно, что соединения, содержащие в своей структуре сульфаниламидные фрагменты, проявляют антибактериальную активность в отношении широкого спектра бактериальных штаммов. В связи с этим получение гибридных структур, объединяющих оксазолоновый цикл и сульфаниламидный фрагмент, представляет интерес для расширения спектра биологической активности гидразонов оксазол-5(4*H*)-она.

Попытка введения сульфаниламидных аминов в реакцию азосочетания с 2-фенилоксазол-5(4*H*)-оном **4** в классических условиях не привела к образованию целевых гибридных гидразонов. Основные трудности были связаны как с получением солей диазония на основе сульфаниламидных аминов, так и с их последующим взаимодействием с метиленактивным субстратом вследствие низкой стабильности образующихся диазониевых интермедиатов.

В ходе поиска условий, обеспечивающих получение стабильных солей диазония, была разработана методика синтеза с использованием глубокого эвтектического растворителя (deep eutectic solvent, DES) на основе хлорида холина и щавелевой кислоты (ChCl:OA). Глубокие эвтектические растворители представляют собой экологически безопасные реакционные среды, характеризующиеся пренебрежимо малым давлением паров, негорючестью, биоразлагаемостью, низкой токсичностью, возможностью повторного использования и экономической доступностью. Одним из наиболее распространённых классов DES являются системы, состоящие из акцептора водородной связи – хлорида холина и донора водородной связи – органической кислоты.

Формирование глубокого эвтектического растворителя обусловлено образованием развитой сети межмолекулярных водородных связей между компонентами системы, что приводит к существенному снижению температуры плавления смеси по сравнению с индивидуальными веществами, и образованию однородной жидкой фазы при сравнительно низких температурах.

Как правило, DES получают простым смешением компонентов в определённом мольном соотношении с последующим нагреванием до умеренных температур (60-100 °C) до образования прозрачной однородной жидкости [115]. В настоящей работе эвтектическую смесь готовили смешением хлорида холина и щавелевой кислоты при мольном соотношении 1,17:1 и нагревании при 80 °C в течение 1 ч. Затем к полученной смеси добавляли этанольный раствор сульфаниламидного амина и нитрит натрия, после чего реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В результате были получены сульфаниламидные соли диазония, стабилизированные объёмным противоионом (Схема 4). Полученные соединения проявляли устойчивость не только в растворе, но и в индивидуальном состоянии.

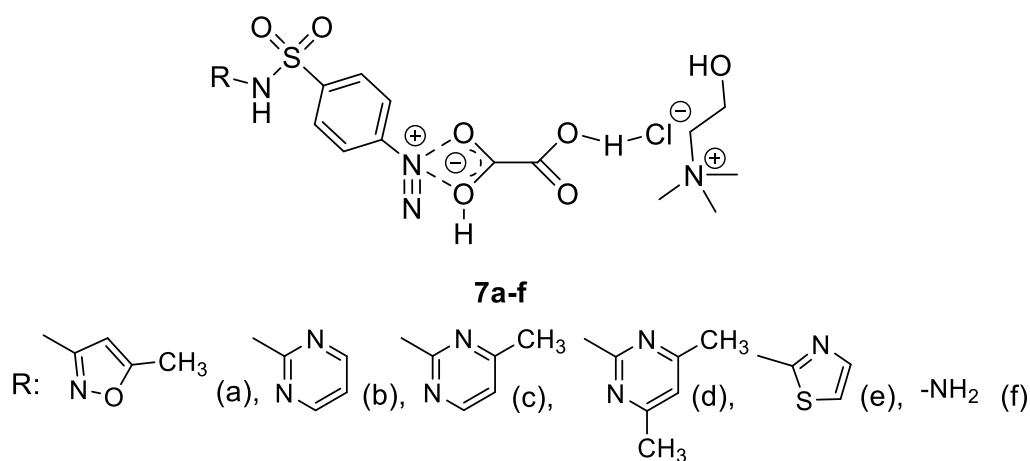


Схема 4

Строение синтезированных солей диазония **7a-f** было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии на примере соединения **7c**. В спектре ЯМР ¹H наблюдаются сигналы протонов метильной и метиленовых групп холина при 2.24 и 3.08-3.43 м.д. соответственно, а также набор сигналов, соответствующих сульфаниламидному фрагменту: дублеты ароматических протонов бензольного кольца при 7.56 и 7.99 м.д., сигнал протона пиридинового цикла при 6.74 м.д. и сигнал NH-группы при 6.73 м.д. (Рисунок 8).

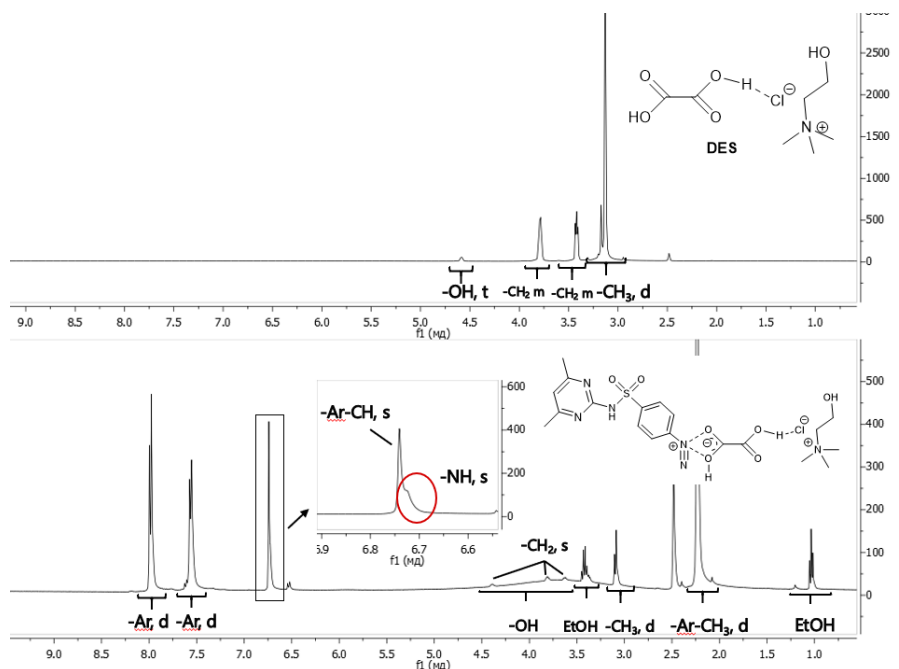


Рисунок 8. ЯМР ¹H спектр эвтектической смеси (сверху) и соли диазония **7d** (снизу) в DMSO-*d*₆

Несмотря на возможность выделения солей диазония **7a-f** в индивидуальном состоянии и их достаточную устойчивость, в дальнейшем их использовали *in situ*, без предварительного выделения, непосредственно после стадии диазотирования. Полученные с использованием DES соли диазония **7a-f** вводили в реакцию азосочетания с 2-фенилоксазолоном **4**, что привело к образованию целевых *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов **8a-f** (Схема 5).

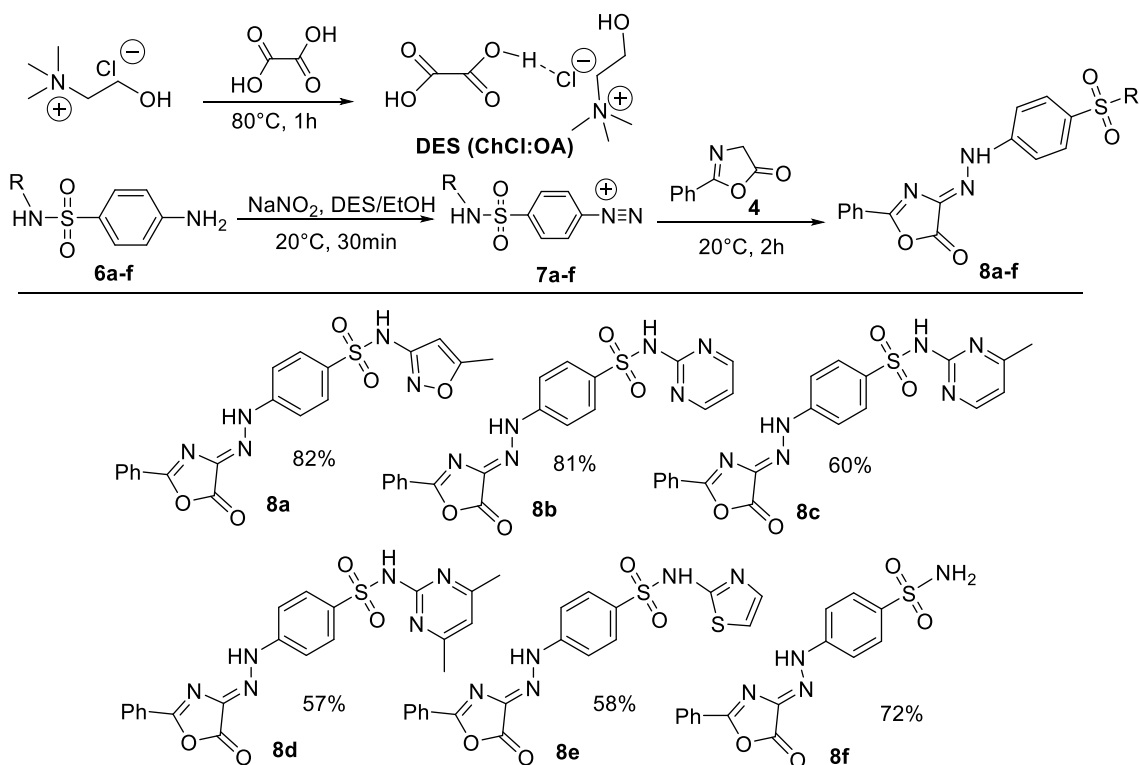


Схема 5

Использование DES позволило синтезировать гидразоны **8a-f** при комнатной температуре, без использования агрессивных кислот и растворителей с высокими выходами, в то время как при классических условиях азосочетания реакция либо не шла вовсе, либо полученные продукты осмолялись в процессе выделения. Полученные *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамиды **8a-f** охарактеризованы ЯМР- и ИК-спектроскопией. В ИК-спектрах всех соединений наблюдаются характерные полосы поглощения, соответствующие основным функциональным группам синтезированных гидразонов. Полосы валентных колебаний NH-групп и связи C=N фиксируются в области 3243-3260 см⁻¹ и 1633-1636 см⁻¹ соответственно.

Наличие оксазолонового цикла подтверждается валентными колебаниями карбонильной группы C=O в области 1785-1795 см⁻¹. Для сульфонамидного фрагмента характерны интенсивные антисимметричные и симметричные валентные колебания группы SO₂, проявляющиеся соответственно в областях 1315-1343 и 1141-1162 см⁻¹.

Во всех ЯМР ¹H спектрах присутствуют синглеты протонов NH- и гидразонного =N–NH-фрагмента в области 10.3-13.1 м.д. Протоны ароматических ядер проявляются в виде мультиплетов и дублетов в диапазоне 7.4-8.2 м.д. Для соединений, содержащих гетероциклические заместители, дополнительно наблюдаются сигналы протонов пиримидинового, изоксазольного и тиазольного циклов. Так, в спектрах пиримидинсодержащих производных **8b-d** сигналы гетероциклических протонов располагаются в области 6.7-8.5 м.д., тогда как для тиазольного производного **8e** характерны дублеты протонов тиазольного цикла при 6.82 и 7.25 м.д. В спектрах соединений **8a**, **8c** и **8d** присутствуют сигналы метильных групп в области 2.30-2.34 м.д. Для соединения **8a** также наблюдается синглет винильного протона оксазолонового фрагмента при 6.26 м.д., а для незамещённого сульфонида **8f** характерен сигнал аминогруппы NH₂ при 7.32 м.д.

В спектрах ЯМР ¹³C всех соединений фиксируются сигналы атомов углерода карбонильной группы оксазолонового цикла в области 163.1-170.7 м.д. Атомы углерода азометиновых и гетероциклических фрагментов проявляются в диапазоне 146-161 м.д., что согласуется с их электронодефицитным характером. Сигналы ароматических атомов углерода наблюдаются преимущественно в области 124-135 м.д., тогда как сигналы атомов углерода гетероциклических фрагментов и винильных атомов располагаются в более сильнополюсной области 108-115 м.д. Метильные группы проявляются при 11.5-23.7 м.д., что также подтверждает строение соответствующих производных.

Таким образом, DES на основе хлорида холина и щавелевой кислоты позволил стабилизировать соль диазония на основе сульфаниламидных аминов, что обеспечило успешное протекание реакции азосочетания.

2.1.3 Оптические свойства арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4H)-она

Электронная спектроскопия является одним из наиболее информативных методов исследования строения и свойств сопряжённых органических систем, позволяя оценивать влияние заместителей, характер сопряжения и кислотно-основных превращений на электронное состояние молекулы. Для гидразонов оксазолонна, содержащих развитую π -сопряжённую систему и подвижный NH-протон, особый интерес представляет изучение спектрального поведения в средах с различным значением pH. Изменение кислотности среды может приводить к перераспределению электронной плотности в молекуле вследствие процессов депротонирования, что сопровождается изменением положения и интенсивности полос поглощения в УФ- и видимой областях спектра.

Кроме того, исследование спектральных характеристик гидразонов в щелочной среде позволяет оценить устойчивость синтезированных соединений в условиях депротонирования, что представляет интерес с точки зрения их потенциальной биологической активности.

Наличие подвижного атома водорода гидразонного фрагмента в молекулах арил(гетарил)гидразонов оксазолонна обуславливает возможность их депротонирования в щелочной среде с образованием соответствующей анионной формы. Образующийся анион характеризуется протяжённой системой сопряжения, вследствие чего отрицательный заряд может быть делокализован между атомами азота гидразонного фрагмента и карбонильным кислородом оксазолонового цикла. В связи с этим анионная форма может быть представлена набором канонических резонансных структур и соответствующим резонансным гибридом (Схема 6).

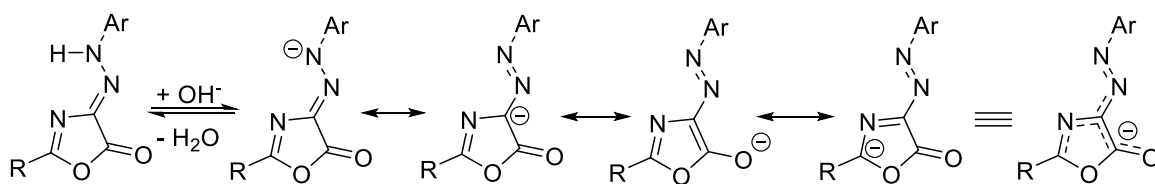


Схема 6

Изучены электронные спектры поглощения синтезированных арил(гетарил)гидразинилиден)фенилоксазол-5(4*H*)-онов **5a-t** и *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов **8a-f**, записанных при комнатной температуре в ацетоне в нейтральной и основной средах во времени (Рисунок 9).

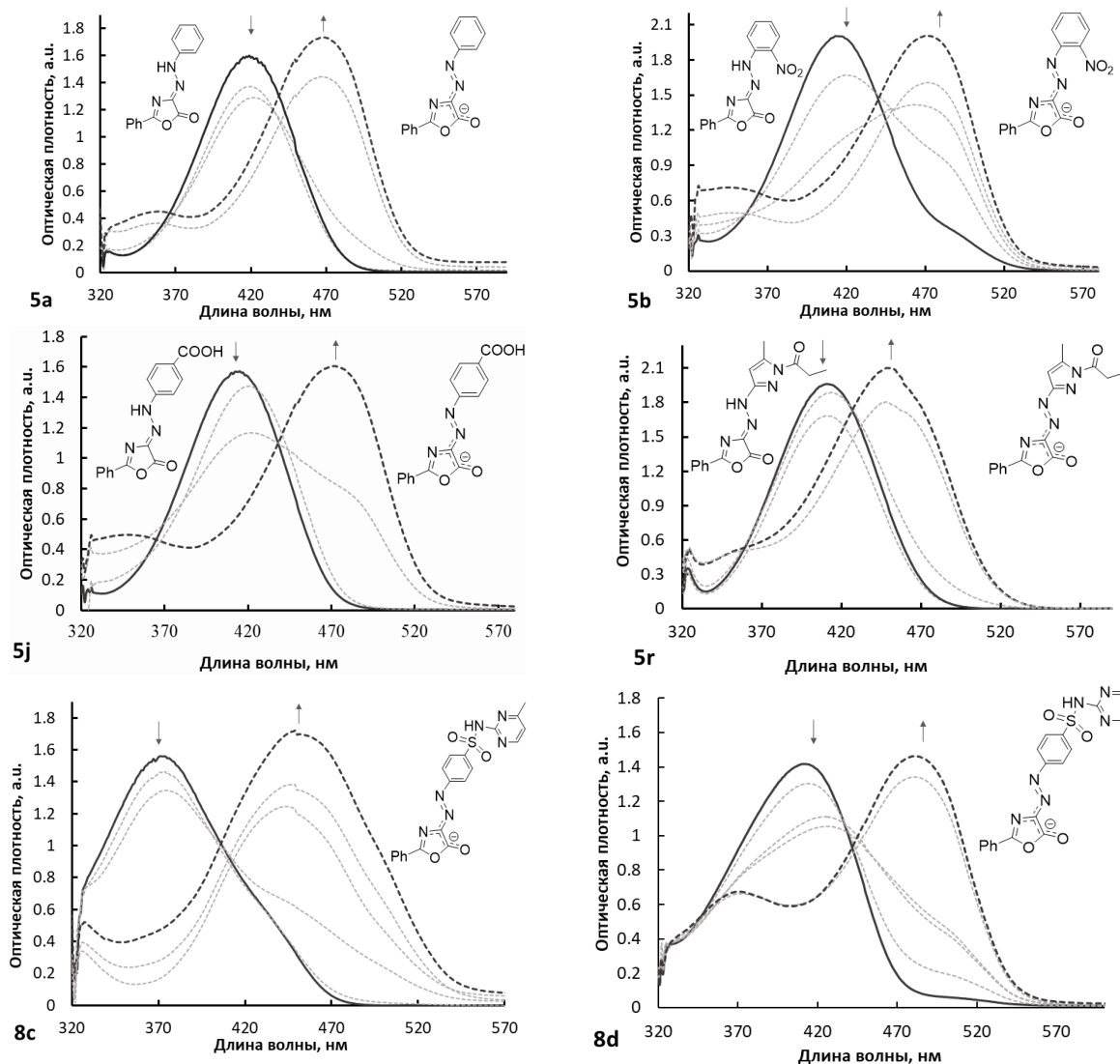


Рисунок 9. Электронные спектры поглощения арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она в нейтральной (сплошная линия) и основной (пунктирная линия) средах, зарегистрированные во времени. Светло-серые пунктирные линии соответствуют промежуточным моментам установления равновесия.

В спектрах нейтральных форм исследованных соединений наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 383-427 нм, которая может быть отнесена к переходу типа $n \rightarrow \pi^*$, связанному с участием неподелённой

электронной пары атомов азота гидразонного фрагмента в сопряжённой с оксазолоновым циклом системе. Сохранение положения основной полосы поглощения в одном и том же спектральном диапазоне для большинства производных свидетельствует о сохранении общей природы хромофорной системы при изменении заместителей в арильном или гетарильном фрагменте (Таблица 1).

Таблица 1. Максимумы поглощения и молярные коэффициенты экстинкции гидразонов оксазолон **5a-t** и **8a-f** в нейтральной (ацетон) и основной средах

Соед.	$n \rightarrow \pi^*$ (нейтр.), нм	Изобес. точка, нм	$n \rightarrow \pi^*$ (депротон), нм
5a	418 ($\epsilon = 3.4 \times 10^4$)	440 ($\epsilon = 2.7 \times 10^4$)	470 ($\epsilon = 3.7 \times 10^4$)
5b	418 ($\epsilon = 2.5 \times 10^4$)	440 ($\epsilon = 1.8 \times 10^4$)	476 ($\epsilon = 2.5 \times 10^4$)
5c ¹	409 ($\epsilon = 3.8 \times 10^4$)	435 ($\epsilon = 2.6 \times 10^4$)	473 ($\epsilon = 4.0 \times 10^4$)
5d ¹	423 ($\epsilon = 2.8 \times 10^4$)	440 ($\epsilon = 2.4 \times 10^4$)	475 ($\epsilon = 4.0 \times 10^4$)
5e ¹	421 ($\epsilon = 3.5 \times 10^4$)	440 ($\epsilon = 2.8 \times 10^4$)	472 ($\epsilon = 4.1 \times 10^4$)
5f ¹	422 ($\epsilon = 3.4 \times 10^4$)	445 ($\epsilon = 2.7 \times 10^4$)	475 ($\epsilon = 3.7 \times 10^4$)
5g	408 ($\epsilon = 1.0 \times 10^4$)	430 ($\epsilon = 6.7 \times 10^3$)	483 ($\epsilon = 1.1 \times 10^4$)
5h	414 ($\epsilon = 2.1 \times 10^4$)	442 ($\epsilon = 1.4 \times 10^4$)	473 ($\epsilon = 1.8 \times 10^4$)
5i	426 ($\epsilon = 1.4 \times 10^4$)	431 ($\epsilon = 1.3 \times 10^4$)	472 ($\epsilon = 1.8 \times 10^4$)
5j	417 ($\epsilon = 1.5 \times 10^4$)	442 ($\epsilon = 1.1 \times 10^4$)	484 ($\epsilon = 1.8 \times 10^4$)
5k	417 ($\epsilon = 1.2 \times 10^4$)	447 ($\epsilon = 1.0 \times 10^4$)	474 ($\epsilon = 1.3 \times 10^4$)
5l	426 ($\epsilon = 8.0 \times 10^4$)	436 ($\epsilon = 1.3 \times 10^4$)	494 ($\epsilon = 2.5 \times 10^4$)
5m	427 ($\epsilon = 1.3 \times 10^4$)	441 ($\epsilon = 1.1 \times 10^4$)	471 ($\epsilon = 1.6 \times 10^4$)
5n	420 ($\epsilon = 1.1 \times 10^4$)	447 ($\epsilon = 8.0 \times 10^3$)	488 ($\epsilon = 1.2 \times 10^4$)
5o	422 ($\epsilon = 7.9 \times 10^3$)	447 ($\epsilon = 3.5 \times 10^3$)	477 ($\epsilon = 5.4 \times 10^3$)
5p	426 ($\epsilon = 9.9 \times 10^3$)	453 ($\epsilon = 6.7 \times 10^3$)	475 ($\epsilon = 8.6 \times 10^3$)
5q	424 ($\epsilon = 2.0 \times 10^4$)	454 ($\epsilon = 1.3 \times 10^4$)	477 ($\epsilon = 1.6 \times 10^4$)
5r	398 ($\epsilon = 7.5 \times 10^4$)	434 ($\epsilon = 4.8 \times 10^4$)	465 ($\epsilon = 9.5 \times 10^4$)
5s	384 ($\epsilon = 2.5 \times 10^3$)	403 ($\epsilon = 2.2 \times 10^3$)	437 ($\epsilon = 2.8 \times 10^3$)
5t	383 ($\epsilon = 2.1 \times 10^4$)	413 ($\epsilon = 1.2 \times 10^4$)	453 ($\epsilon = 2.3 \times 10^4$)
8a ¹	415 ($\epsilon = 4.7 \times 10^4$)	450 ($\epsilon = 3.2 \times 10^4$)	483 ($\epsilon = 4.6 \times 10^4$)
8b ¹	417 ($\epsilon = 3.1 \times 10^4$)	445 ($\epsilon = 2.0 \times 10^4$)	482 ($\epsilon = 3.3 \times 10^4$)
8c	372 ($\epsilon = 1.1 \times 10^4$)	406 ($\epsilon = 7.0 \times 10^3$)	452 ($\epsilon = 1.2 \times 10^4$)
8d	414 ($\epsilon = 1.0 \times 10^4$)	441 ($\epsilon = 6.5 \times 10^3$)	484 ($\epsilon = 1.0 \times 10^4$)
8e	406 ($\epsilon = 1.9 \times 10^4$)	429 ($\epsilon = 1.7 \times 10^4$)	470 ($\epsilon = 2.1 \times 10^4$)
8f	369 ($\epsilon = 1.8 \times 10^4$)	400 ($\epsilon = 1.1 \times 10^4$)	469 ($\epsilon = 1.8 \times 10^4$)

¹Значения совпадают с ранее опубликованными в работе [116]

Для незамещённого фенильного производного **5a** максимум поглощения расположен при 418 нм ($\epsilon = 2.7 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹). Введение заместителей в ароматическое кольцо приводит к изменению спектральных характеристик в зависимости от их электронной природы и положения относительно

гидразонного фрагмента. Так, нитропроизводные **5b-5d** характеризуются значениями $\lambda_{\max}$ в диапазоне 409-423 нм. Наиболее коротковолновое поглощение наблюдается для *m*-нитропроизводного **5c** (409 нм), тогда как *n*-нитропроизводное **5d** сохраняет значение, близкое к исходному соединению **5a** (423 нм). Наблюдаемые различия могут быть обусловлены различной степенью сопряжения заместителя с основной π -системой молекулы.

Галогензамещённые производные **5e-5h** характеризуются близкими значениями максимумов поглощения (421-422 нм для монохлор- и бромпроизводных), что свидетельствует об относительно небольшом влиянии данных заместителей на энергетические характеристики основного электронного перехода. При введении второго атома хлора (**5h**) наблюдается небольшое гипсохромное смещение полосы до 414 нм, сопровождающееся снижением коэффициента экстинкции, что может быть связано с изменением пространственного и электронного влияния заместителей.

Наиболее выраженное влияние на интенсивность поглощения оказывает введение электронодонорной диметиламиногруппы в соединении **5i**. Для данного производного наблюдается максимальное значение молярного коэффициента поглощения среди исследованного ряда ($\epsilon = 8.0 \times 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), что указывает на увеличение вероятности электронного перехода вследствие изменения распределения электронной плотности в сопряжённой системе. При этом положение максимума поглощения остаётся в пределах характерного для данного ряда диапазона (426 нм). Следует отметить, что присутствие в растворе смеси *Z*- и *E*-изомеров соединения **5i** потенциально может оказывать влияние на электронные спектры поглощения, поскольку каждая геометрическая форма характеризуется собственным набором электронных переходов. Однако в исследуемом случае спектры обоих изомеров, по-видимому, существенно перекрываются, вследствие чего в эксперименте регистрируется единая полоса поглощения без признаков её расщепления.

Гидрокси-, карбокси- и гидроксиметильные производные **5i-5o** характеризуются близкими значениями $\lambda_{\max}$ (420-427 нм), однако обладают меньшими

коэффициентами экстинкции по сравнению с исходным соединением **5a**. Вероятно, введение полярных заместителей оказывает влияние преимущественно на распределение электронной плотности, не вызывая существенного изменения длины сопряжённой системы.

Особенности строения гетарильных производных существенно влияют на их спектральное поведение. Соединения **5r-5t** характеризуются наиболее коротковолновым поглощением среди исследованного ряда в нейтральной форме. Так, для соединений **5s** и **5t** максимумы поглощения находятся при 384 и 383 нм соответственно, а для **5r** – при 398 нм. Вероятно, изменение характера сопряжения при замене фенильного фрагмента на азотсодержащие гетероциклы приводит к изменению электронной структуры хромофора. При этом соединение **5r** сохраняет высокую интенсивность поглощения ($\epsilon = 7.5 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹), что указывает на эффективное взаимодействие гетероциклического заместителя с основной сопряженной системой.

При переходе к основной среде для большинства исследованных соединений наблюдается батохромное смещение длинноволновой полосы в область 470–483 нм, сопровождающееся гиперхромным эффектом.

Степень изменения спектральных характеристик при депротонировании зависит от природы заместителя. Наиболее выраженный батохромный сдвиг наблюдается для соединения **5l** (426→494 нм), содержащего электронодонорную диметиламиногруппу, а также для соединений **5g** и **5j** (408→483 нм и 417→484 нм соответственно). Это указывает на существенную роль заместителей, способных изменять распределение электронной плотности в сопряжённой системе и стабилизировать анионную форму.

Для всех исследованных соединений в электронных спектрах, записанных при комнатной температуре в ацетоне в нейтральной и основной средах во времени, наблюдается наличие изобестических точек в области 403–454 нм. Формирование изобестических точек свидетельствует о взаимопревращении двух основных поглощающих форм – нейтральной и анионной, при этом спектральные изменения обусловлены преимущественно изменением кислотно-

основного состояния молекул. Отсутствие дополнительных выраженных полос поглощения в ходе превращения указывает на преимущественное образование одной депротонированной формы в исследованных условиях.

В отличие от ранее исследованных арилгидразонов оксазолона **5a-t**, в ряду соединений **8a-f** влияние природы сульфаниламидного остатка проявляется сильнее. Наиболее интенсивная длинноволновая полоса наблюдается для производного сульфаметоксазола **8a** ($\epsilon = 4.7 \times 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), тогда как для пиримидинсодержащих гидразонов **8b-d** значения молярных коэффициентов экстинкции существенно ниже. Особенно заметное уменьшение интенсивности характерно для метилзамещённых производных **8c** и **8d**. Одновременно для соединений **8c** и **8f** наблюдается гипсохромное смещение длинноволновой полосы до 372 и 369 нм соответственно, что свидетельствует об увеличении энергии электронного перехода и уменьшении эффективности сопряжения в хромофорной системе.

Гидразоны, содержащие протяжённые π -сопряжённые системы, представляют интерес в качестве потенциальных флуоресцентных материалов, сенсоров и молекулярных зондов. Наличие в структуре арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она нескольких сопряжённых хромофорных фрагментов предполагает возможность проявления ими люминесцентных свойств. В связи с этим для исследуемых соединений были зарегистрированы спектры флуоресценции в ацетоне. Спектры возбуждения регистрировали при длине волны испускания, соответствующей максимуму флуоресценции исследуемого гидразона, а спектры эмиссии – при длине волны возбуждения, соответствующей его максимуму. Нормированные спектры возбуждения и испускания представлены на рисунках 10-12, а основные спектральные характеристики приведены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики спектров возбуждения и флуоресценции для **5a-t**

Соед.	$\lambda_{\text{возб.}}$, нм	$\lambda_{\text{фл.}}$, нм	Стоксов сдвиг, нм (см^{-1})
5a	357	408, 430 _{пл}	51 (3501)
5b	331, 357 _{пл}	406	75 (5581)
5c	330, 360 _{пл}	410	80 (5913)
5d	360	418 _{пл} , 435	75 (4789)
5e	332, 355 _{пл}	408	76 (5611)
5f	363	415 _{пл} , 433	70 (4454)
5g	361	415 _{пл} , 434	73 (4659)
5h	332, 364 _{пл}	408	76 (5611)
5i	333, 367 _{пл}	409	76 (5580)
5j	360	411 _{пл} , 429	69 (4468)
5k	333, 356 _{пл}	402	69 (5154)
5l	336, 374 _{пл}	424	88 (6177)
5m	330, 361 _{пл}	407	77 (5733)
5n	333, 361 _{пл}	409	76 (5580)
5o	333, 360 _{пл}	407	74 (5460)
5p	333, 359 _{пл}	406	73 (5399)
5q	333, 358 _{пл}	406	73 (5399)
5r	351	437	86 (5607)
5s	334, 363 _{пл}	429	95 (6630)
5t	335, 364 _{пл}	411	76 (5520)

Первоначальный анализ спектров возбуждения выявил общую закономерность для большинства исследованных гидразонов. В их спектрах присутствуют два характерных элемента: основной максимум в области 330-335 нм и менее интенсивное плечо при 355-367 нм. Исключение составляют гидразоны **5a**, **5d**, **5f**, **5g** и **5j**, для которых регистрируется только один максимум возбуждения без дополнительного плеча.

Дальнейшее сопоставление нормированных спектров возбуждения и испускания показало, что исследуемый ряд можно условно разделить на три типа в зависимости от профилей кривых.

Первый тип объединяет гидразоны, в спектрах возбуждения которых наблюдается один максимум и отсутствует дополнительное плечо (Рисунок 10).

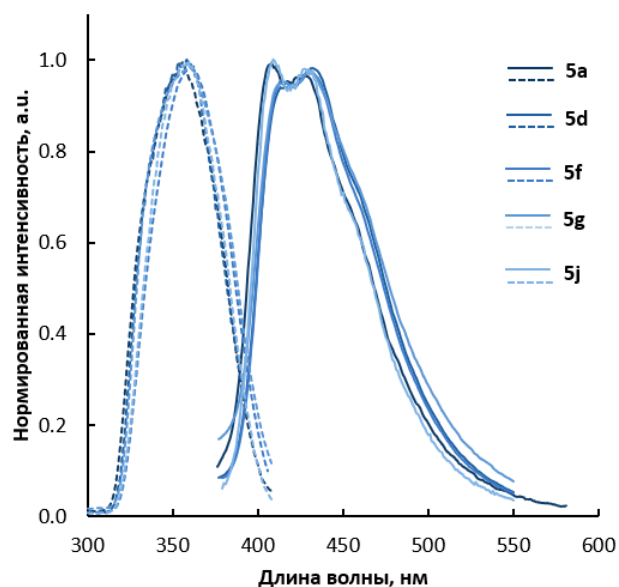


Рисунок 10. Нормированные спектры возбуждения (пунктирная линия) и флуоресценции (сплошная линия) гидразонов оксазол-5(4*H*)-она **5a**, **5d**, **5f**, **5g** и **5j**

Несмотря на различия в строении заместителей (H, 4-NO₂, 4-Br, 3-Cl, 4-COOH), профили полос возбуждения практически совпадают. Аналогичная картина наблюдается и для спектров флуоресценции: все они представлены широкой полосой с максимумом в области 429-435 нм.

Для большинства остальных представителей ряда, напротив, характерно, помимо основного максимума, наличие дополнительного плеча в спектрах возбуждения (Рисунок 11).

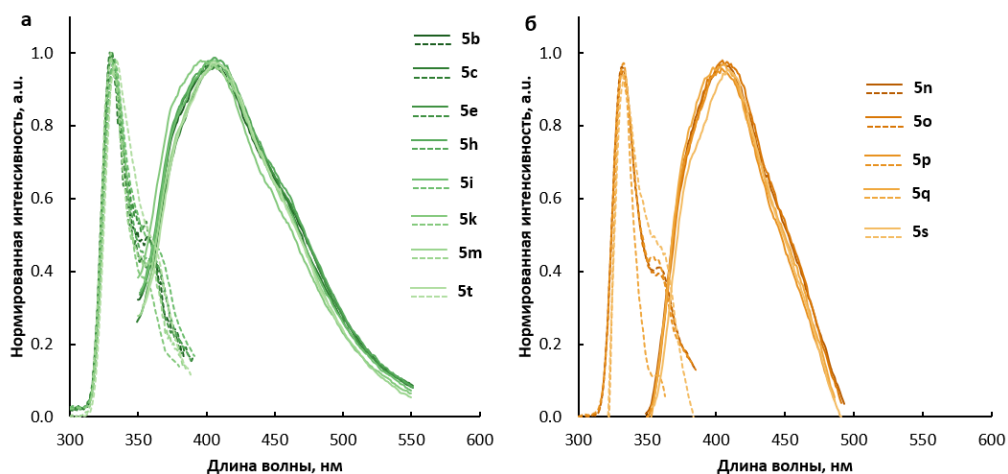


Рисунок 11. Нормированные спектры возбуждения (пунктирная линия) и флуоресценции (сплошная линия) гидразонов оксазол-5(4*H*)-она: а – гидразоны **5b**, **5c**, **5e**, **5h**, **5i**, **5k**, **5m** и **5t**; б – гидразоны **5n**, **5o**, **5p**, **5q** и **5s**.

Однако сравнительный анализ спектров флуоресценции показал, что эта часть исследуемого ряда неоднородна. Для гидразонов **5b**, **5c**, **5e**, **5h**, **5i**, **5k**, **5m** и **5t** полосы испускания практически полностью совпадают по контуру и имеют максимумы в области 402-411 нм.

Гидразоны **5n**, **5o**, **5p**, **5q** и **5s** также обладают плечом в спектрах возбуждения, однако контур полосы флуоресценции отличается от предыдущего типа. Для этих производных характерна более узкая полоса испускания при сохранении близкого положения максимумов. Наличие выраженного плеча в спектре возбуждения позволяет предположить существование нескольких отличных друг от друга возбуждённых состояний.

Особое место в исследуемом ряду занимают гидразоны **5l** и **5r**, спектры которых существенно отличаются от всех рассмотренных выше (Рисунок 12).

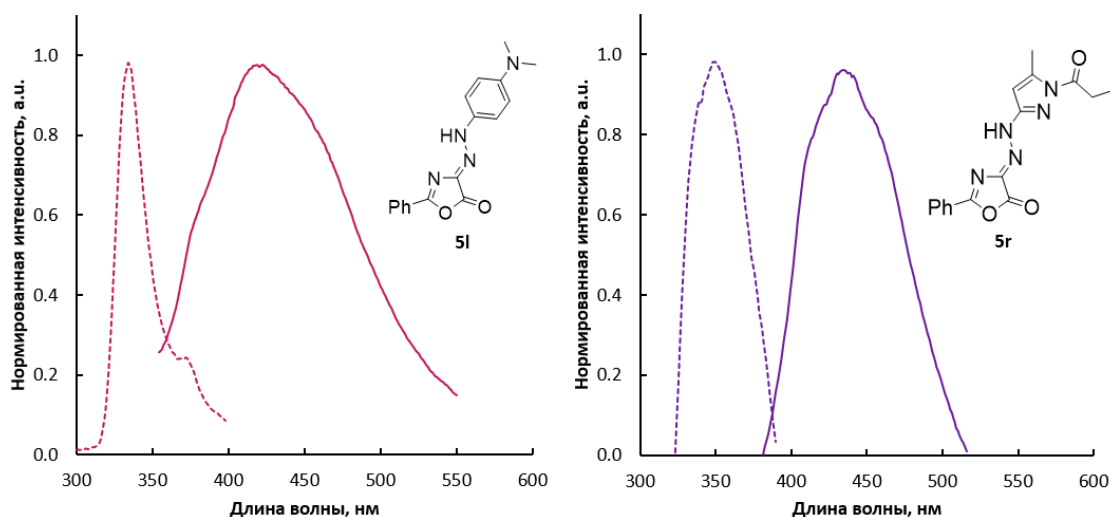


Рисунок 12. Нормированные спектры возбуждения (пунктирная линия) и флуоресценции (сплошная линия) гидразонов оксазол-5(4*H*)-она **5l** и **5r**

Гидразон **5l**, содержащий диметиламиногруппу, характеризуется одним из наибольших наблюдаемых в ряду соединений **5** стоксовых сдвигов (88 нм). Вероятно, сильный электронодонорный эффект заместителя приводит к более выраженному перераспределению электронной плотности в возбуждённом состоянии, что отражается на спектральных характеристиках. Для гидразона **5r** зарегистрирован наиболее длинноволновый максимум флуоресценции (437

нм). Можно предположить, что наблюдаемые особенности обусловлены влиянием замещённого пиразольного фрагмента на электронное строение возбуждённого состояния молекулы, однако подтверждение этого предположения требует проведения дополнительных квантово-химических расчётов.

Сопоставление нормированных спектров возбуждения и испускания позволило условно выделить три типа спектров гидразонов оксазол-5(4*H*)-она. При этом принадлежность гидразонов к тому или иному типу не выявляет очевидной зависимости от природы или положения заместителя в ароматическом кольце. Вероятно, наблюдаемые различия определяются совместным влиянием электронных эффектов заместителей, степени сопряжения и особенностей строения возбуждённых состояний молекул, однако проверка этой гипотезы требует дополнительных теоретических исследований.

Таким образом, выявленные закономерности изменения спектров поглощения, возбуждения и флуоресценции расширяют представления о фотофизических свойствах гидразонов оксазол-5(4*H*)-она. Полученные результаты могут быть использованы при целенаправленной модификации структуры соединений для достижения требуемых спектрально-люминесцентных характеристик в зависимости от предполагаемой области применения.

2.2 Взаимодействие гиппуровой кислоты с аминами. Синтез алкан-1,п-диаммоний бис(бензоилглицинатов) (гиппуратов) и бис-(бензоилглицинамидов)

Одним из методов модификации органических молекул является реакция конденсации карбонильных соединений с различными бинуклеофилами. В качестве последних могут выступать гидразин, гидроксилламин, алифатические и ароматические амины и диамины. В результате такого взаимодействия получают сложнопостроенные моно-, би- и трициклические гетероциклические молекулы с разным спектром практически полезных свойств.

Такие превращения были тщательно исследованы ранее на кафедре органической и биорганической химии Института химии СГУ имени Н.Г. Чернышевского для 4-арилзамещённых 4-оксобутановых кислот и их

циклических эфиров, фуран-2(3*H*)-онов [117, 118]. Их реакции с алифатическими нуклеофилами (включая некоторые аминокислоты) [117, 118], ароматическими 1,2- [119] и 1,3-бинуклеофилами [120, 121] в различных условиях приводили как к продуктам конденсации би- и трициклических систем, включающих фрагменты пиррола, оксазина, тиазола, пиримидина и пирролидона, так и к промежуточным соединениям, таким как алкан-1, *n*-диаммоний ди{4-оксо-4-арилбутаноаты} и соответствующие амиды [122].

В продолжение данных исследований в рамках химии оксазол-5(4*H*)-она и его производных нами в аналогичные реакции с алифатическими терминальными диаминами и ароматическими бинуклеофилами (1,2-фенилендиамин, 2-аминофенол, 2-амино-4-метилфенол) была введена гиппуровая кислота как изостерный аналог 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты. Наличие амидной аминогруппы в гиппуровой кислоте, в отличие от 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты, предполагает потенциально различную реакционную способность по отношению к бинуклеофилам разной природы.

Взаимодействие гиппуровой кислоты **1** с 1, *n*-терминальными диаминами **9a-f** проводили в условиях как термической активации, так и без температурного воздействия, а также в реакторе герметичных сосудов Monowave 50 с использованием ряда полярных и неполярных растворителей (Схема 7) [123].

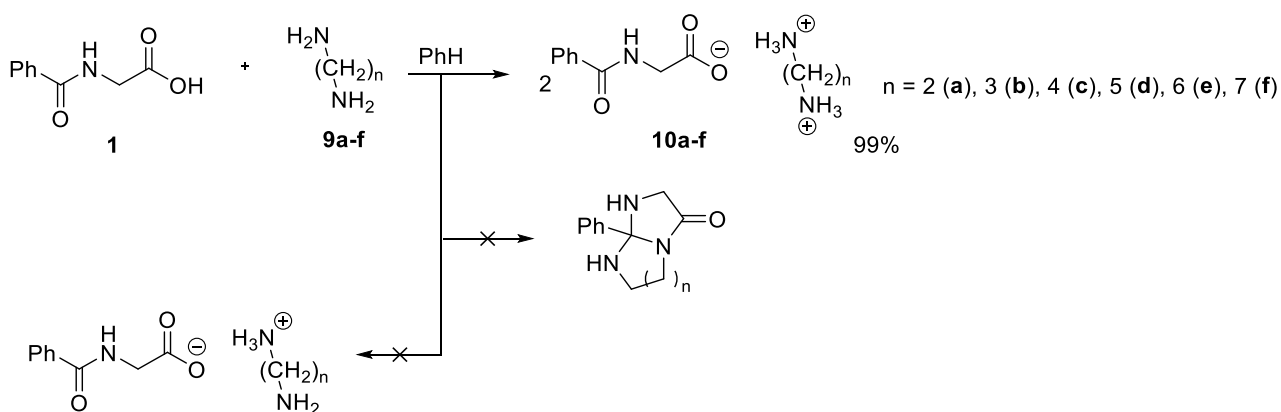


Схема 7

В условиях, когда 4-оксобутановые кислоты давали бициклические лактамы, взаимодействие гиппуровой кислоты с 1, *n*-диаминами приводило к образованию соответствующих солей **10a-f**, которые представляют собой

бесцветные твёрдые вещества, нерастворимые в горячем бензоле и хорошо растворимые в воде.

Первоначальное предположение о том, что при нагревании соединения **1** с диаминами **9a-f** в бензоле образуются соответствующие амиды, не подтвердилось физико-химическими и спектральными данными.

С целью изучения реакционной способности гиппуровой кислоты **1** с диаминами **9** были проведены модельные синтезы с типичным представителем терминальных алифатических диаминов – 1,3-диаминопропаном **9b** – в различных условиях: в эксперименте варьировали полярность растворителя, температурный режим и время реакции, а также соотношение реагентов. Для оценки влияния среды были использованы растворители различной полярности, способности к протонированию и температуры кипения (этанол, *n*-бутанол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, бензол, толуол и *o*-ксилол) (Таблица 3).

Таблица 3. Оптимизация условий реакции

№	Соотношение 1:9b	Растворитель	Время, мин	Т р-ции, °С	Выход, %
1	1:1	PhH	5	80	>99
2	1:2	PhH	10	80	59
3	1:1	EtOH	1620	r.t.	62
4	1:1	EtOH	10	78	59
5	1:1	<i>n</i> -BuOH	1620	r.t.	51
6	1:1	CH ₃ CN	5	82	65
7	1:1	CH ₃ CN	1620	r.t.	61
8	1:1	1,4-диоксан	1620	r.t.	62
9	1:1	1,4- диоксан	5	101	63
10	1:1	толуол	60	110	95
11	1:1	<i>o</i> -ксилол	60	144	85

В отличие от 4-оксо-4-арилбутановых кислот, гиппуровая кислота **1** реагирует с *N,N*-алкилдиаминными **9a-f** как в мягких, так и в более жестких условиях с образованием исключительно солей, алкилдиаммониевых гиппуратов **10**, которые легко растворимы в воде, менее растворимы в этаноле и нерастворимы в неполярных растворителях, что позволяет количественно выделить их из бензольной среды.

Независимо от растворителя, реакция протекала заметно дольше при комнатной температуре, по сравнению с более высокотемпературным термическим воздействием. Использование двукратного избытка 1,3-диаминопропана **9b** также не влияло на направление реакции и стехиометрию образующейся соли. Наиболее оптимальным, с точки зрения времени взаимодействия и выхода реакции, является кипячение в абсолютном бензоле с азеотропным удалением воды (ловушка Дина-Старка) гиппуровой кислоты **1** с соответствующим диаминном **9a-f** при эквимольном соотношении реагентов.

На основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа одного из образцов (**10b**) было установлено, что синтезированные соединения **10a-f** представляют собой соли с химической формулой KAn_2 (K = катион, An = анион).

В ИК-спектрах гиппуратов **10a-f** наблюдаются характерные симметричные и антисимметричные валентные колебания карбоксилатного аниона (COO^-) в диапазонах $1590\text{--}1603\text{ см}^{-1}$ и $1412\text{--}1422\text{ см}^{-1}$ соответственно.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **10a,c,e**, содержащих диаммониевые фрагменты с чётным числом метиленовых звеньев, сигналы алифатических протонов проявляются в виде синглетов вследствие симметрии молекул. Так, для соединений **10a**, **10c** и **10e** они наблюдаются при 3.39, 3.01 и 1.72, а также 1.32 м.д. соответственно. Напротив, для соединений **10b,d,f** с нечётным числом метиленовых групп нарушение симметрии приводит к появлению хорошо разрешенных мультиплетов в области 3.09–1.32 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C всех соединений **10a-f** сигнал $-\text{CH}_2-$ группы гиппурат-аниона наблюдается при 46.5 м.д. Сигналы атомов углерода метиленовых групп диаммониевых фрагментов располагаются в диапазоне 25.2–41.5 м.д. Для всех соединений характерно наличие двух сигналов карбонильных атомов углерода при 172.9–173.6 и 179.4–180.1 м.д., относящихся соответственно к карбоксильной и амидной группам аниона гиппуровой кислоты.

Окончательное доказательство строения и стехиометрии полученных солей сделано методом рентгеноструктурного анализа на примере

бензоилглицината 1,3-пропандиаммония **10b**. Соединение **10b** кристаллизуется с $Z = 4$ в моноклинной кристаллической системе, пространственной группе $P2_1/c$ с относительно большим объемом ячейки $2158.9(8) \text{ \AA}^3$ (Рисунок 13). Асимметричная элементарная ячейка содержит два аниона гиппуровой кислоты и дважды заряженный катион пропан-1,3-диаммония, соединённых, помимо электростатических сил, водородными связями между анионами.

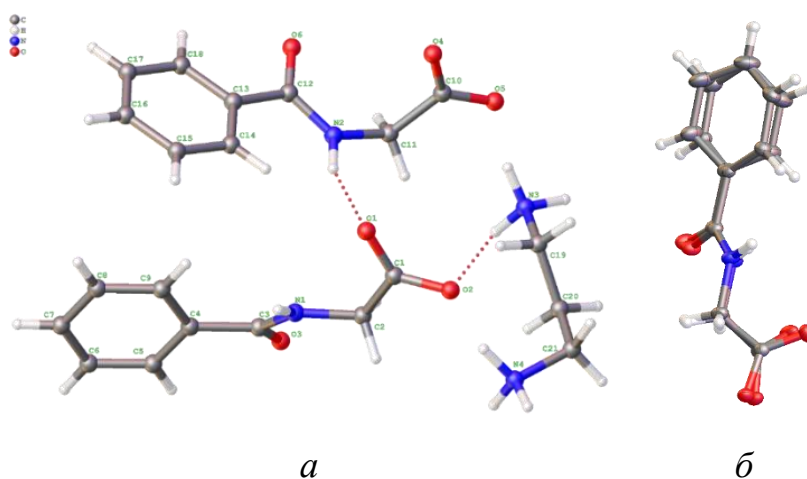


Рисунок 13. Содержание асимметрической элементарной ячейки **10b** вдоль оси b (а), наложение двух анионов (б). Тепловые эллипсоиды изображены с вероятностью 20%.

Более детальное сравнение двух гиппурат-анионов показывает существенные различия в их геометрии (среднеквадратичное отклонение $\text{RMSD} = 0.800 \text{ \AA}$, рисунок 13б). Оба аниона имеют неплоское строение, однако характер деформации молекулярного скелета различен. В анионе, содержащем атомы C1-C9, амидный и карбоксилатный фрагменты образуют практически единую плоскость, тогда как фенильное кольцо заметно отклонено от неё. Во втором анионе (C10-C18), напротив, наиболее плоской частью структуры является система, включающая фенильное кольцо и амидную группу, тогда как карбоксилатный фрагмент выведен из этой плоскости. Таким образом, несмотря на сопоставимую общую геометрию, локализация неплоских фрагментов в двух анионах различна: в первом случае он связан преимущественно с ароматическим кольцом, а во втором – с карбоксилатной группой.

Конформация дикатиона пропан-1,3-диаммония в кристалле является неплоской и характеризуется торсионными углами $\text{N4-C21-C20-C19} = 84.1(2)^\circ$ и $\text{C21-C20-C19-N3} = -178.38(18)^\circ$. Анализ проекций Ньюмана вдоль связей N–C и C–C углеродной цепи показывает, что все фрагменты дикатиона находятся в заторможенной конформации, тогда как заслонённые расположения отсутствуют. Такая конформационная схема минимизирует внутримолекулярное отталкивание вдоль основной цепи и позволяет концевым группам NH_3^+ оптимально ориентировать атомы водорода, задействованные в образовании водородных связей, по отношению к окружающим гиппурат-анионам. Таким образом, алифатическая цепь действует как гибкий спейсер, в то время как каждая концевая аммониевая группа выступает в качестве тройного донора водородных связей, координируя соседние анионы и распространяя водородно-связанные цепи и слои по всему кристаллу.

Кристаллическая упаковка, представленная на рисунке 14, представляет собой двойную архитектуру с чётко выраженными гидрофобными и гидрофильными доменами.

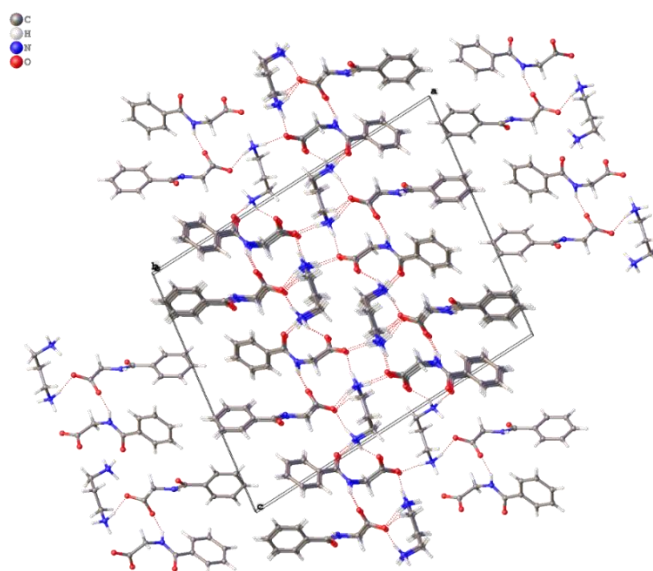


Рисунок 14. Фрагмент схемы упаковки вдоль оси *b* в кристалле **10b**. Водородные связи показаны красными точками.

Гидрофобные области, сформированные фенильными кольцами, локализованы в виде дискретных участков, тогда как диаммониевые дикатионы,

карбоксилатные и амидные группы образуют единую гидрофильную сеть, пронизанную многочисленными межмолекулярными водородными связями, параметры которых приведены в таблице 4. Последние выступают основным структурообразующим фактором кристаллической упаковки в кристалле **10b**.

Таблица 4. Геометрия водородных связей (Å, °) для соединения **10b**

D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
N2—H2···O1	0.94 (3)	1.91 (3)	2.806 (3)	157 (2)
N3—H3a···O5 ⁱ	0.97 (3)	1.82 (3)	2.781 (2)	172 (2)
N3—H3b···O5 ⁱⁱ	0.95 (3)	1.86 (3)	2.781 (2)	162 (2)
N3—H3c···O2	0.98 (3)	1.82 (3)	2.795 (2)	168 (2)
N4—H4a···O2 ⁱⁱ	1.00 (3)	1.73 (3)	2.710 (2)	167 (2)
N4—H4b···O4 ⁱⁱⁱ	0.94 (3)	1.93 (3)	2.770 (3)	147 (2)
N4—H4c···O6 ^{iv}	0.95 (3)	1.81 (3)	2.752 (3)	168 (2)

Коды преобразований симметрии: (i) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $x, y+1, z$; (iii) $x, -y+3/2, z+1/2$; (iv) $x, -y+1/2, z+1/2$.

При взаимодействии гиппуровой кислоты **1** с ароматическими бинуклеофилами **11a-c** в среде бензола с азеотропной отгонкой воды также не наблюдалось образование гетероциклических продуктов конденсации, а происходило образование соответствующих солей **12a-c** с выходами 72-99% (Схема 8).

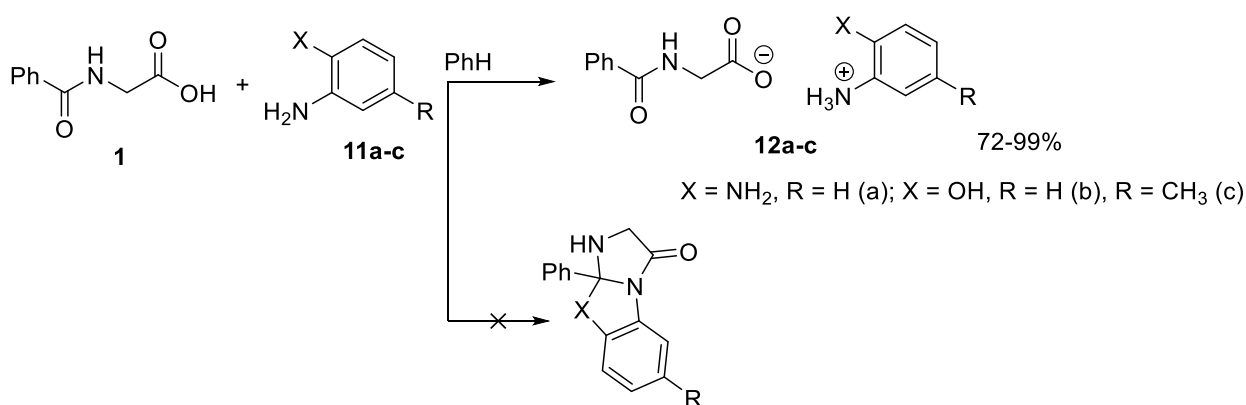


Схема 8

В ИК-спектрах полученных соединений также наблюдаются характерные симметричные и антисимметричные валентные колебания карбоксилат-аниона (COO⁻) в диапазонах 1590-1603 см⁻¹ и 1412-1422 см⁻¹, соответственно.

В спектрах ЯМР ^1H присутствуют характеристичные сигналы метиленового звена гиппурового аниона в диапазоне 3.93-4.00 м.д., а также 2 набора сигналов ароматических протонов в диапазоне 6.86-7.70 м.д. относящихся к фенильным кольцам гиппурат-аниона и амина.

Отсутствие сигнала протона свободной аминогруппы в спектре продукта взаимодействия гиппуровой кислоты с *o*-фенилендиамин говорит о соответствии состава соли формуле KAn_2 , и образовании бензоилглицинат (гиппурат) бензол-1,2-диаммония (**12a**).

Для оценки термической стабильности алкан-1,*n*-диаммониевых бензоилглицинатов **10a-f** был проведен их термогравиметрический анализ.

Все синтезированные соли стабильны при длительном хранении на воздухе и не подвергаются спонтанной деградации или конденсации. ТГА показывает, что все образцы демонстрируют принципиально схожий многостадийный профиль фазовых переходов и последующего разложения (Рисунок 15).

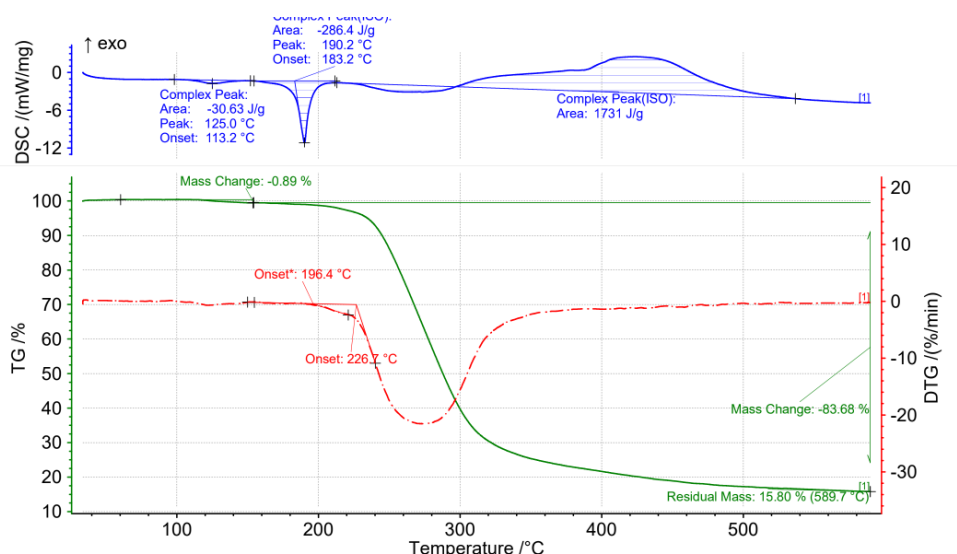


Рисунок 15. Профили ТГА/ДТГ/ДСК соединения **10e**

Для всех солей независимо от природы катиона в интервале 70-118 °C наблюдается незначительная потеря массы (0.9-2 мас.%), связанная с удалением адсорбированной воды и следовых количеств остаточного растворителя, что подтверждается обнаружением воды методом масс-спектрометрии (m/z 18) (Рисунок 16).

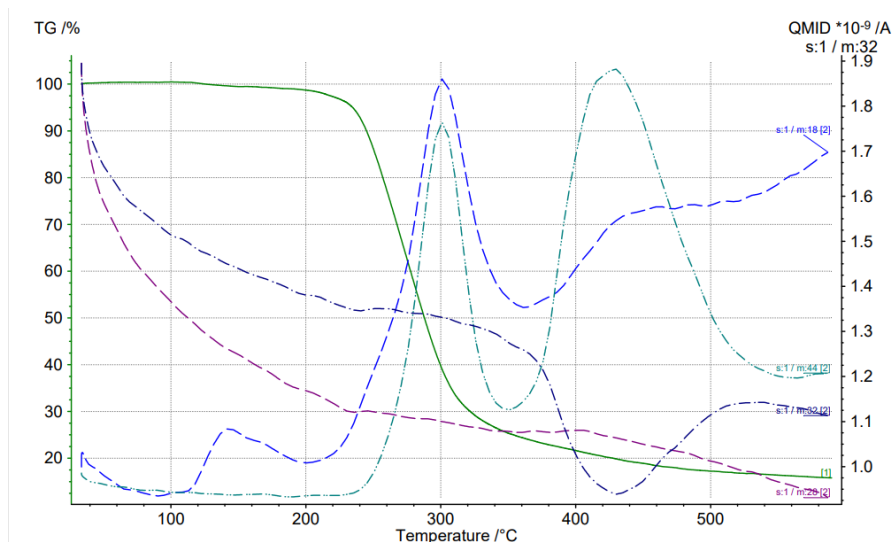


Рисунок 16. ТГА-МС профили соединения **10e**

Первый значительный эндотермический эффект на кривых ДСК в области 118-189 °С соответствует процессу плавления и согласуется с температурами плавления, определёнными методом открытого капилляра.

Установленные методом ТГА/ДСК температурные интервалы фазовых переходов позволили оптимизировать условия для проведения реакций в реакторе герметичных сосудов. При нагревании солей **10a-f** без растворителя до температур, соответствующих области плавления, происходит превращение в соответствующие бис-амиды **13a-f** (Схема 9).

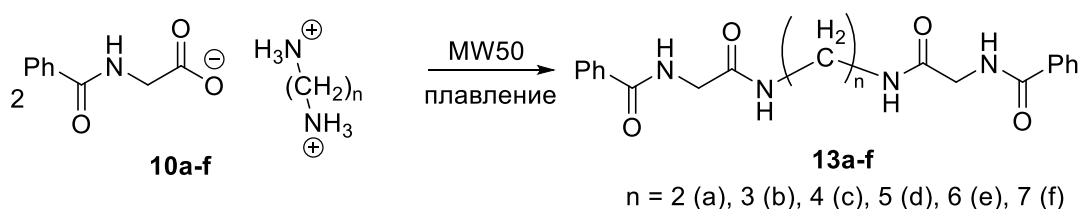


Схема 9

В интервале 200-300 °С для всех солей наблюдается первая стадия термического разложения, сопровождающаяся потерей 9-12 мас.%. Выделение воды и диоксида углерода, зафиксированное методом масс-спектрометрии (m/z 18 и 44 соответственно), свидетельствует о протекании процессов дегидратации и декарбоксилирования. При 200-220 °С начинается основная стадия термической деструкции, характеризующаяся многостадийным протеканием процесса и потерей 70-85% исходной массы.

Незначительное изменение доли твердого остатка (12-20%) при увеличении длины алкильной цепи диамина свидетельствует о сходном механизме карбонизации для всех исследованных солей. Конечным продуктом термоллиза является аморфный углеродистый остаток, устойчивый в инертной атмосфере до 600 °С.

Полученные бис-амиды **13a-f** нерастворимы в воде и лишь незначительно растворимы в низкополярных органических растворителях, что существенно затрудняет их характеризацию методом ЯМР-спектроскопии. В то же время ИК-спектроскопия позволяет однозначно подтвердить их строение. В ИК-спектрах присутствуют характеристические полосы валентных колебаний карбонильной группы амида при 1642 см⁻¹ («амид I») и группы N–H около 3300 см⁻¹. Отсутствие сигналов, характерных для диссоциированной карбоксильной группы и четвертичных аммониевых солей, подтверждает образование бис-амидов **13a-f**.

Следует отметить, что при термическом превращении солей **10a-f** образуются исключительно бис-амиды **13a-f**, тогда как продукты частичной конденсации, соответствующие моноамидам гиппуровой кислоты, не обнаруживаются. Вероятно, данное поведение обусловлено предорганизованной структурой алкан-1, n-диаммониевых бензоилглицинатов, в которой две молекулы гиппуровой кислоты связаны с одним диаммониевым катионом. В таких условиях оба реакционных центра пространственно сближены и находятся в непосредственном окружении соответствующих аммонийных групп. При нагревании в расплаве это может способствовать практически одновременному протеканию процессов амидообразования по обоим концам диамина, в результате чего преимущественно формируются симметричные бис-амиды. Отсутствие моноамидных продуктов свидетельствует о том, что исследуемые гиппураты представляют собой предорганизованные молекулярные системы, в которых взаимное расположение компонентов определяет направление термической трансформации.

Таким образом, результаты термического анализа позволили установить условия, при которых происходит превращение алкан-1, n-диаммониевых

бензоилглицинатов, а данные РСА – объяснить причину превращения их исключительно в бис-амиды. В то же время исследуемые соли характеризуются высокой химической и термической стабильностью при умеренном нагревании и представляют собой хорошо охарактеризованные молекулярные соли, не склонные к самопроизвольной конденсации.

Следует отметить, что вовлечь соли гиппуровой кислоты **10a-e** в реакцию образования гетероциклических соединений удалось лишь при микроволновом облучении их расплава с добавлением каталитических количеств воды.

По реакции дегидроциклизации из дигиппуратов 1,n-алкилдиаммония **10a-e** при микроволновом облучении в течение 16-22 минут нами были получены 3,3'-(алкандиил)-бис(2-фенилдигидроимидазолон)ы **14a-e** с различной длиной спейсера (Схема 10).

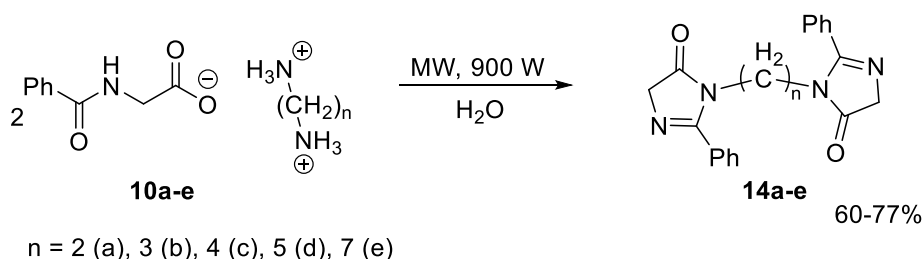


Схема 10

Выбор микроволновой активации обусловлен полярной природой исходных солей **10a-e**. Добавление небольшого количества воды повышает эффективность поглощения СВЧ-излучения реакционной смесью и способствует более интенсивному нагреву системы [124]. Помимо этого, вода способствует депротонированию катионов 1,n-алкилдиаммония с высвобождением нуклеофильных аминогрупп, которые атакуют электронодефицитные атомы углерода гиппурат-анионов с образованием соответствующих алкандиил-бис(дигидроимидазолонов) **14** и выделением новых молекул воды, которые способствуют дальнейшему каскадному протеканию реакции.

В ЯМР ^1H спектре соединения **14c** присутствует сигнал протонов метиленовой группы дигидроимидазолонового кольца при 3.73-3.88 м.д., также сигналы протонов алифатического фрагмента при 1.38 м.д. и 3.04-3.06 м.д.,

мультиплеты ароматических протонов проявляются в области 7.43-7.92 м.д. (Рисунок 17).

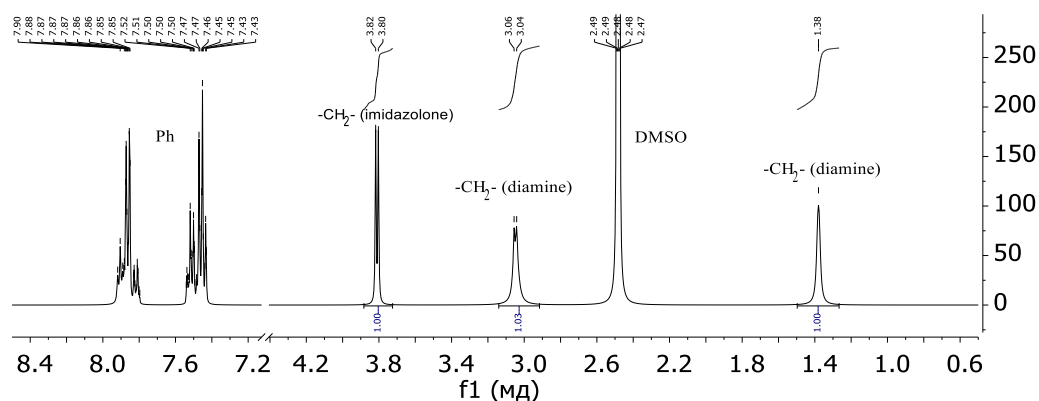


Рисунок 17. ЯМР ^1H спектр 3,3'-(бутан-1,4-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он)а (**14c**), ($\text{DMSO}-d_6$)

Соотношение интегральных интенсивностей мультиплетов, отнесённых к метиленовым звеньям фрагментов диамина и имидазолоновых колец, составило 1:1:1, что отвечает предложенной бис-структуре. В спектре ^1H - ^1H COSY соединения **14c** регистрируются кросс-пики между протонами метиленовой группы спейсера и ароматическими протонами фенильного кольца (3.05/7.89 м.д.). Для более удалённого метиленового звена интенсивность соответствующих корреляций заметно уменьшается, тогда как для γ -метиленовой группы они полностью отсутствуют. Данный факт служит дополнительным подтверждением бис-структуры соединения. (Рисунок 18).

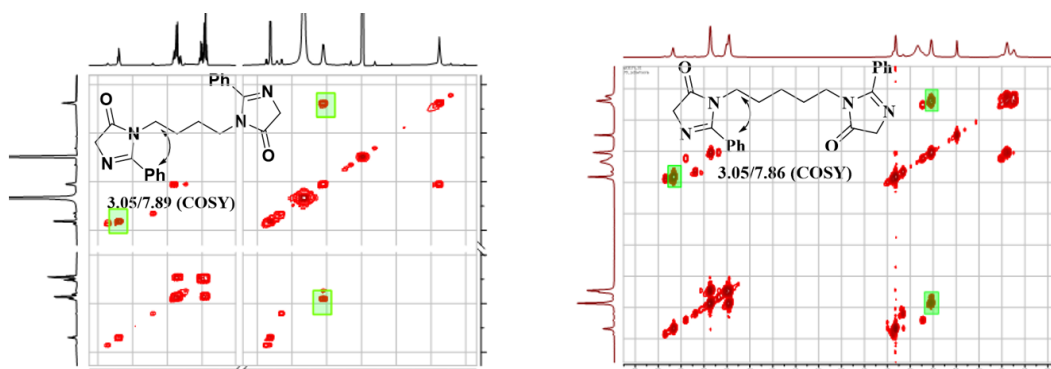


Рисунок 18. ЯМР ^1H - ^1H COSY спектры 3,3'-(бутан-1,4-диил)бисимидазолонa **14c** и 3,3'-(пентан-1,5-диил)бисимидазолонa **14d**, ($\text{DMSO}-d_6$). Ключевые корреляции отмечены цветом

Поскольку в спектрах исследуемых соединений наблюдаются корреляции между протонами, разделёнными более чем тремя связями, их происхождение не может быть объяснено только обычными вицинальными взаимодействиями. Подобные дальнедействующие кросс-пики ранее были описаны для жёстких циклических систем и связываются с эффектом передачи взаимодействия «сквозь пространство» между пространственно сближенными атомами водорода [125]. Реализация такого механизма возможна при малых межпротонных расстояниях (как правило, менее 2.25-2.40 Å) и благоприятной взаимной ориентации связей C–H, что обеспечивает сближение соответствующих орбиталей (Рисунок 19).

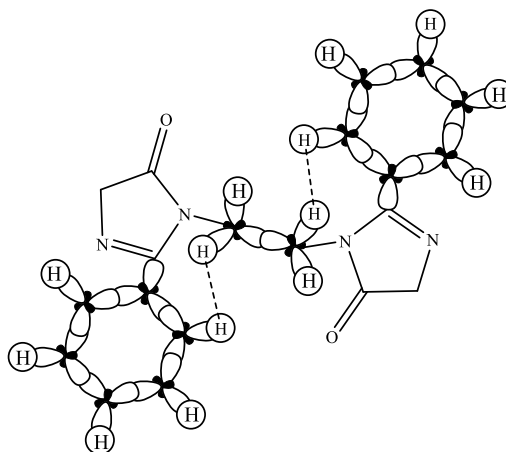


Рисунок 19. Орбитальная интерпретация эффекта передачи когерентности «через пространство» в эксперименте COSY на примере 3,3'-(этан-1,2-диил)бисимидазолона **14a**

В спектрах НМВС (Рисунок 20) также наблюдаются кросс-пики при 3.81/166.9 м.д. у соединения **14с** и 3.81/167.22 м.д. у **14е**, позволяющие полагать о пространственной сближенности атомов углерода и азота, что соответствует предложенным нами структурам и их пространственному строению.

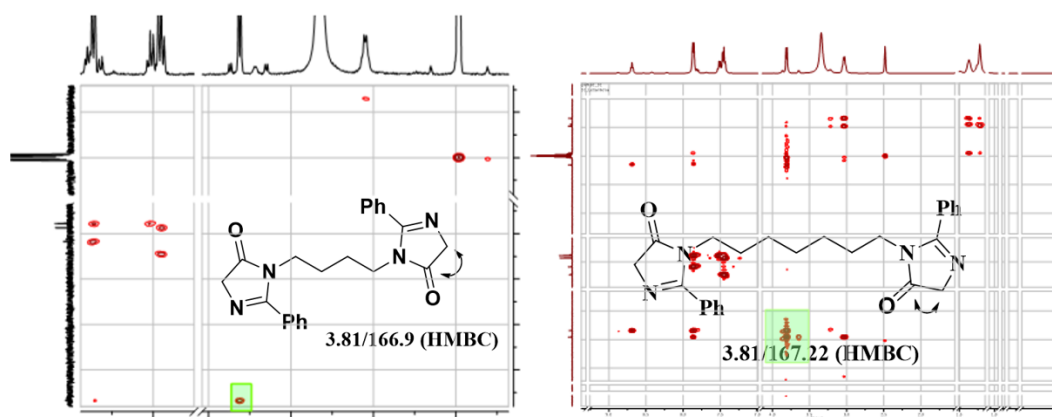


Рисунок 20. ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC спектры 3,3'-(бутан-1,4-диил)бисимидазола **14c** и 3,3'-(гептан-1,7-диил)бисимидазола **14e**, (растворитель ДМСО- d_6). Ключевые корреляции отмечены цветом

Вероятная схема образования бисимидазолонов **14a-e** включает первичное образование бис-амидов, которые были выделены индивидуально и охарактеризованы, с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией и образованием имидазолонового цикла (Схема 11).

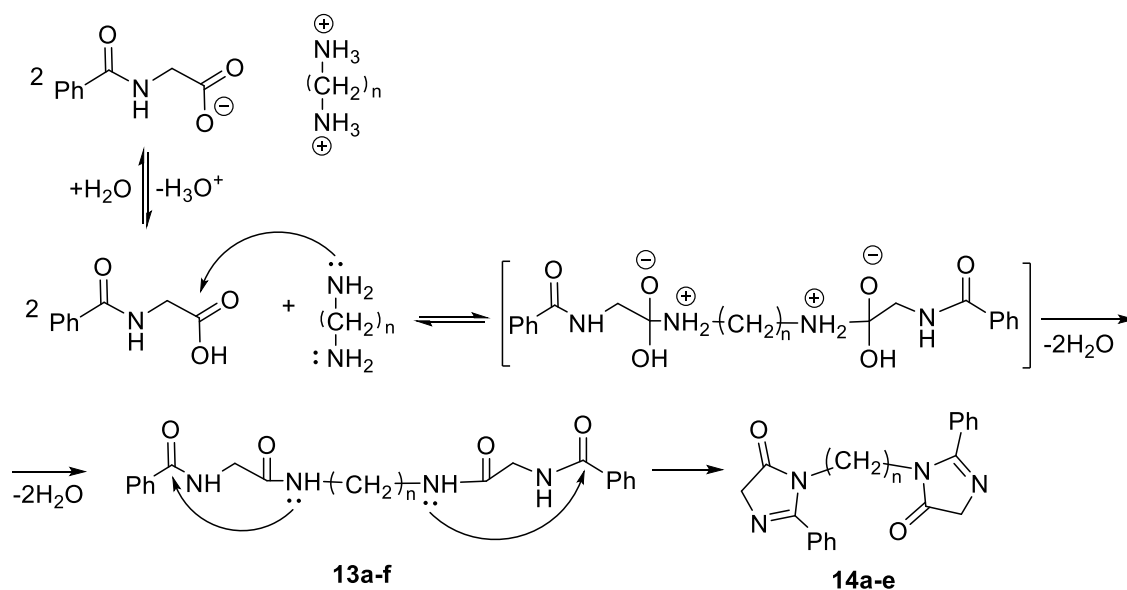


Схема 11

Таким образом, при исследовании взаимодействия гипшуровой кислоты с терминальными диаминами **9a-f** и ароматическими бинуклеофилами **11a-c** было установлено, что даже в жёстких условиях термической и микроволновой активации не удаётся выделить би- и трициклические продукты конденсации, которые характерны для 4-арилзамещённых 4-оксобутановых кислот и их

циклических эфиров, фуран-2(3*H*)-онов, в аналогичных условиях, что объясняется супрамолекулярной структурой гиппуратов **10a-f** за счёт большого количества межмолекулярных водородных связей, которые обеспечивают термическую и химическую стабильность этих солей. В то же время, кристаллические структуры гиппуратов можно рассматривать как предорганизованные системы, которые при соответствующем способе активации и в присутствии каталитических количеств акцептора протонов способны претерпевать дальнейшую конденсацию с образованием бис-структур как линейного, так и циклического строения.

Проведенные исследования позволяют предположить, что для гидразонов оксазолон, в которых отсутствует подобная сеть прочных водородных связей, взаимодействие с диаминами будет происходить по другому пути.

2.3 Взаимодействие гидразонов оксазол-5(4*H*)-она с терминальными диаминами. Синтез арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов

Исследование взаимодействия гиппуровой кислоты с диаминами различного строения позволило успешно провести реакции нуклеофильного присоединения 1,п-терминальных диаминов **9a-d** к арилгидразонам оксазол-5(4*H*)-она (**5a-g**), в результате которых были получены следующие продукты: 2-(2-арилгидразинилиден)-7а-фенилгидро-3*H*-имидазо[1,2-*a*]имидазол-3-оны (**15a-f**), 2-(2-арилгидразинилиден)-8а-фенилгексагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны (**16a-f**), 2-(2-арилгидразинилиден)-10а-фенилоктагидроимидазо[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-3(2*H*)-оны (**17a, c-f**) и арилгидразинилиден-9а-фенилоктагидро-3*H*-имидазо[1,2-*a*][1,3]дiazепин-3-оны (**18c,g**) (Схема 12) [126]. Реакции проводили в среде сухого толуола при перемешивании как при комнатной температуре, так и при кипячении с азеотропной отгонкой воды.

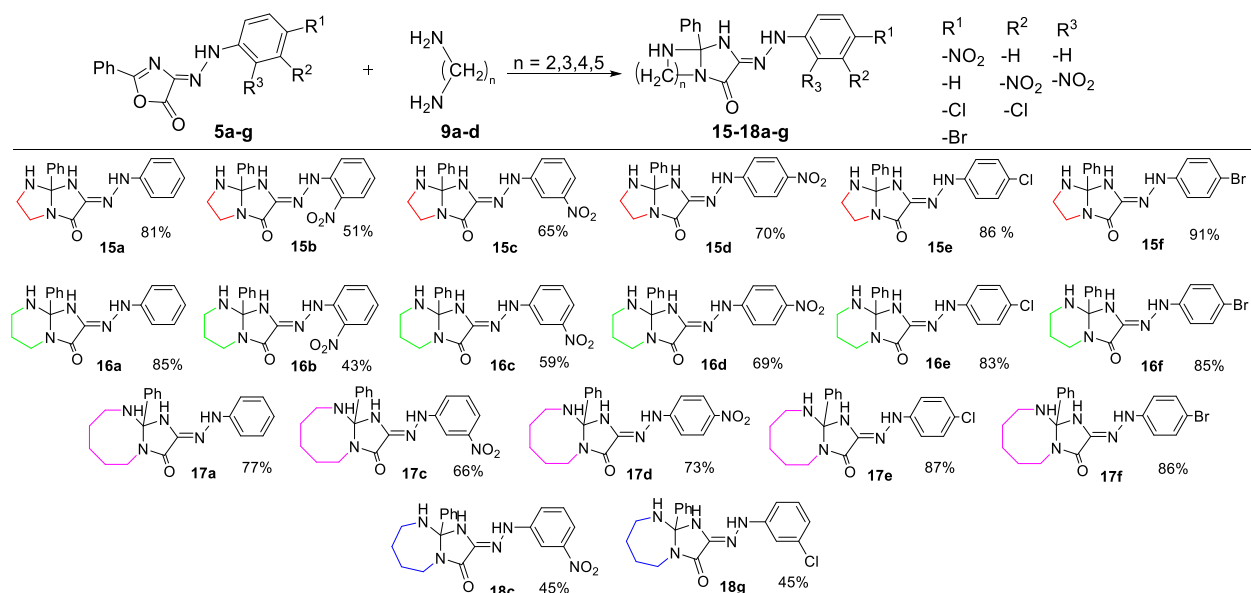


Схема 12

Условия протекания реакции гидразонов оксазолонa **5** с терминальными 1,n-диаминaми **9** определялись строением используемого диаминa. Так, в случае 1,2-этилендиаминa **9a** образование целевых продуктов наблюдалось только при кипячении в условиях азеотропной отгонки воды, тогда как при использовании 1,3-диаминопропанa **9b**, реакция протекала уже при комнатной температуре. Для 1,4-диаминобутанa **9c** также потребовалось кипячение с удалением воды, а 1,5-диаминопентан **9d** вступал в реакцию при кипячении, но без необходимости азеотропной отгонки. Наблюдаемые различия, вероятно, обусловлены характером протекания ключевой стадии внутримолекулярной циклизации. Конформационная подвижность образующихся интермедиатов, степень их предорганизации и геометрическая близость для замыкания соответствующего цикла обуславливают необходимость более жёстких или, напротив, более мягких условий проведения реакции.

Образование арилгидразонов диазабиклоалканонa **15-18** характеризовалось появлением в спектре ЯМР ¹H сигналов протонов CH₂-групп в диапазонах 1.80-2.20 м.д. и 3.30-3.67 м.д, а также четвертичного атома углерода (158.2 м.д.) в спектре ЯМР ¹³C. Этот сигнал проявлялся в слабом поле из-за наличия связанных с ним электроотрицательных атомов азота.

При исследовании конденсированных арилгидразонов имидазоимидазолонов **15a-f**, имидазопиримидинонов **16a-f**, имидазодиазоцинонов **17a, c-f** и имидазодиазепинонов **18c,g** методом двумерной ЯМР-спектроскопии (НМВС, COSY) во всех сериях были выявлены однотипные корреляции, подтверждающие образование целевых бициклических гидразонов. Для всех исследованных соединений в спектрах НМВС наблюдаются характерные кросс-пики протонов новообразованного алицикла с четвертичным атомом углерода азинового фрагмента (3.29-3.65/158.2-158.9 м.д.), а также с карбонильным атомом углерода (2.48-3.43/164.9-169.9 м.д.) (Рисунок 21).

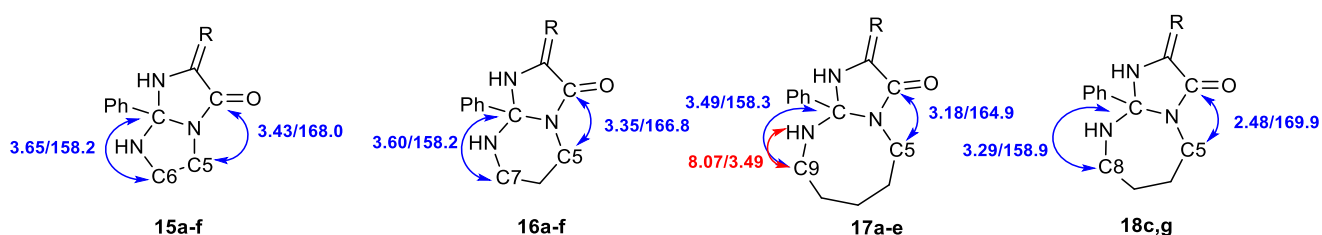


Рисунок 21. Ключевые корреляции ЯМР НМВС (синий) и COSY (красный) для арилгидразонов диазабициклоалканов **15-18**

Сохранение данного набора НМВС-корреляций при последовательном увеличении размера алициклического фрагмента свидетельствует о едином типе пространственной организации и подтверждает сохранение общего структурного характера во всех изученных гетероциклических системах.

Примечательно, что в двумерных спектрах COSY этих соединений присутствовали кросс-пики при 8.07/3.49 м.д., что можно соотнести с атомами водорода NH-группы алицикла и атомами водорода при соседнем углероде C9, что также согласуется с представленной структурой продуктов.

Предполагаемая схема взаимодействия арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-онов **5a-g** с 1,*n*-терминальными диаминами **9a-d** включает начальную нуклеофильную атаку аминогруппы диамина на электрофильный атом углерода карбонильной группы, что приводит к раскрытию оксазолонового кольца и образованию ациклического интермедиата *N*-{2-[(аминоалкил)амино]-2-оксо-1-(2-арилгидразиниден)этил}бензамида (**I**), который содержит два неэквивалентных

нуклеофильных центра, что обуславливает возможность реализации альтернативных направлений дальнейшей трансформации (Схема 13).

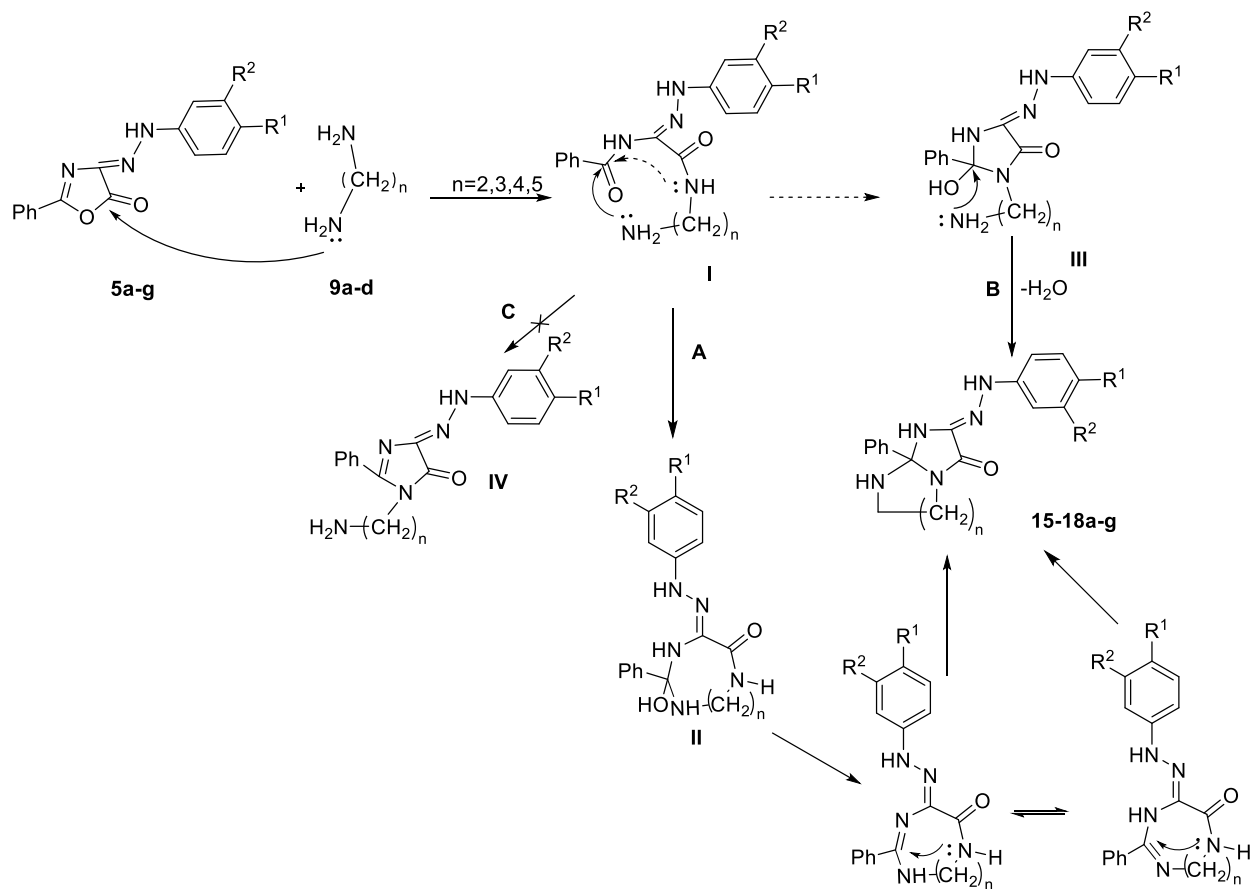


Схема 13

По пути **A** свободная первичная аминогруппа осуществляет внутримолекулярную нуклеофильную атаку на карбонильный атом углерода бензамидного фрагмента с образованием промежуточного соединения **II**, после чего происходит трансаннулярное замыкание цикла с формированием бициклической системы, соответствующей целевым гидразонам **15-18a-g**.

Альтернативно, по пути **B**, на первой стадии внутримолекулярного взаимодействия участвует атом азота амидной группы аминокетилидамидного фрагмента, который атакует тот же карбонил с образованием имидазолидинонового интермедиата **III**. На последующей стадии свободная первичная аминогруппа вовлекается в циклизацию с участием четвертичного атома углерода, что также приводит к формированию целевых бициклических продуктов **15-18a-g**.

Теоретически возможный путь С, предполагающий нуклеофильную атаку амидной NH-группы в интермедиате **I** с последующей дегидратацией и образованием производного имидазол-4-она (**IV**), в изученных условиях не реализуется. Это подтверждается данными ЯМР-спектроскопии: в спектрах ^{13}C целевых соединений наблюдается сигнал четвертичного атома углерода, отсутствующий в структурах промежуточных соединений **I-III** и характерный именно для сформированной бициклической системы.

Учитывая возможное применение полученных гидразонов и тот факт, что бактерии посредством своих метаболических процессов могут вызывать ощелачивание сред, становится целесообразным изучение характеристик получаемых арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов **15-18a-g** в условиях возрастающего значения pH.

При повышении pH среды происходит депротонирование диазофрагмента, вследствие чего арилгидразоны имидазодиазобициклоалканонов **15-18a-g** в растворе могут существовать в виде набора таутомерных и резонансно-сопряжённых форм. В растворе устанавливается равновесие между нейтральной молекулярной и депротонированной анионной формами, для которой характерна делокализация отрицательного заряда по сопряжённой π -системе (Схема 14).

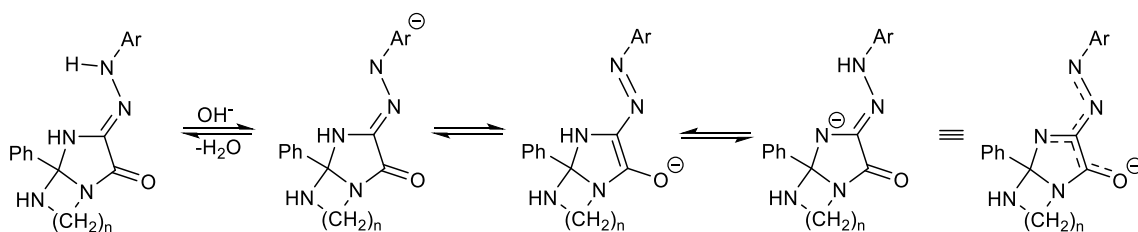


Схема 14

Нейтральная молекулярная форма полученных продуктов **15-18a-g** в растворе характеризуется полосами перехода $n \rightarrow \pi^*$ в диапазоне 350-410 нм. При этом природа арильного заместителя существенно не влияет на характеристики данных переходов.

С увеличением рН наблюдаются bathochromные сдвиги полос в область 460-520 нм, что указывает на удлинение делокализованной цепи сопряжения (Рисунок 22).

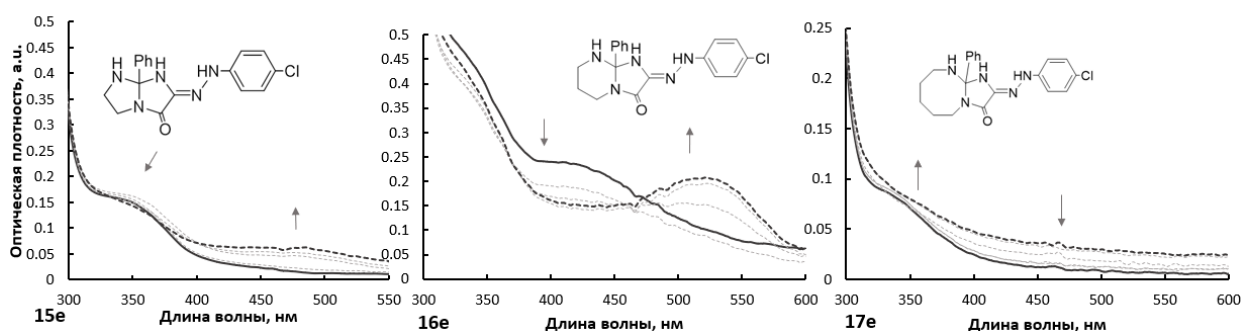


Рисунок 22. УФ-спектры соединений **15e**, **16e**, **17e**.

Сравнение полученных спектров поглощения со спектрами исходных соединений **5a-g** выявляет аналогичные переходы, подтверждающие гидразонную природу продуктов.

В отличие от исходных гидразонов оксазол-5-(4*H*)-она, электронные спектры продуктов **15-18a-g** не демонстрируют чётко выраженных изобестиических точек. Переходы между формами выражены слабее, а коэффициенты экстинкции относительно невелики ($\epsilon \approx 370-6500$). Такие изменения в УФ-спектрах обусловлены сокращением цепи сопряжения в результате модификации. Кроме того, введение алифатического фрагмента нарушает планарность молекулы, уменьшая область делокализации, что может влиять на визуальное определение процесса депротонирования.

В результате показано, что арилгидразоны оксазол-5(4*H*)-она **5a-g** успешно вступают в реакции с 1,п-терминальными диаминами с образованием конденсированных бициклических продуктов **15-18a-g**. В отличие от гиппуровой кислоты, взаимодействие которой с диаминами ограничивается образованием солей вследствие развитой сети водородных связей, в данном случае реакция протекает с образованием новых гетероциклических структур.

2.4 Взаимодействие гидразонов оксазол-5(4*H*)-она с ароматическими бинуклеофилами. Синтез 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов

При взаимодействии арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она с ароматическими бинуклеофилами: 2-аминофенолом **11b** и 2-амино-4-метилфенолом **11c** вопреки ожидаемым арилгидразонам трициклического строения были получены продукты перегруппировки Соди – 1-арил-*N*-(2-гидроксиарил)-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамиды **19a-f**. Реакцию проводили при кипячении в течение 3-5 часов исходных реагентов с азеотропной отгонкой воды в *n*-бутаноле с добавлением 1 мл ледяной уксусной кислоты для первоначального раскрытия оксазолонового цикла (Схема 15).

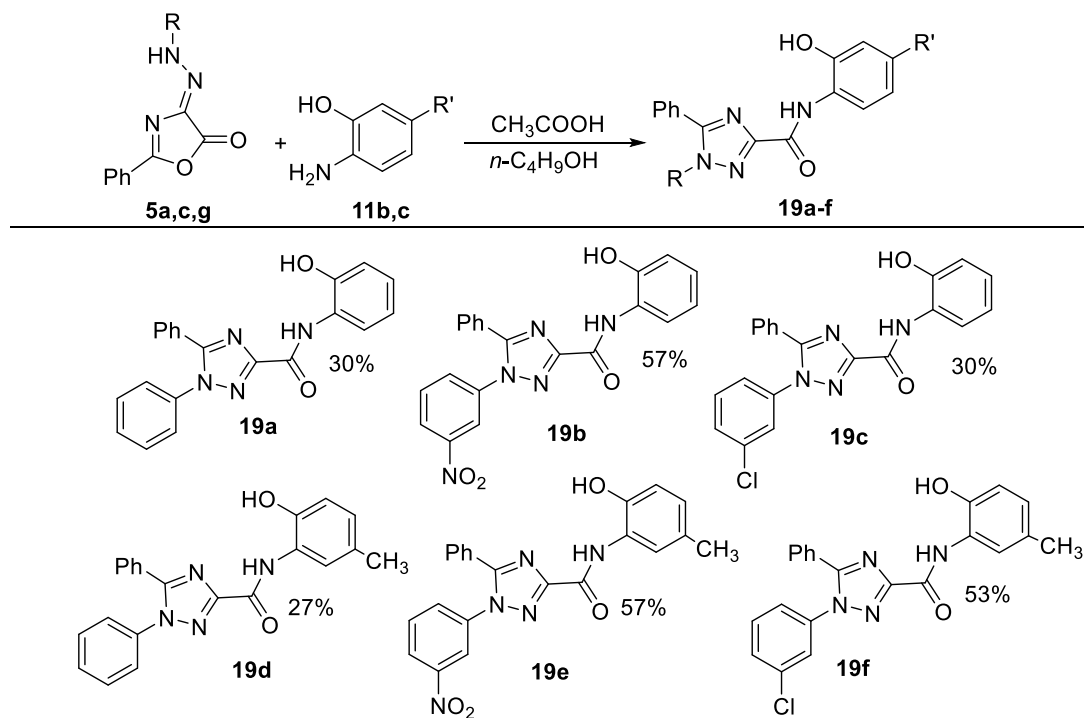


Схема 15

Для подтверждения строения синтезированных 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов **19a-f** были использованы методы ИК- и ЯМР-спектроскопия. В ИК-спектрах соединений наблюдались характерные полосы валентных колебаний гидроксильной и амидной NH-групп в диапазоне 3200-3350 cm^{-1} . Наличие амидного фрагмента подтверждается полосой валентных колебаний карбонильной группы (Амид I) в области 1681 cm^{-1} и при 1595 cm^{-1} , соответствующей колебаниям фрагмента -N-C=O (Амид II).

В спектрах ЯМР ^1H всех соединений присутствуют синглеты протонов NH- и OH-групп в слабом поле. Сигналы амидного NH-протона наблюдаются в области 9.63-10.29 м.д., тогда как синглет OH-группы располагается в диапазоне 9.29-10.11 м.д. Для 3-нитрозамещённых производных **19b** и **19e** сигналы NH- и OH-групп смещены в более слабое поле вследствие электроноакцепторного влияния нитрогруппы. Для соединений **19d-f**, содержащих метильный заместитель в анилиновом фрагменте, дополнительно присутствуют синглеты метильной группы при 2.23-2.31 м.д.

Спектры ЯМР ^{13}C исследованных соединений также подтверждают образование триазольного цикла и наличие амидного фрагмента. Сигналы атомов углерода карбонильной группы и сопряжённых атомов $\text{C}=\text{N}$ триазольного кольца располагаются в слабополюной области 155-157 м.д. В спектрах соединений **19d-f** присутствуют сигналы атомов углерода метильной группы около 21 м.д. Остальные сигналы ароматических атомов углерода располагаются в характерном диапазоне 115-139 м.д., хорошо согласуясь с предложенными структурами синтезированных продуктов перегруппировки Соди.

Для 1-(3-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксифенил)-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (**19c**) был выращен монокристалл путём медленного охлаждения горячего ацетонитрильного раствора, и получены данные РСА (Рисунок 23).

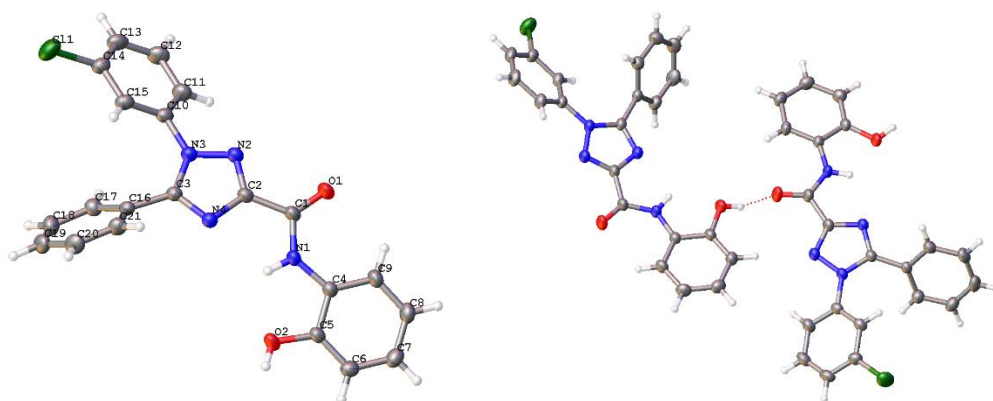


Рисунок 23. Кристаллическая структура молекулы 1-(3-хлорфенил)-*N*-(2-гидроксифенил)-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (**19c**). Тепловые эллипсоиды с вероятностью 30%.

Соединение **19c** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/n$. Триазольный цикл является практически плоским (RMSD = 0.002 Å). Длины связей в гетероциклическом фрагменте (N4–C3 1.322(2) Å, C3–N3 1.365(2) Å, N2–N3 1.363(2) Å, C2–N2 1.321(2) Å, C2–N4 1.359(2) Å) выровнены, что свидетельствует о делокализации электронной плотности и сопряжении внутри триазольной системы. Малые значения торсионных углов в цикле также подтверждают его высокую степень планарности.

3-Хлорфенильный заместитель повернут относительно триазольного цикла на угол 31.52(7)°, тогда как фенильное кольцо в положении 5 развернуто на 50.10(8)°. При этом два ароматических кольца ориентированы друг относительно друга под углом 53.23(7)°. 2-Гидроксифенильное кольцо отклонено от плоскости триазольного фрагмента на 18.84(7)°, а с плоскостями фенильного и 3-хлорфенильного заместителя образует углы 68.19(7)° и 42.76(7)° соответственно. Такая конформация приводит к уменьшению эффективности межмолекулярных π - π -взаимодействий в кристалле. Амидный фрагмент также близок к плоскому строению. Плоскость амидной группы образует с триазольным кольцом угол 12.18(11)°, а 2-гидроксифенильное кольцо повернуто относительно амидного фрагмента лишь на 6.66(11)°. Укороченная длина связи C1–N1 (1.343(2) Å) указывает на частичную делокализацию неподелённой пары электронов атома азота амидной группы вследствие сопряжения с карбониллом, типичную для связей амидной группы.

В кристаллической структуре реализуется межмолекулярная водородная связь O2–H2 $\cdots$ O1 с расстоянием O $\cdots$ O 2.6132(19) Å и углом O–H $\cdots$ O 157(2)°, формирующая слоистую упаковку молекул. Соседние молекулы ориентированы антипараллельно по типу «голова–голова» относительно фенильных фрагментов (Рисунок 24).

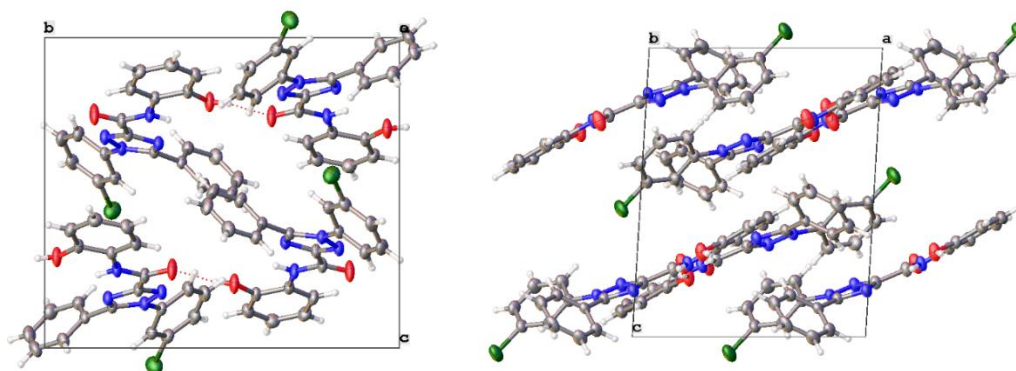


Рисунок 24. Кристаллическая упаковка соединения **19c**

Энергия водородных связей была оценена нами с использованием модифицированного квантовохимического подхода, применяемого ранее для сходных по архитектуре близких контактов [127], и заключающегося в моделировании мономера и олигомера – фрагмента упаковки кристалла **19c**, – и вычислении выигрыша энергии при образовании олигомера. Для оценки энергии водородной связи в кристалле замещённого триазола **19c** нами использован тримерный фрагмент упаковки, поскольку димерная модель не обеспечивала сохранения экспериментально наблюдаемой геометрии межмолекулярных контактов и взаимного расположение отдельных молекул. Включение третьей молекулы позволило более адекватно воспроизвести локальное кристаллохимическое окружение и учесть кооперативный характер супрамолекулярного мотива (Рисунок 25).

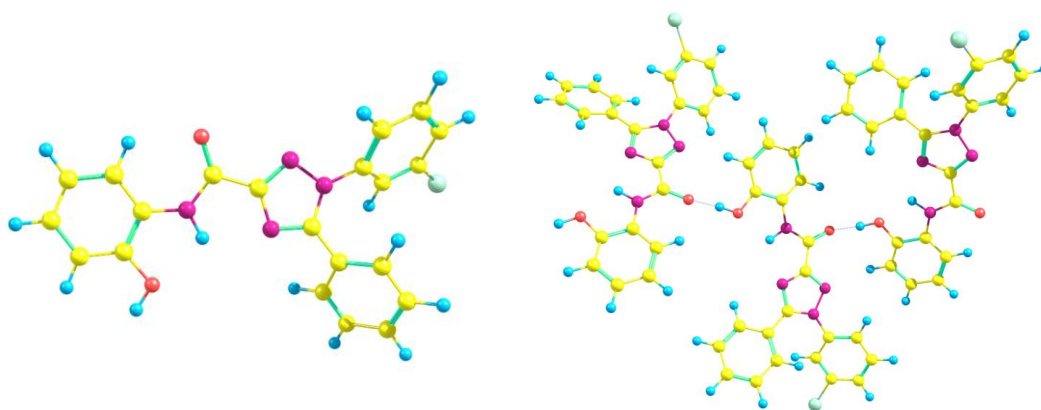


Рисунок 25. Модели мономера и тримера соединения **19c**

Энергия водородной связи оценивалась как половина разницы между энергией тримера и утроенной энергией мономера:

$$E_{\text{водородной связи}} = \frac{(E_{\text{тримера}} - 3 \times E_{\text{мономера}})}{2}$$

При одинаковом использованном базисном наборе функций 6-311++G(*d,p*) рассчитанные значения энергии стабилизации тримерного ассоциата существенно зависят от выбора DFT-функционала и составляют 11.21, 12.82, 18.78 и 27.49 ккал/моль для B3LYP, MPWB95, M06-2X и wB97XD соответственно. При этом результаты B3LYP и MPWB95, по-видимому, соответствуют нижней оценке энергии межмолекулярного взаимодействия, M06-2X даёт более полное описание стабилизации локального ассоциата, тогда как wB97XD, вероятно, переоценивает суммарный вклад нековалентных взаимодействий.

В целом наиболее обоснованной представляется оценка энергии стабилизации локального супрамолекулярного мотива в диапазоне 11-19 ккал/моль в пересчёте на одну водородную связь, что говорит о весьма высокой её прочности и, по-видимому, решающему вкладу в стабилизацию кристалла **19c**.

Несмотря на наличие нескольких ароматических систем, π - π -стекинговые взаимодействия в кристалле отсутствуют, что обусловлено неблагоприятной для их формирования конформацией молекулы и значительным взаимным разворотом ароматических колец.

В целом взаимодействие арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-онов с *o*-аминофенолами в исследованных условиях приводило к образованию соответствующих 1,2,4-триазол-3-карбоксамидов. Следует отметить, что данная закономерность не распространяется на все исследованные гидразоны. Так, при взаимодействии 2-фенил-4-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)оксазол-5(4*H*)-она **5b** с 2-аминофенолом **11b** и 2-амино-4-метилфенолом **11c** в аналогичных условиях целевой триазол выделить не удалось. После 1 часа кипячения в растворе образовывался кристаллический нерастворимый в *n*-бутаноле ярко-жёлтый осадок, который по данным ЯМР и ИК-спектроскопии соответствовал *N*-(2-((2-гидроксифенил)амино)-1-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-2-оксоэтил)бензамидам **20a,b** (Схема 16).

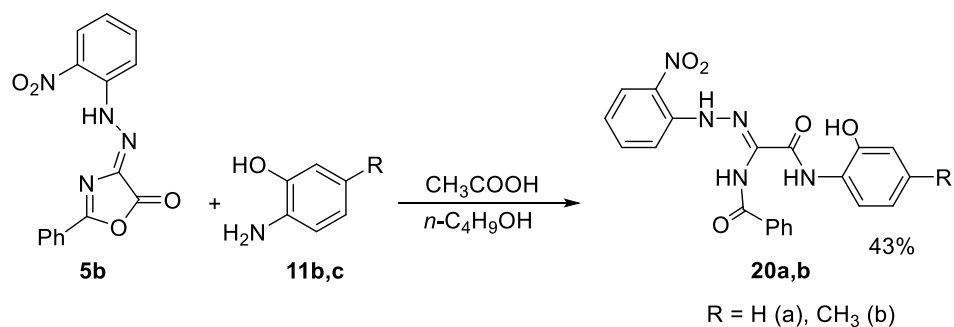


Схема 16

В ИК-спектрах обоих соединений в области 3270-3370 см⁻¹ наблюдаются валентные колебания гидроксильной и аминогрупп. Полосы поглощения при 1650-1654 и 1537-1542 см⁻¹ соответствуют колебаниям амидных фрагментов («амид I» и «амид II», соответственно). Наличие гидразонной группы подтверждается сигналом связи C=N при 1610-1612 см⁻¹. Антисимметричные и симметричные колебания нитрогруппы регистрируются при 1489-1495 и 1325-1329 см⁻¹, соответственно.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **20a,b** наблюдаются три сигнала протонов NH-групп и один сигнал фенольного гидроксила, что хорошо согласуется с предполагаемым строением ациклических интермедиатов (Рисунок 26).

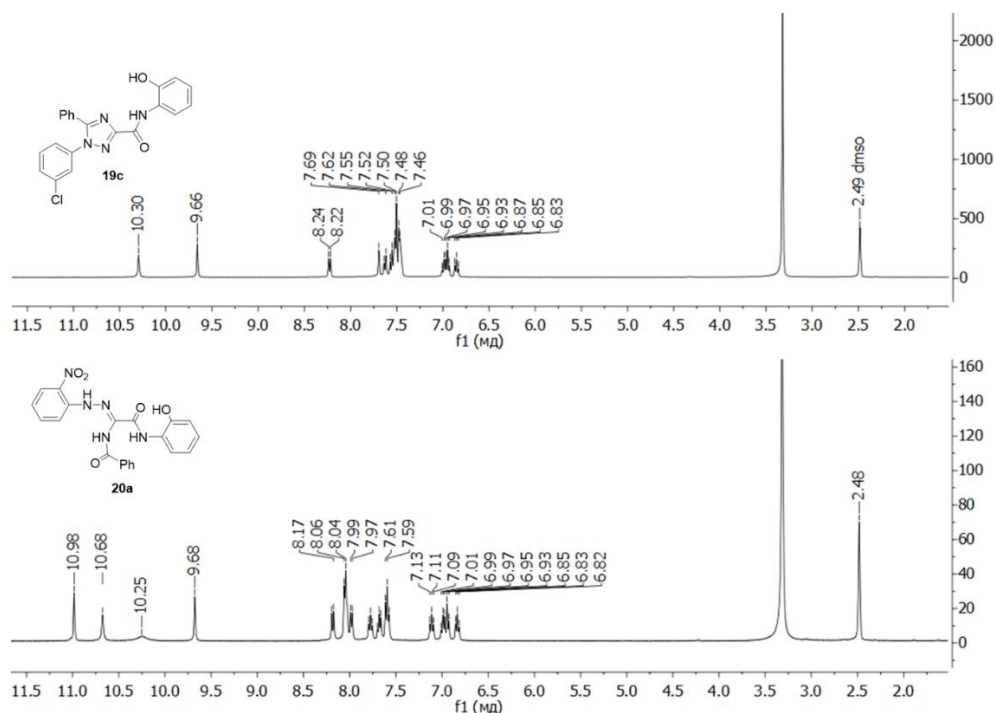


Рисунок 26. ЯМР ¹H спектр соединения **19c** (сверху) и **20a** (снизу), записанные в DMSO-*d*₆

Наиболее слабополюный синглет при 10.98-11.00 м.д. соответствует протону гидразонного фрагмента (NH–N), тогда как сигналы при 10.67-10.68 и 9.64-9.68 м.д. – протонам амидных NH-групп. Протон OH-группы наблюдается в области 9.99-10.26 м.д. Наличие сразу трёх NH-протонов принципиально отличает соединения **20a,b** от соответствующих триазолов **19a-f**, в которых вследствие циклизации сохраняется только один амидный NH-протон.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **20a,b** сигналы карбонильного атома углерода амидных фрагментов наблюдаются при 166.2-166.3 м.д., а для группы C=N при 158.6-158.7 м.д.

Совокупность полученных спектральных данных подтверждает сохранение ациклической гидразонной структуры и отсутствие циклизации в 1,2,4-триазольную систему.

В отличие от 3-нитро- и 3-хлорзамещённых производных, для которых в аналогичных условиях были получены соответствующие триазол-3-карбоксамиды, в случае 2-нитрофенилгидразенилоксазолона **5b** реакция останавливается на стадии образования ациклических интермедиатов **20a,b**, которые оказались достаточно устойчивыми для выделения в индивидуальном состоянии. Вероятно, такое поведение обусловлено особенностями строения 2-нитрофенильного фрагмента. Ранее методом РСА для исходного гидразона **5b** было установлено наличие внутримолекулярной водородной связи между протоном гидразонной группы и атомом кислорода нитрогруппы, находящейся в *орто*-положении. Можно предположить, что подобное взаимодействие сохраняется и в ациклических интермедиатах **20a,b**, способствуя их дополнительной стабилизации. Кроме того, участие гидразонного NH-протона во внутримолекулярном водородном связывании должно приводить к снижению нуклеофильности соответствующего атома азота, что препятствует последующей внутримолекулярной циклизации и способствует накоплению продуктов раскрытия оксазолонового цикла.

Вместе с тем выделение соединений **20a,b** представляет значительный интерес с точки зрения обоснования механизма образования триазольных

производных. Поскольку строение данных соединений соответствует продуктам нуклеофильного раскрытия оксазолонового цикла, их выделение в индивидуальном состоянии и подтверждение строения спектральными методами позволяет предположить, что синтез триазол-3-карбоксамидов **19a-f** протекает через образование аналогичных ациклических интермедиатов **20** (Схема 17). Вероятно, в случае большинства исследованных гидразонов такие промежуточные продукты не накапливаются в реакционной среде, что подтверждается данными ТСХ по отсутствию дополнительных пятен продуктов, и быстро подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 1,2,4-триазольного цикла.

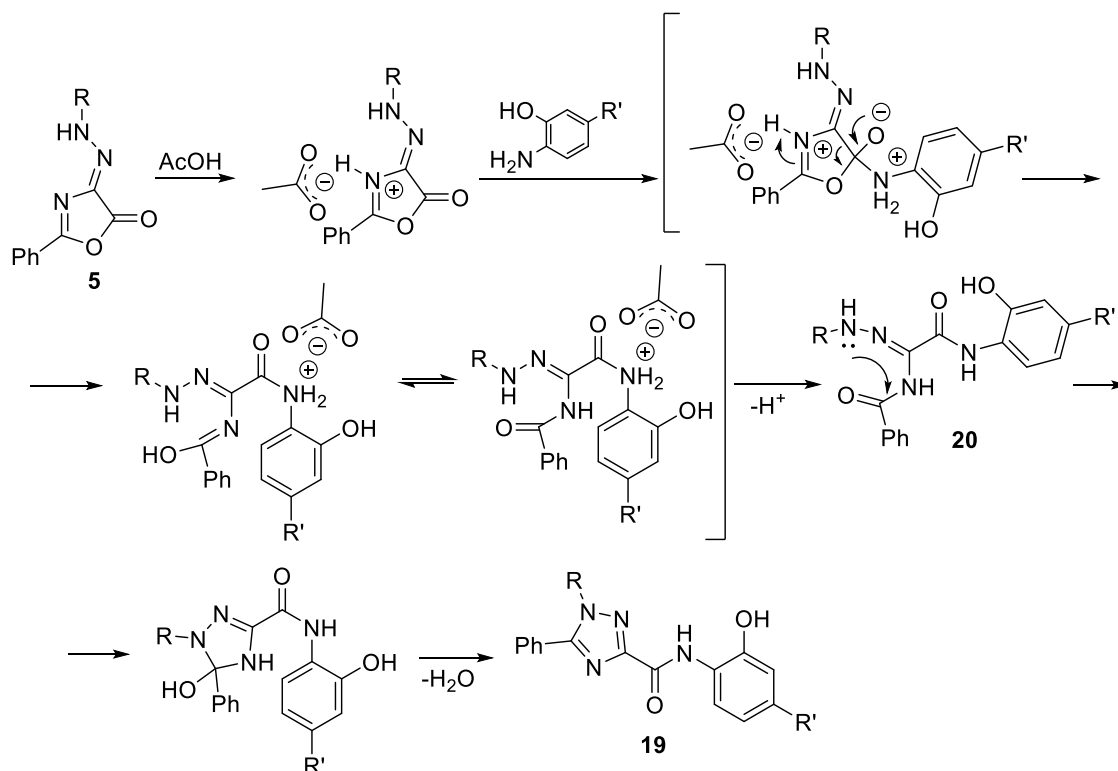


Схема 17

На основании полученных результатов можно предположить, что образование триазол-3-карбоксамидов начинается с нуклеофильной атаки аминогруппы *o*-аминофенола по электрофильному карбонильному атому углерода оксазолонового цикла. Данная стадия дополнительно облегчается присутствием в реакционной среде ледяной уксусной кислоты, способной протонировать по атому азота оксазолоновый цикл и тем самым активировать

карбонильную группу оксазолонa, повышая её электрофильность и способствуя нуклеофильному раскрытию цикла. Подобный эффект ранее был описан для кислотно-катализируемого раскрытия азолактонов различными нуклеофилами под действием камфорсульфокислоты [128]. В результате образуется ациклический интермедиат типа **20**. Последующая внутримолекулярная атака гидразонного атома азота по стерически более благоприятно расположенному бензамидному карбонильному атому углерода приводит к циклизации с формированием 1,2,4-триазольного ядра и образованию конечных продуктов **19**.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Растущая устойчивость бактериальных штаммов к существующим антибиотикам представляет собой серьезную глобальную проблему для здравоохранения. Эта проблема возникает в первую очередь из-за чрезмерного использования антибиотиков [129] и быстрого накопления генетических мутаций у патогенных микроорганизмов [130]. В связи с этим поиск новых молекул с антибактериальными свойствами, особенно способных преодолевать или снижать резистентность, остается важнейшей областью фармацевтических исследований.

В настоящее время для дизайна молекул с повышенной бактерицидной эффективностью используют такой подход, как структурная модификация известных лекарств, включение в структуру молекул углеродных цепей различной длины [131] и функциональных групп для повышения липофильности [132] и биологической активности. Параллельно с этим, значительные усилия были сосредоточены на разработке соединений, снижающих минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) существующих антибиотиков [133].

Одним из перспективных направлений в этом контексте является использование гетероциклических скаффолдов, которые составляют основу многих биологически активных молекул. В частности, пятичленные гетероциклы демонстрируют широкий спектр различной активности (противовирусная [134, 135, 136, 137], антибактериальная [138, 139, 140, 141, 142], антикоагулянтная [143, 144, 145], цитотоксическая [146, 147, 148] и др.). Среди них оксазол-5(4*H*)-он привлек особое внимание благодаря присущим ему антибактериальным свойствам и богатым возможностям для химической модификации [149, 150, 151].

3.1 Скрининг антибактериальной активности арилгидразонов имидазодиазабициклоалканонов 15-17 *in vitro*

Нами были проведены исследования антибактериальной активности арилгидразонов имидазодиазабициклоалканонов 15-17 в отношении

представительной панели как грамположительных *Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus subtilis* 26D, *Bacillus cereus* 8035 и *Micrococcus luteus* B-109, так и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas aeruginosa* V-31, *Pseudomonas fluorescens* T283 и *Pseudomonas putida* TSh-18 по методологии, успешно применённой для оценки активности продуктов конденсации 4-оксо-4-арилбутановых кислот с *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами [152]. Полученные результаты диаметров зон ингибирования исследованных соединений наряду с препаратами сравнения, являющихся широко применяемыми в медицинской практике антибиотиками различной химической природы, представлены в таблице 5 и на рисунке 27.

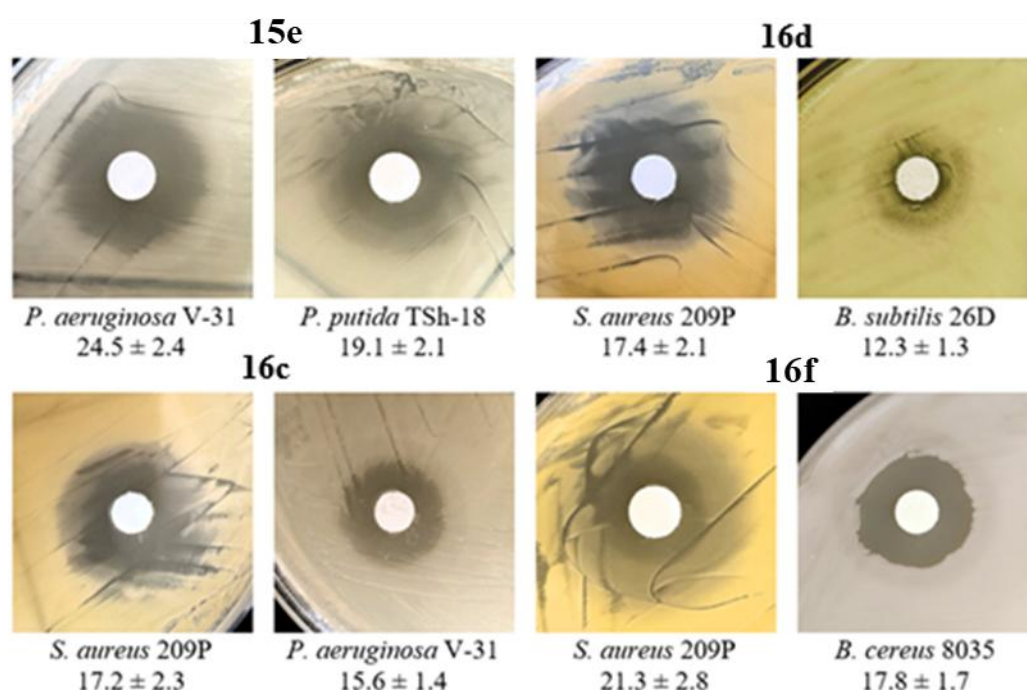
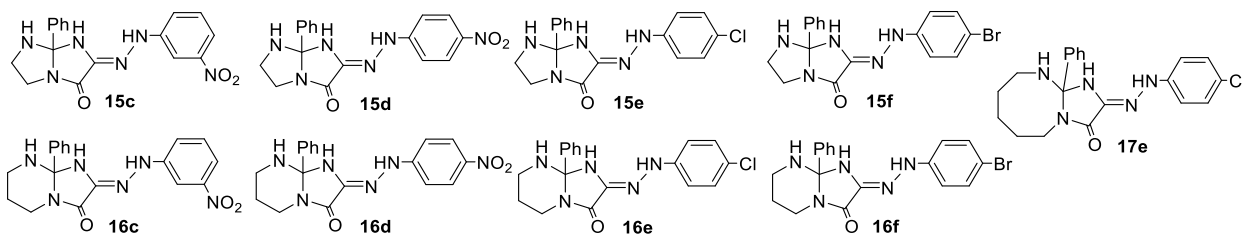


Рисунок 27. Фотографии зон ингибирования, отражающие антимикробную активность соединений **15f** и **16с-е** против грамположительных и грамотрицательных бактерий ($\alpha = 0,95$).

Таблица 5. Диаметры зон ингибирования (мм) соединений (**15-17**) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий



Соед.	<i>S. aureus</i> 209P	<i>M. luteus</i> B-109	<i>B. subtilis</i> 26D	<i>B. cereus</i> 8035	<i>E. coli</i> K-12	<i>P. aeruginosa</i> V-31	<i>P. fluorescens</i> T283	<i>P. putida</i> TSh-18
15c	9.4±1.5	—	—	—	14.3±1.1	15.4±1.4	15.2±1.8	14.8±2.1
16c	17.2±2.3	—	—	—	14.4±1.0	15.6±1.4	14.9±2.0	15.2±1.9
15d	17.4±2.1	—	16.4±1.5	—	13.1±1.2	—	—	—
16d	17.7±2.1	—	12.3±1.3	—	13.3±1.3	—	—	—
15e	—	—	—	—	—	24.5±2.4	18.7±1.8	19.1±2.1
16e	—	—	—	—	—	22.2±2.1	17.5±1.5	18.4±2.0
17e	—	—	—	—	—	19.5±1.9	17.1±2.1	18.1±1.7
15f	19.4±3.1	—	16.9±1.8	16.5±2.2	—	—	—	—
16f	21.3±2.8	—	16.2±1.5	17.8±1.7	—	—	—	—
Amp	36.8±2.5	—	13.2±0.5	—	20.8±1.5	—	10.2±1.1	—
Kan	18.6±1.0	20.3±1.1	27.0±2.1	20.4±1.7	27.7±0.9	18.5±0.8	—	10.7±0.5
Tet	25.7±1.3	20.6±2.4	21.4±1.8	16.5±1.2	18.5±0.9	15.1±1.5	30.8±2.8	10.0±1.2
Str	25.1±2.0	21.1±1.7	19.1±1.5	22.5±2.1	—	16.0±1.7	16.4±1.1	18.8±1.5

Amp – ампициллин, Kan – канамицин, Tet – тетрациклин, Str – стрептомицин

Соединения **15a**, **16a**, **17a,c,d,f** не проявили антибактериальной активности в отношении исследованных штаммов бактерий.

Большинство активных соединений характеризовались умеренным ингибирующим действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий с диаметрами зон ингибирования 12-16 мм. Так, соединения **15d** и **16d** проявляли активность в отношении *E. coli* K-12, *S. aureus* 209P и *B. subtilis* 26D, сопоставимую для отдельных штаммов с действием канамицина и ампициллина. Наиболее активным оказалось соединение **16c**, ингибирующее рост *S. aureus* 209P с диаметром зоны ингибирования $17,2 \pm 2,3$ мм, что сопоставимо с действием канамицина. Соединения **15c** и **16c** также проявляли активность в отношении грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa* V-31, *P. fluorescens* T283, *P. putida* TSH-18 и *E. coli* K-12, формируя зоны ингибирования 14-16 мм. Соединения **15e** и **16e** проявляли селективную активность в

отношении грамположительных бактерий. Для штамма *S. aureus* 209P диаметры зон ингибирования составили $19,4 \pm 3,1$ и $21,3 \pm 2,8$ мм соответственно, а для бактерий рода *Bacillus* – 16-18 мм.

Наиболее выраженную активность в отношении бактерий рода *Pseudomonas* проявили соединения **15f**, **16f** и **17f**, причём эффективность возрастала в ряду **17f** → **16f** → **15f** с уменьшением размера конденсированного диазаалканового цикла. Максимальный эффект наблюдался для соединения **15f** против *P. aeruginosa* V-31, где диаметр зоны ингибирования достигал $24,5 \pm 2,4$ мм.

3.2 Оценка МИК и МБК для арилгидразонов имидазодиазициклоалканов 15-17

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) представляет собой наименьшую концентрацию (мкг/мл) антибиотика, либо другого соединения, которая *in vitro* подавляет рост бактерий [153]. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) представляет собой наименьшую концентрацию антибиотика или другого соединения, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99.9% клеток от исходного уровня в течение определённого периода времени [154]. Для определения МИК и МБК были выбраны соединения **15c-f**, **16c-f** и **17f** (Таблица 6).

Таблица 6. Значение МИК и МБК для соединений **15c-f**, **16c-f** и **17f** в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий

Соед.	МИК/МБК (мкг/мл)							
	<i>S. aureus</i> 209P	<i>M. luteus</i> B-109	<i>B. subtilis</i> 26D	<i>B. cereus</i> 8035	<i>E. coli</i> K-12	<i>P. aeruginosa</i> V-31	<i>P. fluorescens</i> T283	<i>P. putida</i> TSh-18
15c	500/–	–	–	–	500/–	500/–	250/500	500/–
16c	125/250	–	–	–	250/–	500/–	500/–	500/–
15d	125/500	–	125/500	–	500/–	–	–	–
16d	125/500	–	125/–	–	500/–	–	–	–
15e	62.5/250	–	250/500	250/500	–	–	–	–
16e	31.3/250	–	250/500	125/500	–	–	–	–
15f	–	–	–	–	–	31.3/62.5	62.5/250	31.3/250
16f	–	–	–	–	–	62.5/125	125/250	125/250
17f	–	–	–	–	–	62.5/500	125/500	250/500
Amp	2.5/5	–	5/10	–	2.5/10	–	5/10	–
Kan	5/15	5/10	2.5/5	5/10	5/15	2.5/10	–	2.5/10
Tet	2.5/10	5/15	5/15	5/15	2.5/10	2.5/15	5/10	2.5/15
Str	5/15	5/15	10/25	5/15	–	10/25	10/25	10/25

Amp – ампициллин, Kan – канамицин, Tet – тетрациклин, Str – стрептомицин

Большинство соединений проявляли умеренную антибактериальную активность со значениями МИК 125-500 мкг/мл, при этом бактерицидный эффект часто отсутствовал или наблюдался только при высоких концентрациях. Наиболее выраженную активность в отношении грамположительных бактерий проявило соединение **16e**, для которого значение МИК против *S. aureus* 209P составило 31,3 мкг/мл, а против *B. cereus* 8035 125 мкг/мл.

Среди соединений, активных в отношении грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*, наибольший эффект наблюдался для соединения **15f**. Для штамма *P. aeruginosa* V-31 значения MIC и MBC составили 31,3 и 62,5 мкг/мл соответственно, для *P. fluorescens* T283 62,5 и 250 мкг/мл, а для *P. putida* TSh-18 31,3 и 250 мкг/мл. При этом активность соединений возрастала с уменьшением размера конденсированного диазаалканового цикла в ряду **17f** → **16f** → **15f**, что согласуется с данными диско-диффузионного метода.

Таким образом, соединения **16e** и **15f** продемонстрировали наиболее перспективную антибактериальную активность, сопоставимую в отдельных случаях с действием известных антибиотиков, что делает их перспективными объектами для дальнейших исследований.

3.3 Комбинаторное действие выбранных соединений с антибиотиками

Следующим этапом работы стало исследование совместного действия соединений **15f** и **16e**, выбранных по результатам скрининга, с антибиотиками аналогичного спектра активности на бактериальные культуры (Таблица 7).

Таблица 7. Оценка комбинаторного действия препаратов **15f** и **16e** в сочетании с канамицином и тетрациклином в отношении тест-культур бактерий

Соед.	Канамицин			Тетрациклин		
	<i>P. aeruginosa</i> V-31	<i>P. putida</i> TSh-18	<i>S. aureus</i> 209P	<i>P. aeruginosa</i> V-31	<i>P. putida</i> TSh-18	<i>S. aureus</i> 209P
15f	ΣFIC = 2.7	ΣFIC = 2.3	–	ΣFIC = 2.8	ΣFIC = 3.1	–
16e	–	–	ΣFIC = 0.9	–	–	ΣFIC = 0.3

Одновременное применение соединения **15f** с канамицином и тетрациклином для *P. aeruginosa* V-31 и *P. putida* TSh-18 не приводило к усилению антимикробного эффекта ($\Sigma\text{FIC} = 2,3-3,1$).

В свою очередь соединение **16e** проявляло выраженный аддитивный эффект в отношении грамположительной бактерии *S. aureus* 209P при использовании с канамицином ($\Sigma\text{FIC} = 0,9$), а в комбинации с тетрациклином наблюдалось синергическое действие ($\Sigma\text{FIC} = 0,3$).

Таким образом, было показано, что введение заместителей (4-Cl, 4-Br) в ароматическое кольцо гидразинилиденового фрагмента способствовало появлению у новых синтезированных соединений антибактериальных свойств в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

3.4 Исследование параметров ADMET *in silico*

Одним из ключевых этапов разработки новых антибактериальных агентов является хемоинформатический анализ основных фармакокинетических параметров ADMET, позволяющий оценить абсорбцию, распределение, метаболизм, выведение и токсичность потенциальных лекарственных соединений [155]. Оценка параметров абсорбции включала анализ проницаемости через модель клеток Caco-2, тест PAMPA, желудочно-кишечную абсорбцию (HIA) и показатели пероральной биодоступности ($F_{20\%}$ и $F_{50\%}$) (Таблица 8).

Таблица 8. Оценочные значения параметров поглощения, полученных с помощью анализа ADMET

Соед.	Caco-2p, см/с	PAMPA	HIA	$F_{20\%}$	$F_{50\%}$	Соед.	Caco-2p, см/с	PAMPA	HIA	$F_{20\%}$	$F_{50\%}$
15a	-4.876	0.425	0.678	0.468	0.787	16e	-4.998	0.119	0.243	0.203	0.519
15c	-5.119	0.765	0.391	0.409	0.609	16f	-4.735	0.096	0.322	0.144	0.292
15d	-5.091	0.744	0.196	0.387	0.551	17a	-4.775	0.098	0.373	0.157	0.449
15e	-4.786	0.284	0.267	0.223	0.375	17c	-5.193	0.145	0.001	0.142	0.507
15f	-4.846	0.238	0.352	0.158	0.183	17d	-5.019	0.294	0.075	0.119	0.229
16a	-4.826	0.208	0.642	0.450	0.867	17e	-4.799	0.051	0.103	0.059	0.118
16c	-5.092	0.562	0.357	0.391	0.740	17f	-4.764	0.041	0.145	0.040	0.049
16d	-5.085	0.509	0.186	0.353	0.705						

Большинство исследованных соединений продемонстрировали высокую или умеренную проницаемость и удовлетворительную желудочно-кишечную абсорбцию. Наиболее благоприятные показатели были характерны для соединений **16e** и **17a,c-f**, которые сочетали высокую проницаемость и хорошую прогнозируемую биодоступность. Напротив, соединения **15a**, **16a** и **16c** характеризовались более низкой биодоступностью.

Параметры распределения оценивали по связыванию с белками плазмы крови (PPB), свободной фракции (Fu), объему распределения (VDss) и способности ингибировать транспортер MRP1, осуществляющий базолатеральный эффлюкс органических анионов и конъюгатов метаболитов из клеток в системный кровоток. (Таблица 9).

Таблица 9. Оценочные значения параметров распределения, полученных с помощью анализа ADMET

Соед.	PPB, %	Fu, %	VDss, L/kg	MRP1 ингибитор	Соед.	PPB, %	Fu, %	VDss, L/kg	MRP1 ингибитор
15a	76.49	23.59	0.526	0.002	16e	92.871	6.00	0.518	0.005
15c	80.82	9.52	0.519	0.186	16f	90.54	8.01	0.799	0.009
15d	75.04	21.98	0.642	0.516	17a	83.95	17.23	0.730	0.002
15e	89.95	7.91	0.468	0.003	17c	84.79	9.18	0.761	0.054
15f	88.97	9.45	0.775	0.005	17d	75.81	16.79	0.865	0.549
16a	83.71	16.84	0.574	0.004	17e	91.18	6.82	0.744	0.003
16c	85.94	8.93	0.503	0.286	17f	89.63	8.73	0.989	0.006
16d	77.506	20.14	0.581	0.669					

Для большинства соединений значения PPB находились в оптимальном диапазоне (<90%), за исключением **16e**, **16f** и **17e**. Наибольшие значения свободной фракции были отмечены для соединений **15a** (23,59%), **15d** (21,98%) и **16d** (20,14%), что может способствовать повышению их биологической активности. Большинство соединений также продемонстрировали низкую вероятность ингибирования транспортера MRP1, указывая на благоприятный профиль распределения и транспорта.

Метаболизм и выведение исследуемых соединений оценивали по их способности к взаимодействию с ферментами системы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19), стабильности в микросомах печени человека (HLM), периоду полувыведения ($T_{1/2}$) и плазменному клиренсу (CL_{plasma}).

Большинство соединений характеризовались высокой вероятностью ингибирования CYP1A2 ($>0,5$), что указывает на возможность лекарственных взаимодействий. Для ферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19 вероятность ингибирования в целом была низкой, за исключением отдельных соединений. Так, соединения **15c** (0.844 и 0.818) и **15f** (0.805 и 0.806) демонстрировали высокую вероятность ингибирования CYP2C9 и CYP2C19. Производные ряда **17** отличались наиболее благоприятным профилем взаимодействия с CYP2C9 и CYP2C19.

В основном исследованные соединения продемонстрировали приемлемые значения HLM (0.223-0.903), свидетельствующие о высокой метаболической неустойчивости и вероятности быстрого выведения печенью. Наиболее благоприятные показатели HLM наблюдались для соединений **15c-e**, **16c**, **17d-e**.

Практически все исследуемые соединения характеризовались ультракоротким периодом полувыведения (<1 ч), что указывает на быстрый метаболизм и элиминацию. Исключением являлось соединение **15a**, для которого период полувыведения составил 1.085 ч, что может свидетельствовать о более продолжительном фармакологическом эффекте. Несмотря на короткий $T_{1/2}$, значения плазменного клиренса для большинства соединений оставались низкими (3.628-5.954 мл/мин/кг). Умеренные значения CL_{plasma} наблюдались для соединений **15a** (5.954 мл/мин/кг), **15e** (5.085 мл/мин/кг), **17a** (5.803 мл/мин/кг) и **17e** (5.183 мл/мин/кг).

Оценка токсичности исследуемых арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов включала анализ потенциальной блокады hERG-каналов, мутагенности (тест Эймса), гематотоксичности и канцерогенности (Таблица 10) [39].

Таблица 10. Оценочные значения токсикологических параметров, полученные с помощью анализа ADMET

Соед.	hERG	Тест Эймса	Гематот.	Канцер.	Соед.	hERG	Тест Эймса	Гематот.	Канцер.
15a	0.204	0.750	0.378	0.606	16e	0.221	0.114	0.138	0.487
15c	0.180	0.735	0.380	0.635	16f	0.175	0.228	0.178	0.479
15d	0.286	0.162	0.253	0.530	17a	0.196	0.665	0.340	0.460
15e	0.206	0.128	0.170	0.572	17c	0.174	0.870	0.608	0.668
15f	0.163	0.252	0.216	0.565	17d	0.276	0.113	0.224	0.385
16a	0.218	0.725	0.322	0.522	17e	0.199	0.088	0.148	0.425

16c	0.192	0.709	0.324	0.553	17f	0.157	0.182	0.190	0.418
16d	0.303	0.145	0.210	0.445					

Все исследуемые соединения продемонстрировали низкую вероятность блокады hERG-каналов (0.157-0.303), что указывает на их высокую кардиологическую безопасность. Для большинства соединений также были характерны умеренные или низкие показатели токсичности.

Наибольший риск мутагенности был выявлен для соединения **17c** (0.870), тогда как соединения **16e** (0.114), **17f** (0.088) и **17e** (0.113) продемонстрировали наиболее благоприятные профили. Аналогичная тенденция наблюдалась и при оценке гематотоксичности: минимальные значения были характерны для **16e** (0.138) и **15f** (0.170), тогда как соединение **17c** показало наиболее высокий риск (0.608). При оценке канцерогенности большинство соединений характеризовались умеренными значениями (0.385-0.668). Наиболее благоприятные показатели наблюдались для соединений **17e** (0.385) и **17a** (0.418), тогда как максимальный риск вновь был отмечен для соединения **17c** (0.668).

Таким образом, результаты ADMEТ-анализа показали, что большинство исследуемых соединений обладают благоприятными фармакокинетическими и токсикологическими характеристиками. Наиболее перспективные профили абсорбции и распределения были выявлены для соединения **16e** и производных ряда **17a,c-f**, тогда как соединение **15a** выделялось наиболее благоприятными параметрами элиминации благодаря сочетанию относительно более длительного периода полувыведения и умеренного плазменного клиренса. В целом исследуемые соединения характеризовались приемлемым уровнем токсичности, однако соединение **15c** требует дополнительной оптимизации вследствие повышенных рисков мутагенности, гематотоксичности и канцерогенности.

3.5 Исследование антибактериальной активности арилгидразонов имидазодиазоалканонов 15-17 методом молекулярного докинга

Молекулярный докинг является важным инструментом для изучения взаимосвязи «структура–активность» и объяснения механизмов действия биологически активных соединений [156].

В рамках данного исследования методом молекулярного докинга была проведена оценка взаимодействия соединений **15-17** с белковыми мишенями грамположительных и грамотрицательных бактерий, ассоциированных в ряде современных источников с проявлением антимикробной активности [157, 158]. В качестве мишеней использовали белки и белок-лигандные комплексы из базы данных PDB с соответствующими идентификаторами *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, включая дигидрофолатредуктазу (2w9s), ундекапренилдифосфатсинтазу (4h8e), дегидроскваленсинтазу (2zco), транскрипционный регулятор TtgR (2uxh–2uxu), LasR - белок-рецептор и главный транскрипционный фактор системы «чувства кворума» (3jpu) и другие белки, связанные с бактериальной вирулентностью и метаболизмом (Рисунок 28, таблица 11).

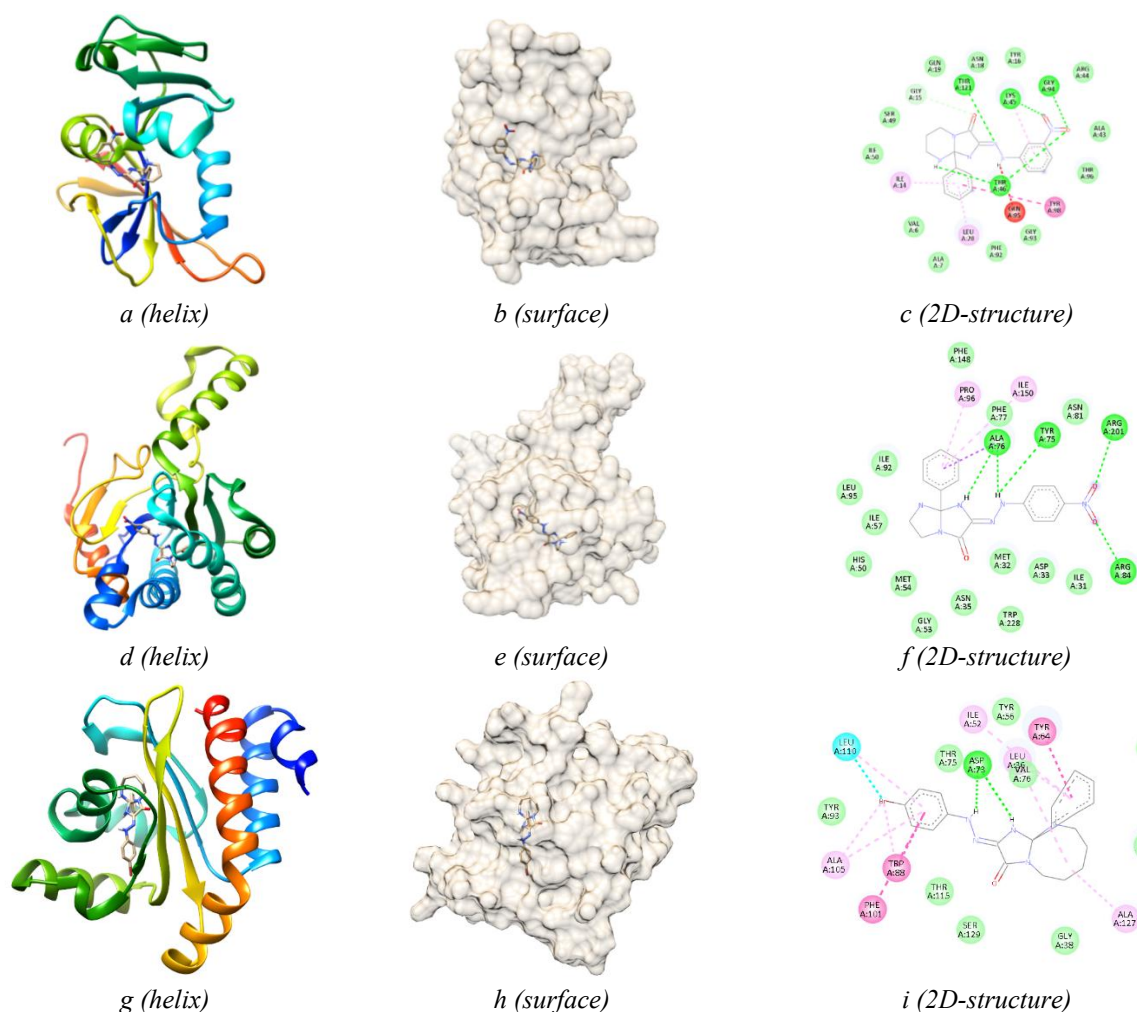


Рисунок 28. Изображения рецептор-лигандных комплексов соединений **16c** с 2w9s (a-c), **15d** с 4h8e (d-f), **17f** с 3jpu (g-i).

Бромзамещённые соединения **15f-17f** проявили выраженное сродство к белкам *Pseudomonas*, особенно к транскрипционному регулятору LasR (3jpu). Наиболее активным соединением как *in vitro*, так и *in silico* оказалось соединение **15f**, для которого ранее были получены минимальные значения MIC против *P. aeruginosa*. Лиганды занимали гидрофобную полость LasR и формировали взаимодействия с ключевыми остатками аминокислот Trp88, Tyr64, Asp73 и Ser129, что позволяет рассматривать их как потенциальные ингибиторы кворум-сенсинга.

Таблица 11. Результаты молекулярного докинга

Рец-ор	Соед.	Е _{св.} , ккал/моль	Взаимодействия
2w9s	15c	-10.2	Van der Waals: Ser49, Val6, Ala7, Gly93, Phe92, Arg44, Ala43, Thr96, Tyr16, Asn18, Gln19; Hydrophobic: Ile14, Leu20; Aromatic: Tyr98; Hydrogen: Thr121, Thr46, Gly94, Lys45, Gly15; Unfavorable: Gln95.
	15d	-9.6	Van der Waals: Leu28, Leu54, Ile5, Asp27, Val6, Ala7, Ile50, Thr46, Gln19, Tyr16, Gly15, Ile14; Hydrophobic: Leu20; Aromatic: Ile31, Asn18, Phe92; Hydrogen: Thr121, Ser49.
	15e	-9.3	Van der Waals: Ser49, Ala7, Tyr98, Val6, Gly94, Gly95, Thr96, Tyr16, Asn18, Gln19; Hydrophobic: Ile14, Leu20, Lys45; Hydrogen: Thr121, Thr46, Gly15.
	16c	-10.4	Van der Waals: Ser49, Val6, Ala7, Gly93, Phe92, Arg44, Ala43, Thr96, Tyr16, Asn18, Gln19, Ile50; Hydrophobic: Ile14, Leu20; Aromatic: Tyr98; Hydrogen: Thr121, Thr46, Gly94, Lys45, Gly15; Unfavorable: Gln95.
	16d	-9.1	Van der Waals: Asp27, Ala7, Val6, Gly94, Ile14, Asn18, Gln95, Leu28, Leu54, Phe92, Ile50; Hydrophobic: Leu20; Aromatic: Ile31; Hydrogen: Ser49, Thr121, Thr46.
	16e	-9.0	Van der Waals: Ser49, Val6, Gly93, Phe92, Thr96, Asn18, Gln19, Tyr98; Hydrophobic: Ile14, Lys45, Ala43; Aromatic: Thr96; Hydrogen: Thr121, Thr46, Thr96; Unfavorable: Gln95.
4h8e	15c	-10.1	Van der Waals: Phe148, Phe77, Asn81, Arg46, Gly36, asp33, Met32, His50, Trp228, Gly53, Met54, Leu95, Ile57, Ile92; Hydrophobic: Pro96, Ile150; Aromatic: Ala76, Arg84; Hydrogen: Ala76, Tyr75, Asn35, Gly34, Arg84.
	15d	-9.9	Van der Waals: Phe148, Phe77, Asn81, Ile31, Asp33, Met32, Trp228, Asn35, Gly53, Met54, His50, Ile57, Leu95, Ile92; Hydrophobic: Pro96, Ile150; Aromatic: Ala76; Hydrogen: Ala76, Tyr75, Arg201, Arg84.
	15e	-9.5	Van der Waals: Phe148, Phe77, Met32, Asn81, Arg84, Arg201, Asp33, Ile31, Trp228, Asn35, Gly53, Met54, His50, Ile57, Leu95, Ile92; Hydrophobic: Pro96, Ile150; Aromatic: Ala76; Hydrogen: Ala76, Tyr75.
	16c	-8.9	Van der Waals: Ile92, Ile57, Leu95, Met54, Gly53, His50, Trp228, Met32, Asp33, Gly36, Arg46, Asn81, Tyr75, Phe148, Phe77; Hydrophobic: Pro96, Ile150; Aromatic: Ala76, Arg84; Hydrogen: Arg84, Gly34, Asn35, Ala76.

	16d	-9.5	Van der Waals: Phe148, Phe77, Asn81, Arg46, Gly36, Asp33, Met32, Jis50, Trp228, Gly53, Met54, Leu95, Ile57, Ile92; Hydrophobic: Pro96, Ile150; Aromatic: Ala76, Arg84; Hydrogen: Ala76, Tyr75, Asn35, Gly34, Arg84.
	16e	-9.3	Van der Waals: Ile150, Ile57, Ile92, His50, Leu95, Met54, Gly53, Asn35, Trp228, Met32, Asp33, Arg201, Ser78, Asn81, Phe77; Hydrophobic: Pro96, Tyr75, Ile31; Aromatic: Ala76, Tyr75; Hydrogen: Ala76, Ser209.
	15f	-11.5	Van der Waals: Tyr47, Gly38, Ala127, Ser129, Thr75, Thr115, Tyr93, Tyr56; Hydrophobic: Leu36, Arg61, Ile52, Ala105; Aromatic: Tyr64, Trp88, Phe101; Hydrogen: Asp73; Halogen: Leu110.
3jpu	16f	-11.3	Van der Waals: Gly126, Gly38, Ala127, Leu36, Ser129, Thr115, Tyr93, Tyr56, Tyr64, Tyr47, Val76; Hydrophobic: Ile52, Ala70, Ala105; Aromatic: Trp88, Phe101; Hydrogen: Asp73; Halogen: Leu110.
	17f	-12.3	Van der Waals: Tyr93, Thr75, Tyr56, Val76, Arg61, Tyr47, Gly126, Gly38, Ser129, Thr115; Hydrophobic: Ala105, Ile52, Leu36, Ala127; Aromatic: Phe101, Trp88, Tyr64; Hydrogen: Asp73; Halogen: Leu110.

Для большинства исследованных белков связывание лигандов сопровождалось гидрофобными взаимодействиями, водородными связями и π -стэкинг-контактами с аминокислотными остатками активных центров. Сравнение с кристаллографическими комплексами показало высокую степень пространственного совпадения положений исследуемых лигандов и нативных субстратов. Таким образом, результаты молекулярного докинга подтверждают экспериментальные данные об антибактериальной активности соединений **15e**, **16e** и **15f** и указывают на перспективность бромзамещённых производных в качестве потенциальных ингибиторов систем кворум-сенсинга бактерий рода *Pseudomonas*.

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1 Основные физико-химические методы, используемые в работе

Реакции проводились по классическим методикам: перемешивание при комнатных и пониженных температурах, нагрев при атмосферном и повышенном давлении (реактор герметичных сосудов Monowave 50 (Anton Paar, Австрия)).

Все реактивы, используемые для проведения реакций, имели класс чистоты «чда» или «хч» и использовались без дополнительной очистки.

Окончание реакции подтверждали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Alugram Sil G UV-254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия) (элюент: гексан–этилацетат–ацетон, 2:2:1; проявление УФ-излучением при 254 и 365 нм). Температуры плавления определяли на приборе StuartTM SMP10 (Cole-Parmer, Великобритания) в открытых капиллярах. Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). ИК-спектры с преобразованием Фурье регистрировали в таблетках с KBr на инфракрасном Фурье-спектрометре ФСМ-1201 (Инфраспэк, Россия) в диапазоне длин волн 4000–400 см⁻¹ со спектральным разрешением 2 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали при 25 °C на спектрометре Varian-400 (Agilent Technologies, ранее Varian, США) (400 и 100 МГц соответственно) с использованием ацетона-*d*₆, DMSO-*d*₆, D₂O и CDCl₃ в качестве растворителя и тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандарта. Двумерные эксперименты (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) проводили в тех же условиях с использованием стандартных настроек. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрометре SHIMADZU UV-1800 в диапазоне 320–700 нм в растворе ацетона (УФ-чистоты) с оптическим путем 10 мм в кварцевых кюветах (Hellma Analytics, Германия) с использованием вольфрамовой лампы со скоростью сканирования 10 нм/с. Спектры флуоресценции растворов регистрировали на флуориметре Cary Eclipse (Agilent Technologies Inc., Австралия) в кварцевой кювете с оптическим путем 10 мм (Hellma Analytics, Германия) в растворе ацетона (УФ-чистоты).

Масс-спектры лазерной десорбции/ионизации (LDI) регистрировали в режиме отражателя на масс-спектрометре AB Sciex TOF/TOF 5800 (США) с детектированием положительных ионов [159]. Метод ионизации: LDI; твердотельный лазер на Nd:YAG, длина волны 355 нм (соответствует энергии фотонов $\sim 3,5$ эВ), ускоряющее напряжение 20 кВ. Ионизацию проводили при мощности лазера 4500 (57% от максимального значения) или 6000 (76%) условных единиц. Каждый масс-спектр представлял собой сумму не менее 10 отдельных спектров.

РСА проводили на дифрактометре Xcalibur Ruby (излучение MoK α , графитовый монохроматор, многосканирование) при 295 К. Эмпирическая коррекция поглощения была введена методом многосканирования с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [160]. Структура была определена с помощью программы olex2.solve [161] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [162]. Атомы водорода были расположены геометрически и уточнены с использованием модели «наездник» с $U_{\text{iso}}(\text{H})=1,5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для метильных групп и $U_{\text{iso}}(\text{H})=1,2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для других фрагментов, а также с расстояниями C–H 0,93 Å (CH), 0,96 Å (CH₃) или 0,97 Å (CH₂).

Все расчеты по теории функционала плотности проводились с помощью программы Gaussian 09 на высокопроизводительном вычислительном кластере Национального исследовательского Саратовского государственного университета. В качестве исходных координат использовались данные РСА, а полная оптимизация геометрии мономеров и димеров выполнялась с использованием функционалов B3LYP, CAM-B3LYP, M06-2X, MPWB95, WB97XD, B97-D3 и базисного набора 6-311++G(*d,p*).

4.2 Исследование биологической активности

Микробиологические исследования проводили с использованием штаммов *B. subtilis* 26D, *M. luteus* B-109, *E. coli* K-12, *P. aeruginosa* V-31, *P. fluorescens* T283, *P. putida* TSh-18, а также *S. aureus* 209P и *B. cereus* 8035. Бактерии культивировали на среде Лурия-Бертани при 37 °С.

Антимикробную активность соединений оценивали методом диффузии в агар. Бактериальную суспензию ($\sim 1 \times 10^8$ КОЕ/мл) наносили на агар Мюллера–Хинтона, после чего размещали бумажные диски, пропитанные растворами исследуемых соединений в ДМСО (500 мкг/мл). В качестве контроля использовали ДМСО и стандартные антибиотики (ампициллин, тетрациклин, стрептомицин, канамицин). После инкубирования при 37 °С в течение 24 ч измеряли диаметры зон ингибирования роста.

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой среде LB в диапазоне концентраций 15,6-1000 мкг/мл. После добавления бактериальной культуры ($\sim 1 \times 10^8$ КОЕ/мл) планшеты инкубировали при 37 °С в течение 24 ч. МИК определяли по изменению оптической плотности при 600 нм как минимальную концентрацию, полностью подавляющую рост бактерий.

Минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) определяли путем высева бактерий на плотную среду, содержащую соединения в концентрациях 2×, 4× и 8× МИК. После инкубирования при 37 °С в течение 24 ч учитывали количество выросших КОЕ. За МБК принимали минимальную концентрацию, при которой рост бактерий отсутствовал.

Комбинаторное действие соединений и антибиотиков исследовали методом «шахматной доски» с использованием концентраций от $0,0625 \times \text{МИК}$ до $4 \times \text{МИК}$. После 24-часовой инкубации при 37 °С МИК определяли по оптической плотности при 600 нм и рассчитывали индекс фракционной ингибирующей концентрации (ΣFIC): синергизм - $\Sigma\text{FIC} \leq 0,5$; аддитивный эффект - $0,5 < \Sigma\text{FIC} \leq 1,0$; нейтральный эффект - $1,0 < \Sigma\text{FIC} \leq 4,0$; антагонизм - $\Sigma\text{FIC} > 4,0$.

Все эксперименты проводили не менее трех раз. Результаты выражали как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Фармакокинетические свойства и оценка токсичности ADMET (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение, токсичность) проводились с использованием веб-сайта ADMETlab 3.0.

Молекулярный докинг проводили с помощью AutoDock Vina (версия v1.1.2). Ячейка сетки для каждого белка была центрирована вокруг известного активного центра или полости связывания лиганда, с размерами, достаточными для размещения всего лиганда. Исчерпывающая способность была установлена на 8, и для каждого лиганда были сгенерированы девять верхних позиций. Структура соединений была оптимизирована с помощью Gaussian 09 с использованием метода DFT/B3LYP/6-31g(d) [58].

Все структуры белков были получены с помощью базы данных PDB (Protein Data Bank) и визуализированы с помощью программы Chimera (версия 1.15). Несущественные молекулы воды, ионы и кофакторы были удалены, за исключением тех, которые необходимы для связывания лиганда. Атомы водорода были добавлены ко всем полярным остаткам, и были назначены заряды Колмана. Анализ взаимодействий лиганда с рецептором был проведен с помощью программы Discovery Studio Visualizer для выявления ключевых взаимодействий, таких как водородные связи, гидрофобные контакты и π - π стекинг.

4.3 Синтез арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4H)-она (5a-t)

Получение 2-фенилоксазол-5(4H)-она (4):

В коническую колбу помещают 2,8 ммоль гиппуровой кислоты **1**, 20 мл пропионового ангидрида и 2,8 ммоль безводного ацетата натрия. Реакцию проводят в течение часа при 90 °C и постоянном перемешивании. Полученный 2-фенилоксазол-5(4H)-он (**2**) используют в реакции азосочетания без выделения.

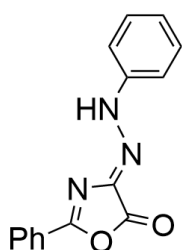
Подготовка соли диазония:

В стакан объемом 100 мл помещают 2,8 ммоль соответствующего амина и растворяют в минимальном количестве HCl конц. В другом стакане в минимальном количестве воды растворяют 2,8 ммоль нитрита натрия. Оба стакана охлаждают в ледяной бане до -5 °C, содержимое второго стакана медленно приливают в первый, после чего смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч при температуре 0-5 °C. Затем с помощью мочевины удаляют избыток окислителя, проверяя его наличие йодкрахмальной бумагой.

Реакция азосочетания:

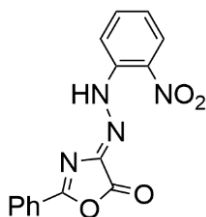
К раствору соли диазония **3** добавляют ранее приготовленный раствор 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**4**). Реакционную смесь интенсивно перемешивают 1-3 часа. Полученный продукт в виде интенсивно окрашенного осадка фильтруют, промывают большим количеством воды и сушат в вакуумном эксикаторе.

4.3.1 (Z)-2-Фенил-4-(2-фенилгидразинилиден)оксазол-5(4*H*)-он (**5a**)



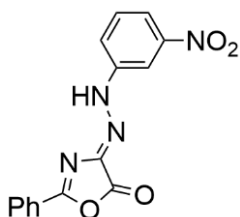
Желтый порошок. Выход – 0,53 г (72%). $T_{пл} = 186 - 188\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3252 (NH), 1787 (C=O), 1633 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 10.89 (с, 1H, NH), 8.14 – 8.05 (м, 2H, Ar), 7.77 – 7.57 (м, 3H, Ar), 7.53 (дкв, $J = 8.4, 1.4$, 2H, Ar), 7.48 – 7.35 (м, 2H, Ar), 7.18 – 7.05 (м, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 164.6, 143.0, 142.5, 134.4, 129.3, 128.4, 127.6, 125.6, 124.6, 114.5, 102.7. Вычислено, %: C, 67.92; H, 4.18; N, 15.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: C, 67.54; H, 4.25; N, 15.54. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.3.2 (Z)-2-Фенил-4-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)оксазол-5(4*H*)-он (**5b**)



Оранжевый порошок. Выход – 0,57 г (68%). $T_{пл} = 233-236\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3283 (NH), 1808 (C=O), 1607 (C=N), 1497 (NO_2 as), 1326 (NO_2 s); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 11.85 (с, 1H, NH), 8.23 (д, $J = 8.4$, 1H, Ar), 8.13 (д, $J = 7.4$, 2H, Ar), 7.95 (д, $J = 8.5$, 2H, Ar), 7.81 (кв, $J = 8.2$, 2H, Ar), 7.68 (т, $J = 7.3$, 1H, Ar), 7.26 – 7.18 (м, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 153.9, 130.1, 129.2, 129.0, 128.4, 116.6, 110.0. Вычислено, %: C, 58.07; H, 3.25; N, 18.06. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 58.54; H, 3.05; N, 18.43. Структура соединения подтверждена методом РСА.

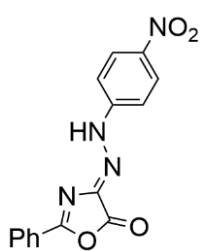
4.3.3 (Z)-2-Фенил-4-(2-(3-нитрофенил)гидразинилиден)оксазол-5(4*H*)-он (**5c**)



Желтый порошок. Выход – 0,67 г (78%). $T_{пл} = 242 - 244\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3281 (NH), 1780 (C=O), 1619 (C=N), 1529 (NO_2 as), 1350 (NO_2 s); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 11.13 (с, 1H, NH), 8.35 (т, $J = 2.2$, 1H, Ar), 8.16 – 8.10 (м, 2H, Ar), 7.92 (дд, $J = 8.4, 2.2$, 2H, Ar), 7.80 – 7.72 (м, 1H, Ar), 7.73 – 7.61 (м, 3H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 164.0, 134.1, 130.7, 129.3,

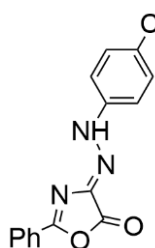
128.2, 117.1, 109.1. Вычислено, %: C, 58.07; H, 3.25; N, 18.06. C₁₅H₁₀N₄O₄.
Найдено, %: C, 58.48; H, 3.12; N, 18.16.

4.3.4 (Z)-2-Фенил-4-(2-(4-нитрофенил)гидразинилиден)оксазол-5(4H)-он (5d)



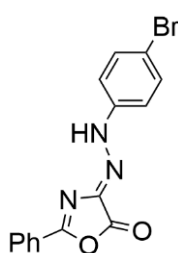
Оранжевый порошок. Выход – 0,59 г (69%). T_{пл} = 217 – 220 °C;
ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3268 (NH), 1784 (C=O), 1599 (C=N),
1508 (NO₂ as), 1345 (NO₂ s); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, аце-
тон-*d*₆): 11.27 (с, 1H, NH), 8.30 (д, J = 8.9, 2H, Ar), 8.14 (д, J = 7.4,
2H, Ar), 7.85 – 7.61 (м, 5H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., аце-
тон-*d*₆): 164.6, 134.4, 129.3, 128.4, 125.6, 114.5. Вычислено, %: C, 58.07; H, 3.25;
N, 18.06. C₁₅H₁₀N₄O₄. Найдено, %: C, 58.12; H, 3.12; N, 18.36.

4.3.5 (Z)-2-Фенил-4-(2-(4-хлорфенил)гидразинилиден)оксазол-5(4H)-он (5e)



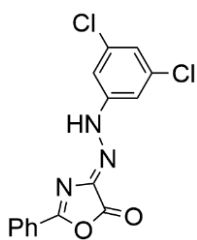
Желтый порошок. Выход – 0,58 г (70%). T_{пл} = 200 – 203 °C; ИК-
спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3260 (NH), 1780 (C=O), 1531 (C=N), 817 (C-Cl);
ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 10.93 (с, 1H, NH), 8.10
(д, J = 6.9, 2H, Ar), 7.72-7.69 (м, 2H, Ar), 7.64 (т, J = 7.6, 1H, Ar), 7.53
(д, J = 8.9, 2H, Ar), 7.46 – 7.38 (м, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆):
162.9, 160.6, 141.7, 141.6, 133.8, 129.6, 129.3, 129.2, 129.0, 128.7, 128.0, 127.7,
127.4, 127.4, 125.6, 116.3, 116.2. Вычислено, %: C, 60.11; H, 3.36; Cl, 11.83; N
14.02. C₁₅H₁₀ClN₃O₂. Найдено, %: C, 60.23; H, 3.43; Cl, 11.59; N, 13.76.

4.3.6 (Z)-2-Фенил-4-(2-(4-бромфенил)гидразинилиден)оксазол-5(4H)-он (5f)



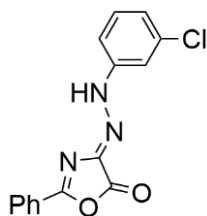
Оранжевый порошок. Выход – 0,69 г (70%). T_{пл} = 240 – 242 °C;
ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3250 (NH), 1788 (C=O), 1630 (C=N), 662
(C-Br); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 10.92 (с, 1H,
NH), 8.10 (д, J = 7.6, 2H, Ar), 7.73 (т, J = 7.3, 1H, Ar), 7.64 (т, J =
7.5, 2H, Ar), 7.56 (д, J = 7.9, 2H, Ar), 7.48 (д, J = 8.6, 2H, Ar). ЯМР
¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 162.9, 160.6, 142.2, 133.8, 133.2, 132.3, 129.2,
128.0, 125.6, 116.7, 116.6, 115.2, 84.9. Вычислено, %: C, 52.35; H, 2.93; N 12.21.
C₁₅H₁₀BrN₃O₂. Найдено, %: C, 52.27; H, 2.81; N, 12.35. Структура соединения
подтверждена методом РСА.

4.3.7 (Z)-2-Фенил-4-(2-(3-хлорфенил)гидразинилиден)оксазол-5(4H)-он (5g)



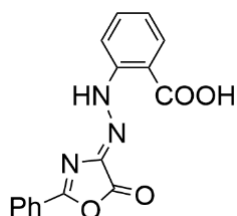
Желтый порошок. Выход – 0,58 г (67%). $T_{\text{пл}} = 185-187\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3263 (NH), 1782 (C=O), 1600 (C=N), 739 (C-Cl); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 10.98 (с, 1H, NH), 8.12 (д, $J = 7.4$, 2H, Ph), 7.75 (т, $J = 7.2$, 1H, Ph), 7.65 (т, $J = 7.6$, 2H, Ph), 7.57 – 7.52 (м, 1H, 3-ClC₆H₄), 7.48 (д, $J = 1.6$, 1H, 3-ClC₆H₄), 7.28 (т, $J = 7.6$, 1H, 3-ClC₆H₄), 7.12 (т, $J = 7.2$, 1H, 3-ClC₆H₄). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 160.5, 145.2, 135.5, 134.2, 129.3, 128.3, 125.3, 124.0, 122.0, 113.1, 110.0. Вычислено, %: C, 60.11; H, 3.36; Cl, 11.83; N 14.02. C₁₅H₁₀ClN₃O₂. Найдено, %: C, 59.75; H, 3.19; Cl, 11.67; N, 13.86.

4.3.8 (Z)-2-Фенил-4-(2-(3,5-дихлорфенил)гидразинилиден)оксазол-5(4H)-он (5h)



Желтый порошок. Выход – 0,25 г (27%). $T_{\text{пл}} = 172-175\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3267 (NH), 1781 (C=O), 1628 (C=N), 768 (C-Cl); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 11.82 (с, 1H, NH), 8.10 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.72 (д, $J = 7.1$, 1H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.3$, 1H, Ar), 7.49 (с, 1H, Ar), 7.43 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar), 7.37 (т, $J = 7.9$, 2H, Ar), 7.07 (д, $J = 7.5$, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 162.7, 161.6, 160.0, 144.8, 134.3, 133.1, 131.6, 129.8, 128.4, 125.7, 123.0, 114.8, 113.9. Вычислено, %: C, 53.92; H, 2.71; Cl, 21.22; N 12.58. C₁₅H₉Cl₂N₃O₂. Найдено, %: C, 53.74; H, 2.63; Cl, 21.09; N, 12.76.

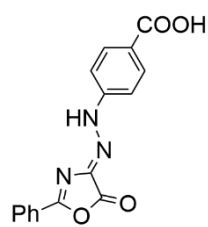
4.3.9 (Z)-2-(2-(5-Оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бензойная кислота (5i)



Желтый порошок. Выход – 0,58 г (70%). $T_{\text{пл}} = 170-172\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3436 (COO-H), 3211 (NH), 1804 (COOH), 1667 (C=O), 1626 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 13.75 (с, 1H, COOH), 12.69 (с, 1H, NH), 8.10 – 8.01 (м, 2H, Ar), 7.97 (дд, $J = 8.0$, 1.4, 1H, Ar), 7.80 – 7.71 (м, 2H, Ar), 7.65 (т, $J = 7.6$, 3H, Ar), 7.11 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 170.35, 160.54, 154.39, 145.13, 140.84, 131.63, 129.27, 128.55, 127.68, 121.03, 115.73,

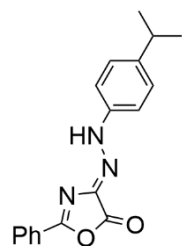
114.74. Вычислено, %: C, 62.14; H, 3.59; N 13.59. C₁₆H₁₁N₃O₄. Найдено, %: C, 62.34; H, 3.69; N, 13.75. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.3.10 (Z)-4-(2-(5-Оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бензойная кислота (5j)



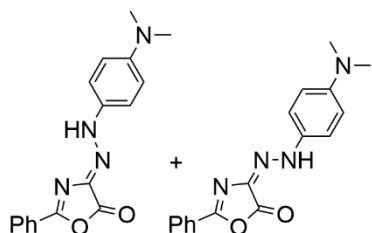
Желтый порошок. Выход – 0,36 г (42%). T_{пл} = 208-210 °C; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3436 (COO-H), 3249 (NH), 1790 (COOH), 1688 (C=O), 1606 (C=N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, DMSO-*d*₆): 12.84 (с, 1H, COOH), 11.92 (с, 1H, NH), 8.15 – 8.06 (м, 2H, ArCOOH), 7.96 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 7.92 (д, J = 8.8, 2H, ArCOOH), 7.64 (т, J = 7.6, 1H, Ar), 7.60 – 7.50 (м, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., DMSO-*d*₆): 167.4, 163.0, 161.6, 146.9, 134.4, 131.4, 129.9, 129.0, 128.5, 125.6, 125.1, 114.8. Вычислено, %: C, 62.14; H, 3.59; N 13.59. C₁₆H₁₁N₃O₄. Найдено, %: C, 62.24; H, 3.55; N, 13.71.

4.3.11 (Z)-4-(2-(4-Изопропилфенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5k)



Желтый порошок. Выход – 0,25 г (31%). T_{пл} = 95-97 °C; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3253 (NH), 1785 (C=O), 1632 (C=N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 11.74 (с, 1H, NH), 8.09 (д, J = 7.6, 2H, Ar), 7.70 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 7.62 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 7.45 (дд, J = 8.1, 1H, Ar), 7.12 (т, J = 7.8, 1H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 160.3, 144.9, 134.0, 133.7, 129.2, 128.2, 128.1, 126.6, 123.8, 123.3, 120.7, 115.6, 114.2. Вычислено, %: C, 70.34; H, 5.58; N 13.67. C₁₈H₁₇N₃O₂. Найдено, %: C, 70.16; H, 5.31; N, 13.49.

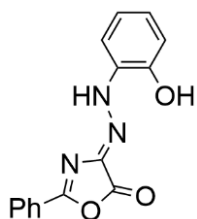
4.3.12 (Z,E)-4-(2-(4-(Диметиламино)фенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5l) и (5l')



Фиолетовый порошок. Выход – 0,41 г (48%). T_{пл} = 82-86 °C; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹ : 3239 (NH), 1767 (C=O), 1615 (C=N), 1358 (CH₃ δ , с); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 10.87 (с, 1H, NH (Z)), 8.85 (с, 1H, NH (E)), 8.18 (д, J = 8.0, 2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄ (E)), 8.07 (д, J = 7.7, 2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄ (Z)), 7.74 – 7.59 (м, 3H, Ph), 7.52 – 7.40 (м, 2H, Ph), 6.89 (д, J = 8.8, 2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄ (E)),

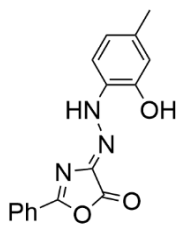
6.82 (д, $J = 8.7$, 1H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄ (Z), 3.02 (с, 3H, CH₃ (E), 2.96 (с, 2H, CH₃ (Z). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 158.3, 148.3, 141.8, 133.0, 131.2, 129.1, 128.5, 127.5, 126.1, 120.9, 116.3, 113.3, 112.5, 40.0, 39.7. Вычислено, %: С, 66.22; Н, 5.23; N 18.17. C₁₇H₁₅N₄O₂. Найдено, %: С, 66.10; Н, 5.05; N, 18.03.

4.3.13 (Z)-4-(2-(2-Гидроксифенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5m)



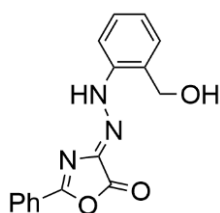
Оранжевый порошок. Выход – 0,28 г (45%). $T_{пл} = 138-140\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3422 (ОН), 3316 (NH), 1771 (C=O), 1630 (C=N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон-*d*₆): 10.02 (с, 1H, NH), 9.34. (с, 1H, OH), 8.19 – 8.11 (м, 1H, Ar), 7.78 – 7.50 (м, 5H, Ar), 7.32 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 7.25 (д, $J = 8.1$, 1H, Ar), 7.12 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 160.3, 144.9, 134.0, 133.7, 129.2, 128.2, 128.1, 126.6, 123.8, 123.3, 120.7, 115.6, 114.2. Вычислено, %: С, 64.05; Н, 3.94; N 14.94. C₁₅H₁₁N₃O₃. Найдено, %: С, 63.91; Н, 3.73; N, 14.62.

4.3.14 (Z)-4-(2-(2-Гидрокси-4-метилфенил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5n)



Оранжевый порошок. Выход – 0,67 г (51%). $T_{пл} = 152-154\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3468 (ОН), 3315 (NH), 1750 (C=O), 1630 (C=N); ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон-*d*₆): 9.98 (с, 1H, NH), 9.85 (с, 1H, OH), 9.08 (с, 1H, Ar), 8.15 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.73 (кв, $J = 7.4$, 1H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 7.40 (с, 1H, Ar), 7.11 (д, $J = 7.9$, 1H, Ar), 6.93 (д, $J = 8.3$, 1H, Ar), 6.86 (д, $J = 8.1$, 1H, Ar), 6.76 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar), 2.05 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 163.1, 142.7, 136.6, 134.0, 133.6, 129.2, 128.2, 128.0, 127.4, 124.3, 124.0, 123.0, 115.7, 115.4, 114.6, 29.1. Вычислено, %: С, 64.08; Н, 4.44; N, 14.23. C₁₆H₁₃N₃O₃. Найдено, %: С, 63.88; Н, 4.31; N, 14.09.

4.3.15 (Z)-4-(2-(2-Гидроксиметил)фенил)гидразинилиден)-2-фенил-оксазол-5(4H)-он (5o)

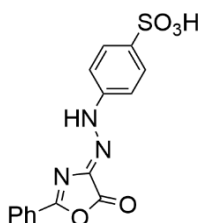


Оранжевый порошок. Выход – 0,43 г (52%). $T_{пл} = 138-140\text{ }^{\circ}\text{C}$;

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3445 (OH), 3257 (NH), 1779 (C=O), 1627 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 11.3 (с, 1H, NH), 8.14 (д, $J = 7.2$, 2H, Ph), 7.72 (т, $J = 8.5$, 2H, Ph), 7.63

(т, $J = 7.6$, 1H, Ph), 7.37 (т, $J = 7.7$, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{OHNC}_6\text{H}_4$), 7.24 (д, $J = 7.4$, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{OHNC}_6\text{H}_4$), 7.04 (т, $J = 7.5$, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{OHNC}_6\text{H}_4$), 5.36 (уш.с, 1H, OH), 4.91 (с, 1H, CH_2), 1.94 (с, 1H, CH_2). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 159.9, 133.7, 132.6, 129.5, 129.2, 128.3, 128.0, 123.0, 114.3, 63.5. Вычислено, %: C, 64.08; H, 4.44; N, 14.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Найдено, %: C, 63.88; H, 4.31; N, 14.09.

4.3.16 (Z)-4-(2-(5-Оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бен-зол-сульфоновая кислота (5p)

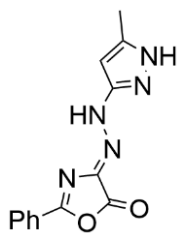


Желтый порошок. Выход – 0,71 г (73%). $T_{пл} > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр

(KBr) ν , cm^{-1} : 3251 (NH), 1787 (C=O), 1634 (C=N), 1247 ($\text{SO}_3\text{H as}$), 1035 ($\text{SO}_3\text{H s}$); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 11.74 (с, 1H, NH), 8.13 – 8.05 (м, 2H, Ar), 7.75 – 7.54 (м, 5H, Ar), 7.43

(т, $J = 10.5$, 2H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 161.7, 143.9, 143.1, 134.1, 129.9, 128.3, 127.3, 125.8, 114.5. Вычислено, %: C, 52.17; H, 3.21; N, 12.17; S, 9.28. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Найдено, %: C, 51.97; H, 3.19; N, 11.73; S, 9.05.

4.3.17 (Z)-4-(2-(5-Метил-1H-пиразол-3-ил)гидразинилиден)-2-фенил-оксазол-5(4H)-он (5q)

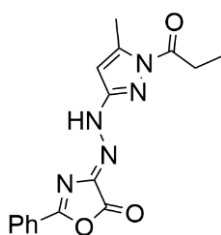


Желтый порошок. Выход – 0,26 г (34%). $T_{пл} = 220-225\text{ }^{\circ}\text{C}$ с разложением; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3351 (NH), 1767 (C=O), 1635 (C=N);

ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 11.42 (с, 1H, NH), 10.58 (с, 1H, NH), 8.13 (д, $J = 7.6$, 2H, Ar), 7.74 – 7.67 (м, 1H, Ar), 7.62 (т, J

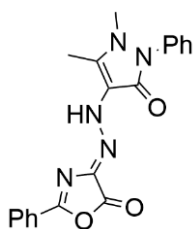
$= 7.7$, 2H, Ar), 6.08 (с, 1H, =CH), 2.31 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 163.1, 140.6, 133.4, 129.1, 127.9, 91.7, 10.1. Вычислено, %: C, 57.99; H, 4.12; N, 26.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Найдено, %: C, 57.51; H, 4.24; N, 25.87.

4.3.18 (Z)-4-(2-(5-Метил-1-пропионил-1H-пиразол-3-ил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5r)



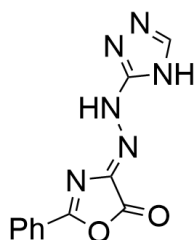
Желтый порошок. Выход – 0,41 г (40%). $T_{\text{пл}} = 218 - 220\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3341 (NH), 1810 (Et-C=O), 1788 (C=O), 1631 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 10.83 (с, 1H, NH), 8.19 – 8.12 (м, 2H, Ar), 7.78 – 7.69 (м, 1H, Ar), 7.64 (дд, $J = 8.3, 7.1$, 2H, Ar), 6.40 (с, 1H, =CH), 3.05 (кв, $J = 7.4$, 2H, CH_2CH_3), 2.58 (с, 3H, CH_3), 1.18 (т, $J = 7.4$, 3H, CH_2CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 174.0, 162.9, 145.0, 133.9, 129.2, 128.3, 99.8, 13.9, 7.8. Вычислено, %: C, 59.07; H, 4.65; N, 21.53. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено, %: C, 58.93; H, 4.46; N, 21.17. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.3.19 (Z)-4-(2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5s)



Желтый порошок. Выход – 0,71 г (68%). $T_{\text{пл}} = 218-220\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3328 (NH), 1755 (C=O), 1657 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 8.88 (с, 1H, NH), 8.22 – 8.15 (м, 2H, Ar), 7.58 – 7.26 (м, 8H, Ar), 3.32 (с, 3H, CH_3), 2.63 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 162.1, 161.7, 159.2, 148.6, 144.7, 135.0, 131.3, 129.1, 128.5, 127.1, 126.2, 124.6, 35.2, 10.5. Вычислено, %: C, 63.99; H, 4.56; N, 18.66. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено, %: C, 63.41; H, 4.25; N, 18.37.

4.3.20 (Z)-4-(2-(1H-1,2,4-Триазол-3-ил)гидразинилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (5t)



Желтый порошок. Выход – 0,17 г (22%). $T_{\text{пл}} = 164 - 166\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3326 (NH), 1747 (C=O), 1636 (C=N); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 9.19 (с, 1H, NH), 8.84 (с, 1H, NH), 8.11 (д, $J = 7.7$, 2H, Ar), 7.63 (кв, $J = 9.5, 8.4$, 1H, =CH), 7.55 – 7.48 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 160.9, 157.1, 155.6, 146.1, 133.3, 131.4, 129.7, 129.3, 128.7, 126.6. Вычислено, %: C, 51.56; H, 3.15; N, 32.80. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$. Найдено, %: C, 51.34; H, 3.02; N, 32.55.

4.4 Синтез N-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов (8a-f)

Получение 2-фенилоксазол-5(4H)-она (4):

В коническую колбу помещают 2,8 ммоль гиппуровой кислоты **1**, 20 мл пропионового ангидрида и 2,8 ммоль безводного ацетата натрия. Реакцию проводят в течение часа при 90 °С и постоянном перемешивании. Полученный 2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (**4**) используют в реакции азосочетания без выделения.

Приготовление эвтектической смеси хлорид холина:щавелевая кислота:

Навески 1 г (0.007 моль) хлорида холина, 0.5 г (0.006 моль) щавелевой кислоты помещаются в плоскодонную колбу с магнитной мешалкой и перемешиваются при 80 °С 1 час. Полученную прозрачную вязкую смесь разбавляют 2 мл этилового спирта и используют для приготовления соли диазония.

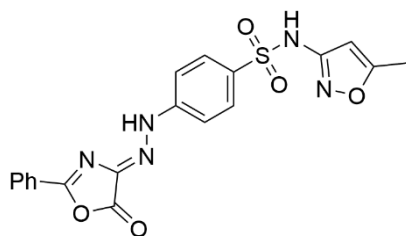
Подготовка соли диазония:

В плоскодонную колбу объемом 50 мл помещают 1 мл эвтектической смеси, 2.8 ммоль амина **7a-f**, растворенного в 20 мл этилового спирта, 2.8 ммоль нитрита натрия и перемешивают при комнатной температуре 2 часа. Образование соли диазония проверяют с помощью реакции на вытек на β -нафтол. Полученную соль диазония используют в реакции азосочетания.

Реакция азосочетания:

К раствору соли диазония добавляют ранее приготовленный раствор 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (**4**). Реакционную смесь интенсивно перемешивают 1-3 часа. Полученный продукт в виде интенсивно окрашенного осадка фильтруют, промывают большим количеством воды и сушат в вакуумном эксикаторе.

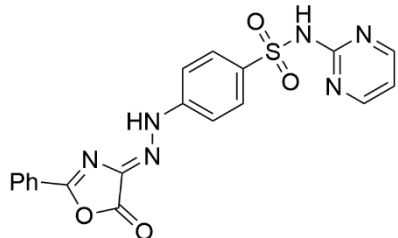
4.4.1 (*Z*)-*N*-(5-Метилизоксазол-3-ил)-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамид (**8a**)



Желтый порошок. Выход – 0,97 г (82%). $T_{пл} = 213 - 214$ °С; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3260 (NH), 1790 (C=O), 1633 (C=N), 1327 (SO₂ as), 1162 (SO₂ s); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 11.50 (с, 1H, NH), 11.09 (с, 1H, =N-NH), 8.11 (д, $J = 7.5$, 2H, Ar), 7.98 – 7.89 (м, 2H, Ar), 7.76 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar), 7.72 – 7.60 (м, 4H, Ar), 6.26 (с, 1H, =CH), 2.34 (с, 1H, CH₃). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-*d*₆): 170.5, 164.1, 157.8, 146.7, 134.2,

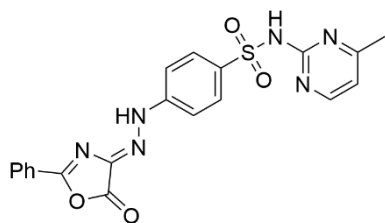
133.1, 129.3, 129.1, 128.3, 125.4, 114.5, 11.5. Вычислено, %: C, 53.64; H, 3.55; N, 16.46; S, 7.54. C₁₉H₁₅N₅O₅S. Найдено, %: C, 53.44; H, 3.17; N, 16.01; S, 7.32.

4.4.2 (Z)-4-(2-(5-Оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)-N-(пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид (8b)



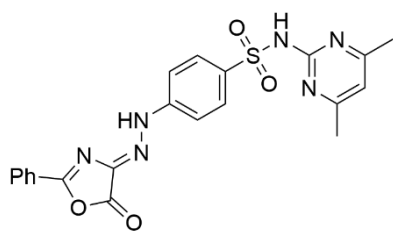
Желтый порошок. Выход – 0,96 г (81%). T_{пл} = 208 – 210 °C; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3246 (NH), 1787 (C=O), 1636 (C=N), 1341 (SO₂ as), 1158 (SO₂ s); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, DMSO-*d*₆): 11.95 (с, 1H, NH), 10.5 (с, 1H, =N-NH), 8.49 (д, J = 4.9, 2H, Pyrim), 8.11 (д, J = 7.7, 2H, Ar), 7.95 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 7.73 (т, J = 7.5 2H, Ar), 7.77 – 7.52 (м, 5H, Ar), 7.03 (т, J = 4.9, 1H, Pyrim). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., DMSO-*d*₆): 163.4, 161.6, 158.8, 157.4, 146.8, 134.45, 134.11, 133.9, 130.0, 129.9, 128.6, 125.6, 116.2, 114.7. Вычислено, %: C, 54.02; H, 3.34; N, 19.90; S, 7.59. C₁₉H₁₄N₆O₄S. Найдено, %: C, 53.84; H, 3.21; N, 18.75; S, 7.33.

4.4.3 (Z)-N-(4-Метилпиримидин-2-ил)-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамид (8с)



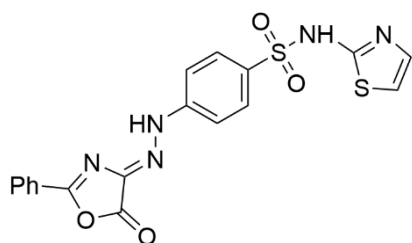
Желтый порошок. Выход – 0,37 г (31%). T_{пл} = 226–228 °C; ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3250 (NH), 1789 (C=O), 1634 (C=N), 1343 (SO₂ as), 1156 (SO₂ s); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, DMSO-*d*₆): 13.1 (с, 1H, =N-NH), 11.9 (с, 1H, NH), 8.30 (д, J = 5.0, 1H, пиримидин), 8.11 (д, J = 7.8, 2H, C₆H₄), 7.98 (д, J = 8.3, 2H, Ph), 7.76 – 7.45 (м, 3H, Ph), 6.89 (д, J = 5.0, 1H, пиримидин), 6.54 (д, J = 8.7, 2H, C₆H₄), 2.30 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., DMSO-*d*₆): 170.7, 169.3, 157.0, 134.5, 130.5, 129.9, 128.6, 125.5, 115.2, 114.6, 112.5, 23.7. Вычислено, %: C, 54.04; H, 3.70; N, 19.26; S, 7.35. C₂₀H₁₆N₆O₄S. Найдено, %: C, 53.79; H, 3.25; N, 19.07; S, 7.23.

4.4.4 (Z)-N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамид (8d)



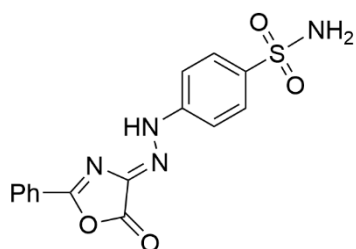
Желтый порошок. Выход – 0,72 г (57%). $T_{пл} = 190-193\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3252 (NH), 1795 (C=O), 1634 (C=N), 1315 (SO_2 as), 1158 (SO_2 s); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон- d_6): 11.08 (с, 1H, NH), 10.32 (с, 1H, =N-NH), 8.22 – 8.09 (м, 4H, Ar), 7.78 – 7.60 (м, 5H, Ar), 6.77 (с, 1H, =CH_{pyrim}), 2.30 (д, $J = 3.6$, 6H, CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 168.0, 160.5, 156.7, 154.4, 146.3, 134.1, 134.0, 130.7, 130.4, 129.3, 128.4, 128.2, 114.3, 113.8, 22.6. Вычислено, %: C, 55.99; H, 4.03; N, 18.66; S, 7.12. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Найдено, %: C, 55.69; H, 3.85; N, 18.37; S, 7.03.

4.4.5 (Z)-4-(2-(5-Оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)-N-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид (8e)



Желтый порошок. Выход – 0,69 г (58%). $T_{пл} = 209-210\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3246 (NH), 1789 (C=O), 1635 (C=N), 1327 (SO_2 as), 1141 (SO_2 s); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 13.03 (с, 1H, NH), 12.72 (с, 1H, =N-NH), 7.88 – 7.53 (м, 5H, Ph), 7.41 (д, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.25 (д, $J = 4.6$, 1H, тиазол), 6.82 (д, $J = 4.5$, 1H, тиазол), 6.53 (д, $J = 8.7$, 2H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 169.2, 160.8, 153.3, 148.8, 140.3, 137.3, 132.8, 128.0, 127.7, 124.9, 112.9, 108.6. Вычислено, %: C, 50.58; H, 3.07; N, 16.38; S, 15.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$. Найдено, %: C, 50.23; H, 3.14; N, 16.45; S, 14.87.

4.4.6 (Z)-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамид (8f)



Желтый порошок. Выход – 0,69 г (58%). $T_{пл} = 187-189\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3243 (NH), 1785 (C=O), 1636 (C=N), 1329 (SO_2 as), 1150 (SO_2 s); ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 13.03 (с, 1H, =N-NH-), 11.91 (с, 1H, NH), 8.12 (д, $J = 7.7$, 2H, Ar), 7.86 – 7.68 (м, 3H, Ph), 7.68 – 7.59 (м, 2H, Ph), 7.59 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar), 7.32 (с, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) 163.1, 150.0, 145.9, 142.1, 138.3, 129.9, 128.5, 127.7, 127.6, 125.6, 115.0.

Вычислено, %: С, 52.32; Н, 3.51; N, 16.27; S, 9.31. C₁₅H₁₂N₄O₄S. Найдено, %: С, 52.27; Н, 3.39; N, 16.13; S, 9.23.

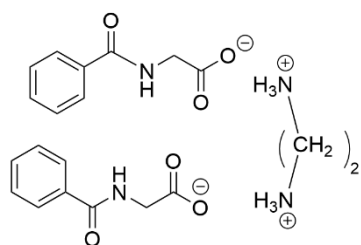
4.5 Синтез алкан-1,п-диаммонийбензоилглицинатов (гиппуратов) (10a-f)

Метод А. В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, помещают 2 г гиппуровой кислоты (0,011 моль) **1** и эквимольное количество диамин **9a-f**. Реакцию проводят в неполярном растворителе (бензол, толуол, *о*-ксилол) с азеотропным удалением выделяющейся воды в течение приблизительно 5-10 мин до образования бесцветного твердого вещества в реакционной смеси. По окончании реакции бесцветные кристаллы отделяют, промывают бензолом или *n*-гексаном и сушат на воздухе.

Метод В. В плоскодонную колбу объемом 50 мл помещают 2 г гиппуровой кислоты (0,011 моль) **1** и эквимольное количество 1,3-диаминопропана **9b**. Реакцию проводили в полярных растворителях (этанол, *n*-бутанол, ацетонитрил или 1,4-диоксан) при перемешивании при комнатной температуре (≈ 1620 мин) или кипячении с обратным холодильником (5-10 мин, в зависимости от растворителя). По завершении реакции полученные бесцветные кристаллы выделяли фильтрацией, промывали бензолом или *n*-гексаном и сушили на воздухе.

Все физико-химические характеристики полученных соединений в различных условиях были одинаковыми. Для дальнейшего синтеза соединений **10a-f** был выбран метод А. Полные данные по характеристикам соединений **10a-f** получены с использованием метода А.

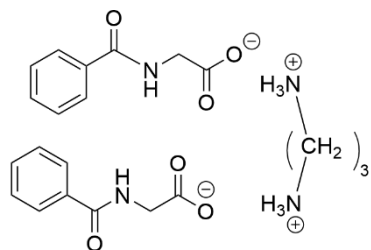
4.5.1 Бензоилглицинат (гиппурат) этан-1,2-диаммоний (10a)



Белый порошок. Выход – 2,31 г (99%). $T_{пл} = 160 - 164$ °С. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3299 (NH_{гипп}), 2926 (NH₃⁺), 1603 (асс. COO⁻), 1418 (с. COO⁻); ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, D₂O): 7.60 (дд, $J = 5.7, 3.8$, 4H, Ar), 7.46 –

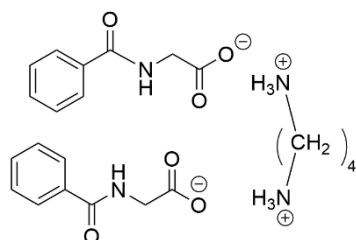
7.38 (м, 2H, Ar), 7.33 (тд, $J = 7.8, 7.2, 1.8$, 4H, Ar), 3.75 (с, 4H, -CH₂-гипп), 3.20 (с, 4H, -CH₂-). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., D₂O): 176.7, 170.2, 133.1, 132.1, 128.6, 127.0, 43.7, 36.5. Вычислено, %: С, 57.41; Н, 6.26; N, 13.39. C₂₀H₂₆N₄O₆. Найдено, %: С, 57.76; Н, 6.38; N, 13.42.

4.5.2 Бензоилглицинат (гиппурат) пропан-1,3-диаммоний (10b)



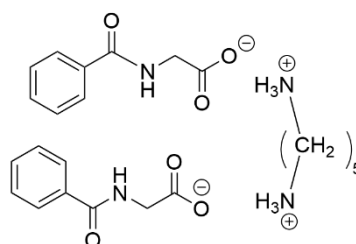
Белый порошок. Выход – 2,40г (99%). $T_{пл} = 149 - 151$ °С. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3318 ($NH_{гипп}$), 2925 (NH_3^+), 1601 (асс COO^-), 1412 (с COO^-); ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ , D_2O): 7.83 – 7.76 (м, 4H, Ar), 7.62 (тд, $J = 7.3, 1.6, 2H$, Ar), 7.53 (тд, $J = 7.7, 1.7, 4H$, Ar), 3.94 (с, 4H, $-CH_2-$ гипп), 3.09 (т, $J = 7.8, 4H$, $-CH_2-$), 2.12 – 2.00 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 179.5, 173.2, 136.0, 134.9, 131.5, 129.8, 46.5, 39.3, 27.6. Вычислено, %: С, 58.32; Н, 6.53; N, 12.96. $C_{21}H_{28}N_4O_6$. Найдено, %: С, 58.45; Н, 6.72; N, 13.02. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.5.3 Бензоилглицинат (гиппурат) бутан-1,4-диаммоний (10с)



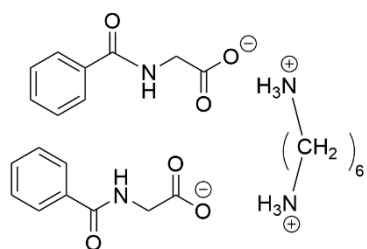
Белый порошок. Выход – 2,47 г (99%). $T_{пл} = 189 - 192$ °С. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3389 ($NH_{гипп}$), 2931 (NH_3^+), 1592 (асс COO^-), 1418 (с COO^-); ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ , D_2O): 7.64 – 7.57 (м, 4H, Ar), 7.47 – 7.38 (м, 2H, Ar), 7.33 (т, $J = 7.5, 4H$, Ar), 3.74 (с, 4H, $-CH_2-$ гипп), 2.87 – 2.77 (м, 4H, $-CH_2-$), 1.60 – 1.48 (м, 4H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 179.5, 173.1, 136.0, 134.9, 131.5, 129.8, 46.5, 41.5, 26.7. Вычислено, %: С, 59.18; Н, 6.77; N, 12.55. $C_{22}H_{30}N_4O_6$. Найдено, %: С, 59.24; Н, 6.98; N, 12.42.

4.5.4 Бензоилглицинат (гиппурат) пентан-1,5-диаммоний (10d)



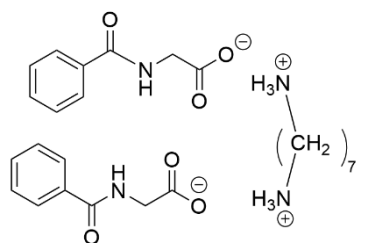
Белый порошок. Выход – 2,55 г (99%). $T_{пл} = 170 - 172$ °С. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3314 ($NH_{гипп}$), 2936 (NH_3^+), 1603 (асс COO^-), 1422 (с COO^-); ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ , D_2O): 7.68 – 7.61 (м, 4H, Ar), 7.50 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.37 (т, $J = 7.2, 4H$, Ar), 3.81 (с, 4H, $-CH_2-$ гипп), 2.82 (т, $J = 7.8, 4H$, $-CH_2-$), 1.59 – 1.46 (м, 4H, $-CH_2-$), 1.27 (тт, $J = 7.5, 4.4, 2H$, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 179.4, 173.6, 136.3, 135.3, 131.8, 130.2, 46.5, 42.2, 29.3, 27.5. Вычислено, %: С, 59.99; Н, 7.00; N, 12.17. $C_{23}H_{32}N_4O_6$. Найдено, %: С, 60.15; Н, 6.85; N, 12.09.

4.5.5 Бензоилглицинат (гиппурат) гексан-1,6-диаммоний (10е)



Белый порошок. Выход – 2,62 г (99%). $T_{пл} = 183 - 185$ °С. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3343 ($NH_{гипп}$), 2938 (NH_3^+), 1601 (асс COO^-), 1422 (с COO^-); ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ ц, D_2O): 7.59 – 7.63 (м, 4Н, Ar), 7.52 – 7.44 (м, 2Н, Ar), 7.34 (т, $J = 7.2$, 4Н, Ar), 3.98 (с, 4Н, $-CH_2-_{гипп}$), 2.97 – 3.01 (тд, $J = 7.5$, 1.5, 4Н, $-CH_2-$), 1.63 – 1.71 (п, $J = 7.1$, 4Н, $-CH_2-$), 1.39 – 1.43 (дж, $J = 7.2$, 3.8, 4Н, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 180.1, 173.3, 136.1, 135.3, 131.4, 130.2, 46.5, 42.1, 29.2, 27.8, 23.5. Вычислено, %: С, 60.74; Н, 7.22; N, 11.81. $C_{24}H_{34}N_4O_6$. Найдено, %: С, 60.71; Н, 7.22; N, 11.68.

4.5.6 Бензоилглицинат (гиппурат) гептан-1,7-диаммоний (10f)

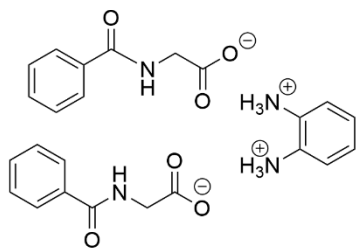


Белый порошок. Выход – 2,70 г (99%). $T_{пл} = 118 - 122$ °С. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3320 ($NH_{гипп}$), 2932 (NH_3^+), 1603 (асс COO^-), 1422 (с COO^-); ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ ц, D_2O): 7.80 (дт, $J = 8.5$, 1.5, 4Н, Ar), 7.62 (тд, $J = 7.4$, 1.4, 2Н, Ar), 7.52 (тд, $J = 7.5$, 1.5, 4Н, Ar), 3.93 (с, 4Н, $-CH_2-_{гипп}$), 2.94 (т, $J = 7.5$, 4Н, $-CH_2-$), 1.61 (п, $J = 7.1$, 4Н, $-CH_2-$), 1.32 – 1.35 (м, 6Н, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 179.4, 173.0, 135.9, 134.9, 131.4, 129.8, 46.5, 42.1, 30.4, 29.4, 28.1. Вычислено, %: С, 61.46; Н, 7.43; N, 11.47. $C_{25}H_{36}N_4O_6$. Найдено, %: С, 61.65; Н, 7.58; N, 11.52.

4.6 Синтез бензоилглицинат (гиппурат) арил(ди)аммоний (12а-с)

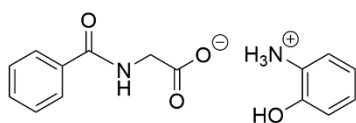
В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, помещают 2 г гиппуровой кислоты (0,011 моль) **1** и эквимольное количество диамина **11а-с**. Реакцию проводят в неполярном растворителе (бензол, толуол, о-ксилол) с азеотропным удалением выделяющейся воды в течение приблизительно 5-10 мин до образования бесцветного твердого вещества в реакционной смеси. По окончании реакции бесцветные кристаллы отделяют, промывают бензолом или *n*-гексаном и сушат на воздухе.

4.6.1 Бензоилглицинат (гиппурат) бензол-1,2-диаммоний (12а)



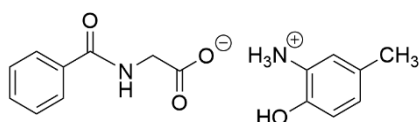
Желтоватый порошок. Выход – 2,19 г (84%). $T_{пл} = 127 - 128\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, D_2O): 8.45 (т, $J = 5.9$, 1H, Ar), 7.65 (дд, $J = 7.8, 2.3$, 4H, Ar), 7.55 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.38 (тд, $J = 7.8, 2.1$, 4H, Ar), 6.94 (квд, $J = 4.6, 1.9$, 4H, Ar), 3.87 (д, $J = 2.5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{-гипп}$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 175.6, 170.6, 133.1, 132.2, 129.3, 128.7, 127.1, 124.4, 120.8, 42.9. Вычислено, %: C, 61.79; H, 5.62; N, 12.01. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$. Найдено, %: C, 61.83; H, 5.39; N, 11.92.

4.6.2 Бензоилглицинат (гиппурат) 2-гидроксибензоламмоний (12b)



Бежевые кристаллы. Выход – 3,18 г (99%). $T_{пл} = 131 - 133\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, D_2O): 8.45 (т, $J = 5.9$, 1H, NH), 7.62 (дд, $J = 7.7, 2\text{H}$, Ar), 7.44 (т, $J = 7.4$, 1H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.6$, 2H, Ar), 7.05 (т, $J = 8.7$, 2H, Ar), 6.87 – 6.75 (м, 2H, Ar), 3.80 (с, 2H, $-\text{CH}_2\text{-гипп}$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 175.6, 170.6, 133.1, 132.2, 129.3, 128.7, 127.1, 124.4, 120.8, 42.9. Вычислено, %: C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: C, 62.55; H, 5.47; N, 9.64.

4.6.3 Бензоилглицинат (гиппурат) 2-гидрокси-4-метилбензоламмоний (12c)

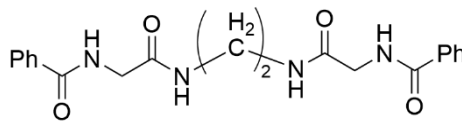


Бесцветные кристаллы. Выход – 2,97 г (88%). $T_{пл} = 129 - 131\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, D_2O): 8.33 (т, $J = 6.0$, 1H, NH), 7.61 (д, $J = 7.7$, 2H, Ar), 7.42 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar), 7.33 (т, $J = 7.6$, 2H, Ar), 6.87 – 6.78 (м, 2H, Ar), 6.70 (д, $J = 8.2$, 1H, Ar), 3.78 (с, 2H, $-\text{CH}_2\text{-}$), 2.05 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., D_2O): 176.3, 170.4, 133.2, 132.1, 130.8, 128.7, 127.8, 127.0, 122.4, 121.9, 116.1, 43.4, 19.4. Вычислено, %: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: C, 63.45; H, 6.87; N, 9.11.

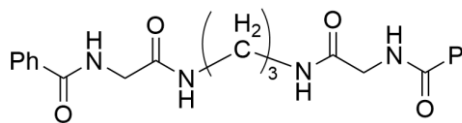
4.7 Синтез бис-амидов гиппуровой кислоты (13a-f)

В виалу из борсиликатного стекла, снабженную магнитной мешалкой, помещают 0,5 г соответствующей соли гиппуровой кислоты (**10a–f**). Виалу герметично закрывают силиконовой пробкой, помещают в реактор Monowave 50. Реакцию проводят при температурах, близких к температуре плавления соли, в течение 15 минут. Полученные вещества переносят в стеклянные пробирки для хранения.

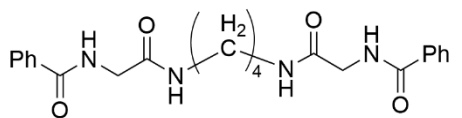
4.7.1 *N,N'*-((Этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))добензамид (13a)


Розоватый порошок. Выход – 0,32 г (70%). $T_{пл} = 144 - 148\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3301 (NH), 1639 (“амид I”). Вычислено, %: C, 62.82; H, 5.80; N, 14.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 62.63; H, 5.61; N, 14.47.

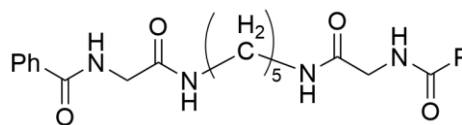
4.7.2 *N,N'*-((Пропан-1,3-диилбис(азандиил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))дибензамид (13b)


Розоватый порошок. Выход – 0,29 г (63%). $T_{пл} = 110 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3300 (NH), 1642 (“амид I”). Вычислено, %: C, 63.62; H, 6.10; N, 14.13. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 63.35; H, 5.98; N, 13.94.

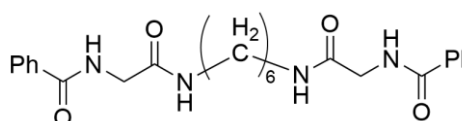
4.7.3 *N,N'*-((Бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))дибензамид (13c)


Розоватый порошок. Выход – 0,33 г (71%). $T_{пл} = 180 - 185\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3303 (NH), 1641 (“амид I”). Вычислено, %: C, 64.37; H, 6.38; N, 13.65. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 64.05; H, 6.15; N, 13.21.

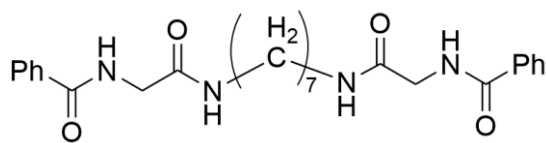
4.7.4 *N,N'*-((Пентан-1,5-диилбис(азандиил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))дибензамид (13d)


Розоватый порошок. Выход – 0,30 г (66%). $T_{пл} = 121 - 129\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3313 (NH), 1635 (“амид I”). Вычислено, %: C, 65.08; H, 6.65; N, 13.20. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 65.15; H, 6.48; N, 13.34.

4.7.5 *N,N'*-((Гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))дибензамид (13e)


Розоватый порошок. Выход – 0,32 г (69%). $T_{пл} = 138 - 141\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3309 (NH), 1645 (“амид I”). Вычислено, %: C, 65.73; H, 6.90; N, 12.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 65.52; H, 5.83; N, 12.62.

4.7.6 *N,N'*-((Гептан-1,7-диилбис(азандиил))бис(2-оксоэтан-2,1-диил))ди-бензамид (13f)



Розоватый порошок. Выход – 0,29 г (64%).

$T_{пл} = 137 - 145\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} :

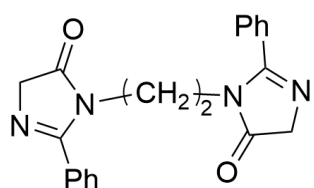
3302 (NH), 1643 (“амид I”). Вычислено, %:

C, 66.35; H, 7.13; N, 12.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C, 66.02; H, 6.98; N, 12.41.

4.8 Синтез бис-имидазол-4-онов (14a-e)

В фарфоровый тигель помещают 0,4-1 г солей **13a-d, f** и подвергают воздействию микроволнового излучения мощностью 900 Вт в течение 10-15 мин. После добавляют несколько капель дистиллированной воды и наблюдают окрашивание, затем снова подвергают микроволновому облучению в течение 2-4 мин. По окончании реакцию смесь затирают в воде и сушат.

4.8.1 3,3'-(Этан-1,2-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он) (14a)



Светло-желтый порошок. Выход – 0,62 г (75%). $T_{пл} = 210 -$

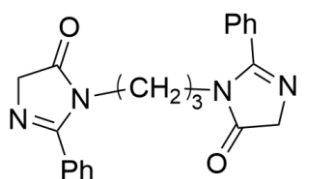
$215\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO-}d_6$): 1.38 (с,

2H, $-\text{CH}_2-$), 3.04 – 3.06 (д, $J = 6.0$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.80 – 3.82 (д,

$J = 6.0$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.43 – 7.54 (м, 5H, Ar), 7.80 – 7.92 (м, 5H, Ar). Вычислено, %:

C, 69.35; H, 5.24; N, 16.17. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, %: C, 69.15; H, 5.37; N, 16.08.

4.8.2 3,3'-(Пропан-1,3-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он) (14b)



Ярко-розовый порошок. Выход – 0,50 г (60%). $T_{пл} = 202 -$

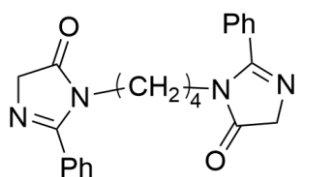
$205\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO-}d_6$): 1.53 (с,

2H, $-\text{CH}_2-$), 3.07 – 3.08 (д, $J = 6.0$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.81 – 3.82 (д, J

$= 6.0$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.42 – 7.53 (м, 5H, Ar), 7.85 – 7.90 (м, 5H, Ar). Вычислено, %: C,

69.98; H, 5.59; N, 15.55. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, %: C, 69.74; H, 5.45; N, 15.63.

4.8.3 3,3'-(Бутан-1,4-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он) (14c)



Светло-оранжевый порошок. Выход – 0,46 г (69%). $T_{пл} =$

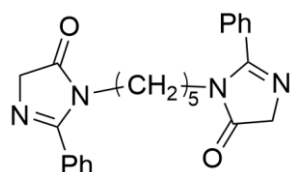
$183 - 185\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, $\text{DMSO-}d_6$):

1.38 (с, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.04 – 3.06 (д, $J = 6.0$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.80 –

3.82 (д, $J = 6.0$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.43 – 7.54 (м, 5H, Ar), 7.80 – 7.92 (м, 5H, Ar).

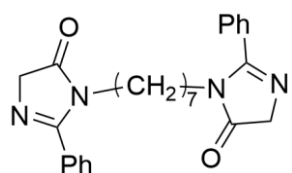
Вычислено, %: C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96. C₂₂H₂₂N₄O₂. Найдено, %: C, 70.43; H, 5.87; N, 14.69.

4.8.4 3,3'-(Пентан-1,5-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он) (14d)



Светло-коричневый порошок. Выход – 0,27 г (64%). T_{пл} = 172 – 177 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, DMSO-*d*₆): 3.05 – 3.06 (д, J = 6.0, 2H, -CH₂-), 3.81 – 3.82 (д, J = 6.0, 2H, -CH₂-), 7.41 – 7.53 (м, 5H, Ar), 7.80 – 7.87 (м, 5H, Ar). Вычислено, %: C, 71.11; H, 6.23; N, 14.42. C₂₃H₂₄N₄O₂. Найдено, %: C, 70.89; H, 6.07; N, 14.38.

4.8.5 3,3'-(Гептан-1,7-диил)бис(2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он) (14e)

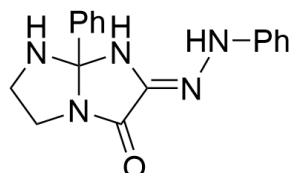


Светло-красный порошок. Выход – 0,41 г (77%). T_{пл} = 163 – 165 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, DMSO-*d*₆): 3.80 – 3.82 (д, J = 6.0, 2H, -CH₂-), 7.43 – 7.53 (м, 5H, Ar), 7.80 – 7.87 (м, 5H, Ar). Вычислено, %: C, 72.09; H, 6.78; N, 13.45. C₂₅H₂₈N₄O₂. Найдено, %: C, 72.15; H, 6.51; N, 13.24.

4.9 Синтез арилгидразинилиден-7а-фенилгидро-3H-имидазо[1,2-*a*]имидазол-3-онов (15a-f)

Смесь, состоящую из 1,6 ммоль соответствующего гидразона **5** и 1,6 ммоль 1,2-этилендиамина **9a** кипятили в 30 мл толуола с насадкой Дина-Старка 45 минут. После окончания реакции смесь упаривали при пониженном давлении, смолообразный осадок затирали в воде и ацетоне с последующим упариванием. В результате получали целевые соединения в виде мелкодисперсных порошков.

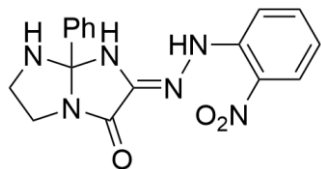
4.9.1 7а-Фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)гексагидро-3H-имидазо[1,2-*a*]имидазол-3-он (15a)



Светло-желтый порошок. Выход 0.40 г (81%), T_{пл} 76 – 78 °C. ИК-спектр (KBr) ν, см⁻¹: 3530 – 3308 (NH), 3134 – 2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1546 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц, ацетон-*d*₆): 7.98 (уш.т, 1H, =N-NH), 7.58 – 7.39 (м, 10H, Ar), 3.75 (с, 1H, NH), 3.67 – 3.61 (м, 2H, CH₂), 3.42 (с, J = 6.4, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 173.9, 158.2, 138.2, 130.3, 129.5, 128.9, 128.5, 125.8, 96.9,

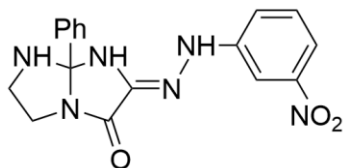
90.7, 50.3, 39.9. Вычислено, %: С: 66.43; Н: 5.58; N: 22.79. C₁₇H₁₇N₅O. Найдено, %: С: 66.23; Н: 5.51; N: 22.89.

4.9.2 2-[2-(2-Нитрофенил)гидразинилиден]-7а-фенилгидро-3Н-имидазо[1,2-а]имидазол-3-он (15b)



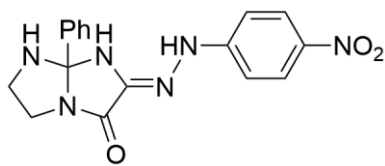
Светло-красный порошок. Выход 0.28 г (51%), T_{пл} 69 – 71 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3533 – 3315 (NH), 3129 – 2835 (CH₂), 1677 (-N-C=O), 1541 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, DMSO-d₆): 8.91 (уш.т, J = 6.1, 1H, NH), 8.83 (уш. д, J = 6.3, 2H, NH), 7.70 – 7.34 (м, 9H, Ar), 2.75-2.92 (м, 2H, CH₂), 1.72-1.87 (м, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., DMSO-d₆): 159.0, 156.9, 139.1, 134.1, 131.6, 131.0, 130.1, 129.4, 127.3, 126.4, 125.2, 125.1, 95.0, 37.3, 27.8. Вычислено, %: С: 57.95; Н: 4.58; N: 23.85. C₁₇H₁₆N₆O₃. Найдено, %: С: 57.74; Н: 4.31; N: 23.68.

4.9.3 2-[2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден]-7а-фенилгидро-3Н-имидазо[1,2-а]имидазол-3-он (15c)



Коричневый порошок. Выход – 0.37 г (65%), T_{пл} 82 – 84°С. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3522 – 3306 (NH), 3134 – 2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1530 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-d₆): 8.41 (с, 1H, =N-NH), 8.39 (д, J = 8.5, 2H, Ar), 8.07 (уш.с, 1H, Ar), 7.91 (д, J = 8.1, 1H, Ar), 7.84 (т, J = 8.0, 1H, Ar), 7.60 (д, J = 7.0, 2H, Ar), 7.53 (т, J = 7.3, 1H, Ar), 7.46 (д, J = 7.3, 1H, Ar), 3.75 (с, 1H, NH), 3.69 – 3.62 (м, 2H, CH₂), 3.42 (т, J = 6.4, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д., ацетон-d₆): 177.0, 157.6, 148.6, 131.6, 130.8, 130.6, 129.2, 128.8, 123.8, 120.7, 93.5, 92.2, 50.2, 39.9. Вычислено, %: С 57.95; Н 4.58; N 23.85. C₁₇H₁₆N₆O₃. Найдено, %: С 57.87; Н 4.61; N 24.11.

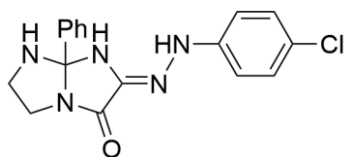
4.9.4 2-[2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден]-7а-фенилгидро-3Н-имидазо[1,2-а]имидазол-3-он (15d)



Красный порошок. Выход – 0.4 г (70%), T_{пл} 88 – 91°С. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3533 – 3311 (NH), 3134 – 2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1525 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц, ацетон-d₆): 8.39 (д, J = 8.9, 2H, Ar), 7.78 (д, J = 9.0,

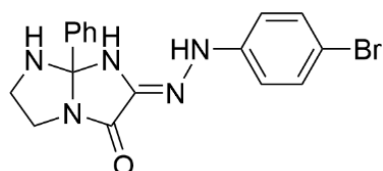
2H, Ar), 7.61 – 7.51 (м, 3H, Ar), 7.47 (т, $J = 7.4$, 2H, Ar), 3.75 (с, 1H, NH), 3.70 – 3.61 (м, 2H, CH₂), 3.43 (т, $J = 6.4$, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 178.9, 158.2, 142.7, 134.0, 130.8, 129.2, 128.8, 126.4, 124.8, 93.2, 89.4, 50.2, 39.9. Вычислено, %: C 57.95; H 4.58; N 23.85. C₁₇H₁₆N₆O₃. Найдено, %: C 57.82; H 4.51; N 24.05.

4.9.5 2-[2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден]-7а-фенилгидро-3H-имидазо[1,2-*a*]имидазол-3-он (15e)



Темно-бежевый порошок. Выход – 0,49 г (86%), $T_{пл}$ 79 – 81°C. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3528 – 3308 (NH), 3134 – 2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1546 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон-*d*₆): 8.35 (с, 1H, NH), 8.03 (ут, 1H, NH), 7.73 (д, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.55 (д, $J = 6.8$, 2H, Ar), 7.50 (д, $J = 7.2$, 2H, Ar), 7.48 – 7.41 (м, 3H, Ar), 3.70 – 3.63 (м, 2H, CH₂), 3.41 (т, $J = 6.5$, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 175.0, 158.4, 154.8, 137.4, 132.6, 130.4, 129.1, 128.7, 127.6, 122.7, 93.4, 93.2, 50.2, 39.9. Вычислено, %: C 59.74; H 4.72; N 20.49. C₁₇H₁₆ClN₅O. Найдено, %: C 59.23; H 4.93; N 21.02.

4.9.6 2-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-7а-фенилгидро-3H-имидазо[1,2-*a*]имидазол-3-он (15f)

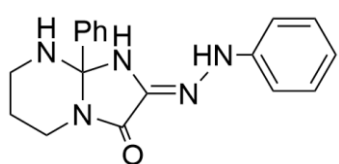


Светло-бежевый порошок. Выход – 0.51 г (91%), $T_{пл}$ 72 – 74°C. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3530 – 3308 (NH), 3134 – 2830 (CH₂), 1676 (-N-C=O), 1546 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., $J/\text{Гц}$, ацетон-*d*₆): 8.34 (с, 1H, NH), 8.01 (уш.т, 1H, NH), 7.73 (д, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.55 (д, $J = 8.5$, 2H, Ar), 7.50 (д, $J = 7.2$, 2H, Ar), 7.48 – 7.41 (м, 3H, Ar), 3.68 – 3.59 (м, 2H, CH₂), 3.41 (т, $J = 6.5$, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 165.8, 158.4, 154.8, 137.4, 132.6, 130.4, 129.0, 128.7, 127.6, 122.7, 93.1, 92.3, 50.2, 39.9. Вычислено, %: C 52.86; H 4.18; N 18.13. C₁₇H₁₆BrN₅O. Найдено, %: C 52.69; H 4.08; N 18.31. LDI MS: m/z 408.01 (⁷⁹Br), 410.01 (⁸¹Br) [M + Na]⁺, m/z (⁷⁹Br) 423.98, (⁸¹Br) 425.98 [M + K]⁺ (calcd m/z 408.04 (⁷⁹Br), 410.04 (⁸¹Br) [M + Na]⁺, m/z (⁷⁹Br) 424.01, (⁸¹Br) 426.01 [M + K]⁺).

4.10 Синтез арилгидразинилиден-8а фенилгексагидроимидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-онов (16a-f)

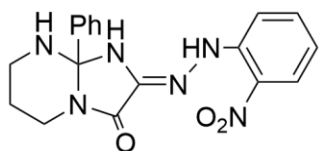
В плоскодонную колбу вносили 1,6 ммоль гидразона **5**, 30 мл сухого толуола и перемешивали при комнатной температуре 5 минут, затем добавляли 0,13 мл (1,6 ммоль) 1,3-пропандиамина **9b** и перемешивали 15 минут. Контроль реакции проводили с помощью ТСХ. Полученный раствор замораживали, осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе.

4.10.1 8а-Фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)гексагидроимидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-он (16a)



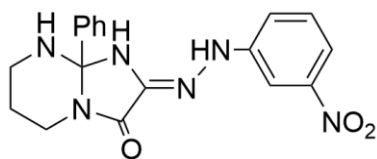
Светло-бежевый порошок. Выход – 0.45 г (85%), $T_{пл}$ 86 – 89°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3572 – 3287 (NH), 3134 – 2812 (CH_2), 1674 ($-N-C=O$), 1546 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, ацетон- d_6): 8.67 (с, 1H, NH), 8.30 (уш.т, 1H, NH), 7.57 – 7.37 (м, 9H, Ar), 3.57 (кв, $J = 7.7, 6.2$, 2H, $-CH_2-$), 3.40 (с, 1H, NH), 3.38 (т, $J = 6.3$, 2H, $-CH_2-$), 1.91 (дкв, $J = 12.6, 6.0$, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 174.8, 158.4, 157.2, 154.6, 138.3, 130.2, 129.4, 129.3, 128.9, 128.5, 125.8, 89.1, 49.8, 38.6, 29.9. Вычислено, %: C 67.27; H 5.96; N 21.79. $C_{18}H_{19}N_5O$. Найдено, %: C 67.17; H 5.99; N 21.81. LDI MS: m/z 344.10 $[M + Na]^+$, m/z 360.08 $[M + K]^+$ (вычисл. m/z 344.15 $[M + Na]^+$, m/z 360.12 $[M + K]^+$).

4.10.2 2-(2-(2-Нитрофенил)гидразинилиден)-8а-фенилгексагидро-имидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-он (16b)



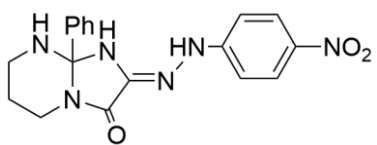
Светло-желтый порошок. Выход – 0.25 г (43%), $T_{пл}$ 72 – 74°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3579 – 3281 (NH), 3131 – 2819 (CH_2), 1670 ($-N-C=O$), 1539 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, $CDCl_3$): 8.53 (с, 1H, NH), 7.81 (д, $J = 6.9$, 2H, Ar), 7.54 – 7.19 (м, 7H, Ar), 3.82 – 3.60 (м, 2H, $-CH_2-$), 3.51 (м, 2H, $-CH_2-$), 2.21 – 1.96 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $CDCl_3$): 173.9, 159.7, 156.4, 155.1, 138.5, 135.2, 130.8, 130.3, 129.6, 129.0, 128.8, 128.6, 125.8, 123.6, 39.3, 29.7, 19.7. Вычислено, %: C 59.01; H 4.95; N 22.94. $C_{18}H_{18}N_6O_3$. Найдено, %: C 58.91; H 5.04; N 22.87.

4.10.3 2-(2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден)-8а-фенилгексагидро-имидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-он (16с)



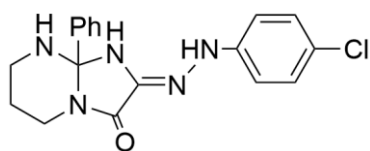
Коричневый порошок. Выход – 0.35 г (59%), $T_{пл}$ 89 – 91°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3572 – 3314 (NH), 3134 – 2812 (CH_2), 1674 ($-N-C=O$), 1533 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$, ацетон- d_6): 9.38 (с, 1H, NH), 8.81 (уш.т, 1H, NH), 8.40 (д, $J = 12.0$, 2H, Ar), 7.90 (д, $J = 6.7$, 1H, Ar), 7.84 (т, $J = 8.0$, 1H, Ar), 7.60 (д, $J = 7.0$, 2H, Ar), 7.53 (т, $J = 7.4$, 1H, Ar), 7.46 (д, $J = 7.3$, 2H, Ar), 3.65 – 3.54 (м, 2H, $-CH_2-$), 3.36 (т, $J = 6.3$, 2H, $-CH_2-$), 2.00 – 1.86 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 168.4, 158.2, 138.9, 131.5, 130.8, 130.6, 129.2, 128.8, 127.4, 123.8, 120.6, 87.6, 49.9, 38.8, 29.9. Вычислено, %: C 59.01; H 4.95; N 22.94. $C_{18}H_{18}N_6O_3$. Найдено, %: C 58.92; H 4.89; N 22.76. LDI MS: m/z 389.08 $[M + Na]^+$, m/z 405.06 $[M + K]^+$ (вычисл m/z 389.13 $[M + Na]^+$, m/z 405.11 $[M + K]^+$).

4.10.4 2-(2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден)-8а-фенилгексагидро-имидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-он (16d)



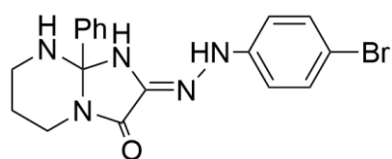
Коричневый порошок. Выход – 0.41 г (69%), $T_{пл}$ 87 – 89°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3572 – 3298 (NH), 3134 – 2812 (CH_2), 1674 ($-N-C=O$), 1525 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$, ацетон- d_6): 8.81 (с, 1H, NH), 8.40 (д, $J = 9.0$, 2H, Ar), 7.78 (дд, $J = 9.1$, 3.3, 2H, Ar), 7.58 (д, $J = 8.9$, 2H, Ar), 7.54 (д, $J = 6.1$, 2H, Ar), 7.47 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 3.59 (дкв, $J = 12.0$, 6.1, 2H, $-CH_2-$), 3.36 (т, $J = 6.3$, 2H, $-CH_2-$), 3.30 (с, 1H, NH), 1.94 (дт, $J = 19.6$, 6.9, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 177.1, 158.1, 134.8, 130.7, 130.2, 129.2, 128.8, 127.4, 126.4, 124.8, 89.4, 49.9, 38.8, 29.7. Вычислено, %: C 59.01; H 4.95; N 22.94. $C_{18}H_{18}N_6O_3$. Найдено, %: C 58.34; H 4.46; N 23.21. LDI MS: m/z 389.07 $[M + Na]^+$, m/z 405.06 $[M + K]^+$ (вычисл. m/z 389.13 $[M + Na]^+$, m/z 405.11 $[M + K]^+$).

4.10.5 2-(2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден)-8а-фенилгексагидро-имидазо[1,2-а]пиримидин-3(2H)-он (16е)



Красный порошок. Выход – 0.51 г (83%), $T_{пл}$ 85 – 87°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3572 – 3330 (NH), 3134 – 2812 (CH_2), 1674 ($-N-C=O$), 1548 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$, ацетон- d_6): 8.72 (с, 1H, NH), 8.33 (уш.т, 1H, NH), 7.58 (д, $J = 6.8$, 2H, Ar), 7.56 (д, $J = 5.8$, 2H, Ar), 7.56 – 7.48 (м, 3H, Ar), 7.46 (д, $J = 7.5$, 2H, Ar), 3.60 – 3.55 (м, 2H, $-CH_2-$), 3.54 (с, 1H, NH), 3.35 (т, $J = 6.5$, 2H, $-CH_2-$), 1.96 – 1.89 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 177.0, 158.2, 136.9, 134.6, 130.4, 129.6, 129.0, 128.6, 128.2, 127.4, 92.8, 49.8, 38.6, 29.9. Вычислено, %: C 60.76; H 5.10; Cl 9.96; N 19.68. $C_{18}H_{18}ClN_5O$. Найдено, %: C 60.61; H 5.13; N 19.45. LDI MS: m/z 378.06 $[M + Na]^+$, m/z 394.03 $[M + K]^+$ (вычисл. m/z 378.11 $[M + Na]^+$, m/z 394.08 $[M + K]^+$).

4.10.6 2-(2-(4-Бромфенил)гидразинилиден)-8a-фенилгексагидроимидазо[1,2-a]пиримидин-3(2H)-он (16f)



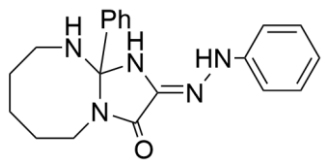
Светло-бежевый порошок. Выход – 0.45 г (85%), $T_{пл}$ 81 – 82°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3572 – 3295 (NH), 3134 – 2812 (CH_2), 1674 ($-N-C=O$), 1546 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$, ацетон- d_6): 9.37 (с, 1H, NH), 8.78 (уш.т, 1H, NH), 8.39 (д, $J = 9.1$, 2H, Ar), 7.78 (д, $J = 9.1$, 2H, Ar), 7.62 – 7.42 (м, 5H, Ar), 3.64 – 3.53 (м, 2H, $-CH_2-$), 3.55 (с, 1H, NH), 3.36 (т, $J = 6.2$, 2H, $-CH_2-$), 1.95 – 1.86 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 166.7, 158.1, 147.7, 142.8, 130.7, 129.2, 128.8, 127.4, 126.4, 124.8, 92.9, 49.9, 38.8, 29.8. Вычислено, %: C 54.01; H 4.53; N 17.50. $C_{18}H_{18}BrN_5O$. Найдено, %: C 54.02; H 4.53; N 17.50. LDI MS: m/z 422.01 (^{79}Br), 424.02 (^{81}Br) $[M + Na]^+$, m/z (^{79}Br) 437.99, (^{81}Br) 439.98 $[M + K]^+$ (вычисл. m/z 422.06 (^{79}Br), 424.06 (^{81}Br) $[M + Na]^+$, m/z (^{79}Br) 438.03, (^{81}Br) 440.03 $[M + K]^+$).

4.11 Синтез арилгидразинилиден-10a-фенилоктагидроимидазо[1,2-a][1,3]диазоцин-3(2H)-онов (17a, c-f)

1,6 ммоль соответствующего гидразона **5** помещали в круглодонную колбу, добавляли 30 мл толуола и нагревали 15 минут, после чего добавляли 1,6 ммоль 1,5-диаминопентана **9d** и кипятили 10 минут. Завершение реакции

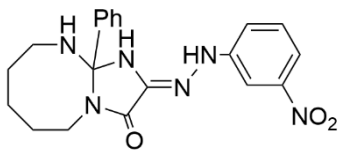
контролировали с помощью ТСХ. Полученный раствор замораживали, осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе.

4.11.1 10а-Фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)октагидроимидазо[1,2-а][1,3]дiazоцин-3(2H)-он (17a)



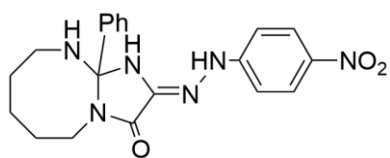
Светло-желтый порошок. Выход – 0.43 г (77%), $T_{пл}$ 86 – 88°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3517 – 3277 (NH), 3097 – 2857 (CH_2), 1677 ($-N-C=O$), 1546 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/H ц, ацетон- d_6): 8.00 (т, $J = 6.2$, 1H, NH), 7.58 – 7.43 (м, 8H, Ar), 7.47 – 7.36 (м, 2H, Ar), 3.49 (кв, $J = 7.2$, 2H, $-CH_2-$), 3.19 (т, $J = 7.0$, 2H, $-CH_2-$), 1.80 – 1.66 (м, 4H, $-CH_2-$), 1.52 (кв, $J = 14.8$, 7.7, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 182.4, 158.7, 146.9, 138.3, 130.2, 129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 127.7, 125.8, 91.0, 84.9, 50.8, 38.8, 30.6, 24.2. Вычислено, %: C 68.74; H 6.63; N 20.04. $C_{20}H_{23}N_5O$. Найдено, %: C 68.66; H 6.59; N 20.04. LDI MS: m/z 372.14 $[M + Na]^+$, m/z 388.11 $[M + K]^+$ (calcd m/z 372.18 $[M + Na]^+$, m/z 388.15 $[M + K]^+$).

4.11.2 2-[2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидроимидазо[1,2-а][1,3]дiazоцин-3(2H)-он (17c)



Бежевый порошок. Выход – 0.42 г (66%), $T_{пл}$ 88 – 90°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3517 – 3332 (NH), 3097 – 2860 (CH_2), 1682 ($-N-C=O$), 1530 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/H ц, ацетон- d_6): 8.40 (д, $J = 7.4$, 1H, NH), 8.06 (т, $J = 7.9$, 1H, NH), 7.91 (т, $J = 1.6$, 1H, Ar), 7.85 (д, $J = 0.8$, 1H, Ar), 7.58 (д, $J = 7.0$, 2H, Ar), 7.56 – 7.41 (м, 3H, Ar), 7.28 – 7.09 (м, 2H, Ar), 3.55 – 3.46 (м, 2H, $-CH_2-$), 3.24 – 3.13 (м, 2H, $-CH_2-$), 1.75 (п, $J = 7.3$, 4H, $-CH_2-$), 1.62 – 1.49 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 177.2, 158.3, 138.9, 131.6, 130.8, 130.6, 129.1, 128.7, 127.3, 123.8, 120.6, 92.9, 50.9, 38.8, 29.2, 24.2. Вычислено, %: C 60.90; H 5.62; N 21.31. $C_{20}H_{22}N_6O_3$. Найдено, %: C 60.88; H 5.58; N 21.13.

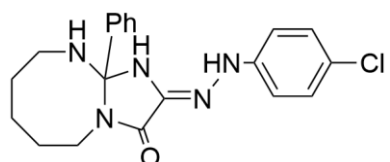
4.11.3 2-[2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден]-10а-фенилокта-гидроимидазо[1,2-а][1,3]дiazоцин-3(2H)-он (17d)



Светло-бежевый порошок. Выход – 0.47 г (73%), $T_{пл}$ 82 – 84°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3517 – 3308 (NH), 3113 – 2860 (CH_2), 1682 ($-N-C=O$), 1522 ($C=N$). ЯМР

1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\Gamma_{ц}$, DMSO- d_6): 8.74 (т, $J = 6.0$, 1H, NH), 8.34 (д, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.55 – 7.47 (м, 3H, Ar), 7.47 – 7.40 (м, 2H, Ar), 3.28 (кв, $J = 6.6$, 2H, $-CH_2-$), 1.56 (п, $J = 7.4$, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $CDCl_3$): 183.7, 160.8, 131.3, 129.0, 124.8, 121.9, 110.0, 97.0, 51.7, 39.3, 34.6, 29.7, 29.4, 22.7. Вычислено, %: C 60.90; H 5.62; N 21.31. $C_{20}H_{22}N_6O_3$. Найдено, %: C 60.86; H 5.62; N 21.56.

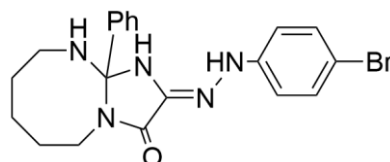
4.11.4 2-[2-(4-Хлорфенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидроимидазо[1,2-а][1,3]диазоцин-3(2H)-он (17e)



Бесцветный порошок. Выход – 0.56 г (87%), $T_{пл}$ 98 – 101°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3517 – 3293 (NH), 3097 – 2857 (CH_2), 1669 ($-N-C=O$), 1548 ($C=N$). ЯМР 1H (400

МГц, δ , м.д., $J/\Gamma_{ц}$, ацетон- d_6): 8.02 (уш.т, 1H, NH), 7.62 – 7.39 (м, 9H, Ar), 3.48 (т, $J = 7.0$, 2H, $-CH_2-$), 3.18 (кв, $J = 7.2$, 2H, $-CH_2-$), 2.31 (с, 1H, NH), 1.73 (кв, $J = 7.2$, 4H, $-CH_2-$), 1.54 (тт, $J = 15.1$, 7.0, 4H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 176.7, 158.3, 136.9, 134.6, 130.4, 129.5, 129.0, 128.6, 127.4, 93.9, 88.4, 38.7, 35.7, 29.3, 24.2. Вычислено, %: C 62.58; H 5.78; N 18.24. $C_{20}H_{22}ClN_5O$. Найдено, %: C 62.55; H 5.61; N 18.32. LDI MS: m/z 406.10 $[M + Na]^+$, m/z 422.07 $[M + K]^+$ (вычисл. m/z 406.14 $[M + Na]^+$, m/z 422.11 $[M + K]^+$).

4.11.5 2-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-10а-фенилоктагидро-имидазо[1,2-а][1,3]диазоцин-3(2H)-он (17f)



Желтоватый порошок. Выход – 0.53 г (86%), $T_{пл}$ 73 – 75°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3517 – 3311 (NH), 3097 – 2857 (CH_2), 1672 ($-N-C=O$), 1546 ($C=N$). ЯМР

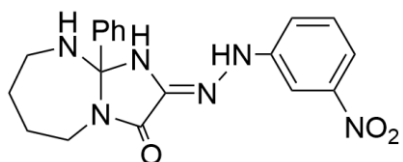
1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\Gamma_{ц}$, ацетон- d_6): 8.03 (уш.т, 1H, NH), 7.76 – 7.70 (м, 4H, Ar), 7.58 – 7.40 (м, 5H, Ar), 3.46 (кв, $J = 7.2$, 2H, $-CH_2-$), 3.19 (т, $J = 7.0$, 2H, $-CH_2-$), 1.79 – 1.56 (м, 4H, $-CH_2-$), 1.53 – 1.39 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 180.4, 154.7, 137.4, 132.6, 130.4, 129.0, 128.7, 127.6, 122.6,

92.7, 84.7, 50.8, 38.8, 30.50, 24.7. Вычислено, %: С 56.08; Н 5.18; N 16.35. $C_{20}H_{22}BrN_5O$. Найдено, %: С 56.11; Н 5.15; N 16.31.

4.12 Синтез арилгидразинилиден-9а-фенилоктагидро-3Н-имидазо[1,2-а][1,3]дiazепин-3-онов (18с,g)

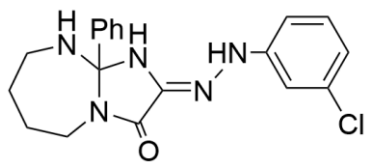
Смесь, состоящую из 1,6 ммоль соответствующего гидразона **5** и 0,5 ммоль *n*-толуолсульфокислоты, кипятили в 50 мл сухого толуола 10 минут. Затем в кипящий раствор добавляли 3,2 ммоль 1,4-диаминобутана **9с** и кипятили с азеотропной отгонкой воды 1,5 часа. После окончания реакции смесь убрали в морозилку на ночь, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе.

4.12.1 2-(2-(3-Нитрофенил)гидразинилиден)-9а-октагидро-3Н-имидазо[1,2-а][1,3]дiazепин-3-он (18с)



Бежевый порошок. Выход – 0.14 г (15%), $T_{пл}$ 81 – 82 °С. ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, $CDCl_3$): 8.29 (д, $J = 7.2$, 3H, Ar), 7.73 (д, $J = 7.3$, 1H, Ar), 7.62 (т, $J = 7.9$, 1H, Ar), 7.49 (д, $J = 6.9$, 2H, Ar), 7.45 – 7.37 (м, 2H, Ar), 3.66 – 3.60 (м, 4H, $-CH_2-$), 2.89 (т, $J = 6.3$, 2H, $-CH_2-$), 1.92 – 1.68 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $CDCl_3$): 158.8, 157.2, 155.3, 138.5, 131.2, 130.8, 130.4, 129.0, 123.9, 120.4, 100.3, 39.7, 37.6, 36.6, 32.5. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.30; N 22.09. $C_{19}H_{20}N_6O_3$. Найдено, %: С 59.84; Н 5.17; N 22.13.

4.12.2 2-(2-(3-Хлорфенил)гидразинилиден)-9а-октагидро-3Н-имидазо[1,2-а][1,3]дiazепин-3-он (18g)

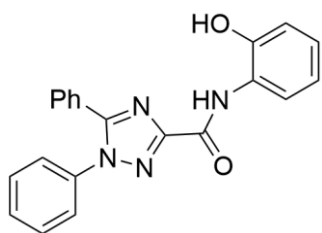


Светло-бежевый порошок. Выход – 0.14 г (45%), $T_{пл}$ 197 – 200 °С. ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J /Гц, $DMSO-d_6$): 8.53 (с, 1H, NH), 7.81 (д, $J = 6.9$, 2H, Ar), 7.54 – 7.19 (м, 7H, Ar), 3.82 – 3.60 (м, 2H, $-CH_2-$), 3.51 (м, 2H, $-CH_2-$), 2.21 – 1.96 (м, 2H, $-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., $DMSO-d_6$): 173.9, 159.7, 156.4, 155.1, 138.5, 135.2, 130.8, 130.3, 129.6, 129.0, 128.8, 128.6, 125.8, 123.6, 39.3, 29.7, 19.7. Вычислено, %: С 61.70; Н 5.45; N 18.94. $C_{19}H_{20}ClN_5O$. Найдено, %: С 61.67; Н 5.32; N 18.79.

4.13 Синтез 1-(2-гидроксиарил)-*N*-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидов (19a-f)

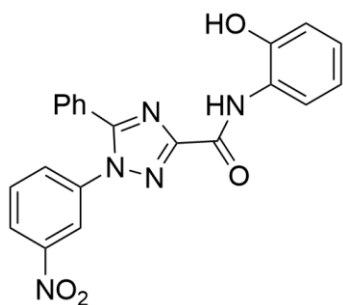
В круглодонную колбу вносили 1 ммоль гидразона **5**, 1 ммоль 2-аминофенола или 2-амино-4-метилфенола, 1 мл ледяной уксусной кислоты и 35 мл *n*-бутанола. Полученную смесь кипятили 3-5 часов с азеотропной отгонкой воды, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

4.13.1 *N*-(2-гидроксифенил)-1,5-дифенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (19a)



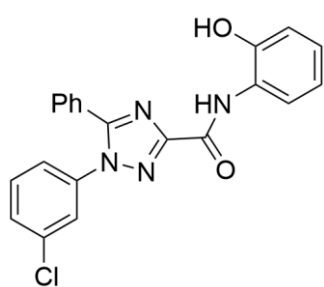
Бежевый порошок. Выход – 0.10 г (27%), $T_{пл}$ 224 – 226 °C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3521 – 3316 (NH), 3089 – 2851 (CH_2), 1675 ($-N-C=O$), 1541 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$, DMSO- d_6): 10.03 (с, 1H, OH), 9.76 (с, 1H, NH), 8.12 (с, 1H, Ar), 7.60 – 7.39 (м, 10H, Ar), 6.81 – 6.72 (м, 2H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO - d_6): 155.1, 154.9, 154.1, 145.7, 137.8, 131.1, 130.3, 130.1, 129.2, 128.4, 127.2, 126.4, 126.1, 125.4, 121.0, 115.3. Вычислено, %: C 70.77; H 4.53; N 15.72. $C_{21}H_{16}N_4O_2$. Найдено, %: C 70.61; H 4.33; N 15.68.

4.13.2 *N*-(2-гидроксифенил)-1-(3-нитрофенил)-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (19b)



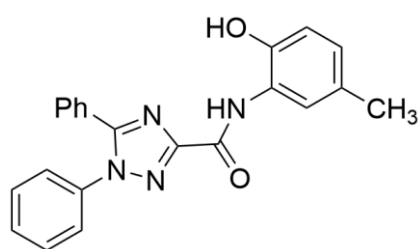
Бежевый порошок. Выход – 0.23 г (57%), $T_{пл}$ 226 – 228 °C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3511 – 3315 (NH), 3091 – 2849 (CH_2), 1670 ($-N-C=O$), 1547 ($C=N$). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$, ацетон- d_6): 9.84 (с, 1H, NH), 9.29 (с, 1H, OH), 8.51 – 8.32 (м, 3H, Ar), 7.97 (дд, $J=7.8, 2.0$, 1H, Ar), 7.87 (т, $J=8.1$, 1H, Ar), 7.68 – 7.62 (м, 2H, Ar), 7.60 – 7.45 (м, 3H, Ar), 7.07 – 6.87 (м, 3H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., ацетон- d_6): 156.9, 156.3, 155.6, 148.6, 146.5, 138.8, 131.7, 130.9, 129.3, 128.9, 127.0, 124.6, 124.1, 120.8, 120.3, 120.0, 115.2. Вычислено, %: C 62.84; H 3.77; N 17.45. $C_{21}H_{15}N_5O_4$. Найдено, %: C 62.58; H 3.65; N 17.34.

4.13.3 1-(3-Хлорфенил)-*N*-(2-гидроксифенил)-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (19c)



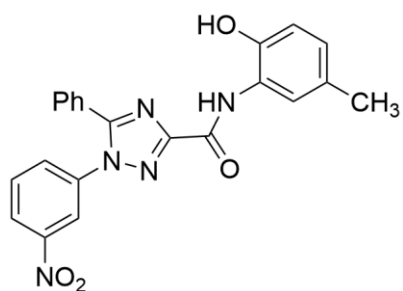
Желтоватые кристаллы. Выход – 0.12 г (30%), $T_{пл}$ 219 – 220°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3349 (ОН), 3204 (NH), 1681 (C=O (Амид I), 1595 (-N-C=O (Амид II). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ , DMSO- d_6): 10.29 (с, 1H, NH), 9.66 (с, 1H, OH), 8.23 (д, $J = 7.9$, 1H, Ar), 7.69 (д, $J = 2.0$, 1H, Ar), 7.65 – 7.60 (м, 1H, Ar), 7.59 – 7.41 (м, 7H, Ar), 7.05 – 6.91 (м, 2H, Ar), 6.85 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 156.5, 156.3, 155.5, 147.1, 139.00, 134.1, 131.7, 131.2, 130.3, 129.4, 129.3, 127.0, 126.5, 126.2, 125.3, 125.1, 120.4, 119.8, 115.3. Вычислено, %: С 64.54; Н 3.87; N 14.34. $C_{21}H_{15}ClN_4O_2$. Найдено, %: С 64.49; Н 3.81; N 14.28. Структура соединения подтверждена методом РСА.

4.13.4 N-(2-гидрокси-4-метилфенил)-1,5-дифенил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (19d)



Бесцветные кристаллы. Выход – 0.10 г (27%), $T_{пл}$ 246 – 247 °С. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3526 – 3319 (NH), 3088 – 2850 (CH_2), 1677 (-N-C=O), 1541 (C=N). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ , DMSO- d_6): 10.11 (с, 1H, OH), 9.63 (с, 1H, NH), 8.08 (с, 1H, Ar), 7.57 – 7.38 (м, 10H, Ar), 6.86 – 6.75 (м, 2H, Ar), 2.23 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO - d_6): 156.4, 156.4, 155.3, 144.7, 137.8, 131.1, 130.3, 130.1, 129.2, 129.2, 128.4, 127.2, 126.4, 126.1, 125.3, 120.7, 115.1, 21.1. Вычислено, %: С 71.34; Н 4.90; N 15.13. $C_{22}H_{18}N_4O_2$. Найдено, %: С 71.19; Н 4.87; N 15.25.

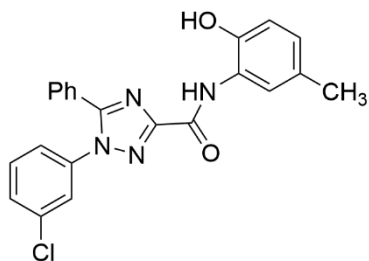
4.13.5 N-(2-гидрокси-4-метилфенил)-1-(3-нитрофенил)-5-фенил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (19e)



Бежевый порошок. Выход – 0.23 г (57%), $T_{пл}$ 203 – 205°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3511 – 3320 (NH), 3092 – 2847 (CH_2), 1678 (-N-C=O), 1540 (C=N). ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Γ , ацетон- d_6): 9.79 (с, 1H, NH), 9.31 (с, 1H, OH), 8.63 (т, $J = 1.5$, 1H, Ar), 8.21 (дт, $J = 7.6$, 1.5, 1H, Ar), 7.98 (д, $J = 1.5$, 1H, Ar), 7.90 (т, $J = 7.3$, 1H, Ar), 7.82 –

7.73 (м, 3H, Ar), 7.51 – 7.43 (м, 3H, Ar), 7.07 – 7.02 (м, 1H, Ar), 6.87 (д, $J = 7.5$, 1H, Ar), 2.31 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., ацетон-*d*₆): 156.8, 156.1, 155.6, 148.6, 146.5, 138.8, 131.7, 130.9, 129.3, 128.9, 127.0, 124.6, 124.1, 120.8, 120.3, 120.0, 115.2, 21.5. Вычислено, %: С 63.61; Н 4.13; N 16.86. C₂₂H₁₇N₅O₄. Найдено, %: С 63.44; Н 4.01; N 16.67.

4.13.6 1-(3-Хлорфенил)-*N*-(2-гидрокси-4-метилфенил)-5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (19f)

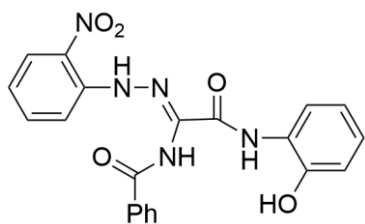


Светло-бежевый порошок. Выход – 0.22 г (53%), $T_{пл}$ 196 – 199°C. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3520 – 3319 (NH), 3087 – 2853 (CH₂), 1673 (-N-C=O), 1548 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Γ ц, DMSO-*d*₆): 10.05 (с, 1H, NH), 9.63 (с, 1H, OH), 8.08 (с, 1H, Ar), 7.70 (д, $J = 2.4$, 1H, Ar), 7.63 (д, $J = 8.1$, 1H, Ar), 7.57 – 7.46 (м, 7H, Ar), 6.89 – 6.74 (м, 2H, Ar), 2.24 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д., DMSO-*d*₆): 156.5, 156.2, 155.5, 144.7, 139.0, 134.1, 131.7, 131.2, 130.3, 129.4, 129.3, 128.4, 127.2, 126.5, 126.0, 125.3, 125.3, 120.7, 115.1, 21.1. Вычислено, %: С 65.27; Н 4.23; N 13.84. C₂₂H₁₇ClN₄O₂. Найдено, %: С 65.13; Н 4.10; N 13.71.

4.14 Синтез *N*-1-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-2-оксоэтил)бен-замидов (20a,b)

В круглодонную колбу вносили 1 ммоль гидразона **5b**, 1 ммоль 2-аминофенола или 2-амино-4-метилфенола, 1 мл ледяной уксусной кислоты и 35 мл *n*-бутанола. Полученную смесь кипятили 1 час с азеотропной отгонкой воды, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

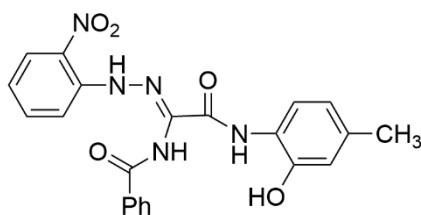
4.14.1 *N*-2-((2-гидроксифенил)амино)-1-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-2-оксоэтил)бензамид (20a)



Желтые кристаллы. Выход – 0.18 г (43%), $T_{пл}$ 213 – 216°C. ИК-спектр (KBr) ν , см⁻¹: 3369 (OH), 3296 (NH), 1650 (C=O (Амид I), 1612 (C=N), 1537 (-N-C=O (Амид II), 1495 (NO₂ as), 1329 (NO₂ s). ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Γ ц, DMSO-*d*₆): 10.98 (с, 1H, NH-N), 10.68 (с, 1H, NH), 10.26 (с, 1H, OH),

9.68 (с, 1H, NH), 8.18 (д, $J = 8.6$, 1H, Ar), 8.10 – 7.94 (м, 4H, Ar), 7.78 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 7.73 – 7.65 (м, 1H, Ar), 7.59 (т, $J = 7.5$, 2H, Ar), 7.11 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 7.04 – 6.90 (м, 2H, Ar), 6.83 (т, $J = 7.5$, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 166.2, 158.7, 147.9, 139.9, 137.1, 133.3, 132.6, 129.2, 128.6, 126.5, 126.1, 125.3, 121.0, 119.8, 116.3, 115.6. Вычислено, %: С 60.14; Н 4.09; N 16.70. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено, %: С 60.03; Н 4.25; N 16.65.

4.14.2 *N*-(2-((2-гидрокси-4-метилфенил)амино)-1-(2-(2-нитрофенил)гидразинилиден)-2-оксоэтил)бензамид (20b)



Желтые кристаллы. Выход – 0.19 г (43%), $T_{\text{пл}}$ 210 – 212°C. ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3368 (ОН), 3273 (NH), 1654 (C=O (Амид I), 1610 (C=N), 1542 (-N-C=O (Амид II), 1489 (NO_2 as), 1325 (NO_2 s). ЯМР

^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$, DMSO- d_6): 11.00 (с, 1H, NH-N), 10.67 (с, 1H, NH), 9.99 (с, 1H, OH), 9.64 (с, 1H, NH), 8.18 (д, $J = 8.5$, 1H, Ar), 8.04 (т, 3H, Ar), 7.82 (с, 1H, Ar), 7.77 (т, $J = 7.9$, 1H, Ar), 7.67 (д, $J = 7.2$, 1H, Ar), 7.60 (т, $J = 7.6$, 2H, Ar), 7.11 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 6.84 – 6.76 (м, 2H, Ar), 2.21 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д., DMSO- d_6): 166.3, 158.6, 145.5, 139.9, 137.1, 133.3, 133.1, 132.9, 132.7, 129.2, 128.6, 128.3, 126.5, 125.9, 125.5, 121.5, 121.0, 116.3, 115.4, 21.0. Вычислено, %: С 60.97; Н 4.42; N 16.16. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено, %: С 61.10; Н 4.31; N 16.27.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза новых арил(гетарил)гидразинилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов и *N*-гетарил-4-(2-(5-оксо-2-фенилоксазол-4(5*H*)-илиден)гидразинил)бензолсульфонамидов. Установлено, что выходы целевых продуктов определяются стерическими и электронными эффектами заместителей, а использование глубокого эвтектического растворителя позволяет проводить диазотирование сульфаниламидов при комнатной температуре (без охлаждения) и получать соответствующие гидразоны с высокими выходами.
2. Исследованы особенности геометрической изомерии и пространственного строения арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она. Установлено, что арил(гетарил)гидразоны оксазол-5(4*H*)-она преимущественно существуют в *Z*-конфигурации, при этом природа заместителя не оказывает существенного влияния на геометрию сопряжённого фрагмента, но определяет характер межмолекулярных взаимодействий и кристаллической упаковки. Для диметиламинопроизводного в растворе установлено сосуществование *Z*- и *E*-форм в соотношении 1.3 к 1.
3. Изучены спектральные и фотофизические свойства синтезированных гидразонов. Установлено влияние природы заместителей на тип спектральных профилей в спектрах флуоресценции и на спектры поглощения арил(гетарил)гидразонов оксазол-5(4*H*)-она; их депротонирование сопровождается выраженным батохромным сдвигом полосы поглощения вследствие перераспределения электронной плотности в сопряжённой системе.
4. Исследовано взаимодействие гиппуровой кислоты с алифатическими диаминами и ароматическими бинуклеофилами. Установлено, что данное взаимодействие приводит к образованию устойчивых солей (гиппуратов), стабилизированных обширной системой водородных связей. Дополнительная активация солей открывает путь к продуктам конденсации линейного или циклического строения.

5. Разработаны подходы к синтезу новых азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакций производных оксазол-5(4*H*)-она с бинуклеофилами. Получены ранее не описанные производные имидазо[1,2-*a*]имидазолонов, имидазо[1,2-*a*]пиримидинонов, имидазо[1,2-*a*][1,3]дизазиолонов, имидазо[1,2-*a*][1,3]дизапинонов и 1,2,4-триазолов. Установлено, что направление циклизации гидразонов оксазол-5(4*H*)-она с терминальными диаминами определяется длиной углеродной цепи и конформационной подвижностью бинуклеофила, что приводит к формированию бициклических систем различного размера. В реакциях с *o*-аминофенолами преимущественно реализуется перегруппировка с образованием 1,2,4-триазольного цикла, тогда как *o*-нитрозаместитель стабилизирует ациклический интермедиат и препятствует циклизации.

6. Строение всех синтезированных соединений подтверждено комплексом современных физико-химических методов анализа, включая ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопию, рентгеноструктурный анализ и квантово-химические расчёты.

7. В результате исследований *in vitro* установлено, что переход от исходных гидразонов к бициклическим производным способствует усилению антибактериальной активности, а наличие атомов галогена в арильном фрагменте является благоприятным структурным фактором. Наиболее выраженная активность выявлена для отдельных производных в отношении *S. aureus* и представителей рода *Pseudomonas*; результаты молекулярного докинга позволили интерпретировать выявленные закономерности активности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kitaev, Y. P. The Structure of Hydrazones / Y. P. Kitaev, B. I. Buzykin, T. V. Troepol'skaya // Russian Chemical Reviews. – 1970. – Т. 39. – № 6. – С. 441-456.
2. “Clicked” Hydrazone Photoswitches / D. Sosnin, M. Izadyar, S. A. A. Abedi [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2025. – Vol. 147. – № 18. – P. 14930-14935.
3. Hetero-Hydrazone Photoswitches / D. Sosnin, S. A. A. Abedi, M. Izadyar [et al.] // Angewandte Chemie. – 2025. – P. e202515136.
4. Bismillah, A. N. Boron difluoride hydrazone (BODIHY) complexes: A new class of fluorescent molecular rotors / A. N. Bismillah, I. Aprahamian // Journal of Physical Organic Chemistry. – 2023. – Vol. 36. – Boron difluoride hydrazone (BODIHY) complexes. – № 7. – P. e4485.
5. Synthesis, characterization, computational, antioxidant and fluorescence properties of novel 1,3,5-trimesic hydrazones derivatives / I. Mhaidat, F. Alwedian, T. Ababneh [et al.] // Heliyon. – 2021. – Vol. 7. – № 9. – P. e08074.
6. A novel selective and sensitive fluorescent turn-on chemodosimeter based on rhodamine hydrazone for copper ions and its application to bioimaging / Z. Jiang, S. Tian, C. Wei [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2013. – Vol. 184. – P. 106-112.
7. Innovative application of conventional hydrazone analogues as photocages with ultrahigh photolysis efficiency for dynamic bioimaging and prodrug construction / H. Wu, Y. Sun, Y. Ke [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2025. – Vol. 440. – P. 137907.
8. Pyrene-appended bipyridine hydrazone ligand as a turn-on sensor for Cu^{2+} and its bioimaging application / S. M. Hossain, V. Prakash, P. Mamidi [et al.] // RSC Advances. – 2020. – Vol. 10. – № 7. – P. 3646-3658.
9. A review exploring biological activities of hydrazones / G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman [et al.] // Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences. – 2014. – Vol. 6. – № 2. – P. 69.
10. Antimicrobial Activity of Some Steroidal Hydrazones / M. Merlani, N. Nadaraia, L. Amiranashvili [et al.] // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – № 3. – P. 1167.
11. Quinoline Hydrazide/Hydrazone Derivatives: Recent Insights on Antibacterial Activity and Mechanism of Action / S. Verma, S. Lal, R. Narang, K. Sudhakar // ChemMedChem. – 2023. – Vol. 18. – № 5. – P. e202200571.
12. Synthesis and characterization of hydrazones and their transition metal complexes: antimicrobial, antituberculosis and antioxidant activity / T. Arora, J. Devi, A. Boora [et al.] // Research on Chemical Intermediates. – 2023. – Vol. 49. – № 11. – P. 4819-4843.

13. Asparagine-modified magnetic graphene oxide as efficient green nanocatalyst for synthesis of chromenes and pyrano pyrazoles derivatives / M. Khaleghiabbasabadi, D. Azarifar, H. Taghavian [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 17252.
14. Greener Synthetic Approach for 4,4'-(Arylmethylene)bis(3-methyl-1H-pyrazol-5-ol) Derivatives in an Aqueous Medium using Theophylline as a Catalyst / G. B. Pund, S. T. Dhumal, T. R. Deshmukh [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2023. – Vol. 8. – № 45. – P. e202302500.
15. Hybrids of selective COX-2 inhibitors and active derivatives of edaravone as COX-2 selective NSAIDs with free radical scavenging activity: Design, synthesis and biological activities / Y. Wang, G. Yang, H. Shen [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 266. – P. 116155.
16. Structure–activity relationship of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (edaravone) / K. Watanabe, Y. Morinaka, K. Iseki [et al.] // *Redox Report*. – 2003. – Vol. 8. – № 3. – P. 151-155.
17. Snavely, F. A. Infrared Study of Arylazopyrazolone Compounds and Their Copper Derivatives / F. A. Snavely, W. S. Trahanovsky, F. H. Suydam // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – Vol. 27. – № 3. – P. 994-997.
18. Morgan, Sh. M. Supramolecular assembly of hydrogen bonding, ESR studies and theoretical calculations of Cu(II) complexes / Sh. M. Morgan, M. A. Diab, A. Z. El-Sonbati // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2018. – Vol. 32. – № 10. – P. e4504.
19. Cis- and trans-planar four-coordinated palladium(II) azo-5-pyrazolone (thione) complexes with N2O2- and N2S2-ligand environment: Synthesis and structure / A. S. Burlov, A. I. Uraev, K. A. Lysenko [et al.] // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. – 2015. – Vol. 60. – № 12. – P. 1481-1486.
20. Onium ions / ред. G. A. Olah. – New York : Wiley, 1998. – 528 c.
21. Morgan, Sh. M. Effect of the type of metal on the electrical conductivity and thermal properties of metal complexes: The relation between ionic radius of metal complexes and electrical conductivity / Sh. M. Morgan, N. A. El-Ghamaz, M. A. Diab // *Journal of Molecular Structure*. – 2018. – Vol. 1160. – P. 227-241.
22. Tautomerism in azo dyes: Border cases of azo and hydrazo tautomers as possible NMR reference compounds / V. Deneva, A. Lyčka, S. Hristova [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2019. – Vol. 165. – P. 157-163.
23. Tautomerism of azo dyes in the solid state studied by ¹⁵N, ¹⁴N, ¹³C and ¹H NMR spectroscopy, X-ray diffraction and quantum-chemical calculations / K. Bártošová, I. Čísařová, A. Lyčka, M. Dračinský // *Dyes and Pigments*. – 2020. – Vol. 178. – P. 108342.

24. An environmentally friendly approach to the green synthesis of azo dyes with aryltriazenes via ionic liquid promoted C-N bonds formation / Y. Zhang, Y. Liu, X. Ma [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2018. – Vol. 158. – P. 438-444.
25. Dabbagh, H. A. Green and efficient diazotization and diazo coupling reactions on clays / H. A. Dabbagh, A. Teimouri, A. N. Chermahini // *Dyes and Pigments*. – 2007. – Vol. 73. – № 2. – P. 239-244.
26. Silver-Mediated Trifluoromethylation of Aryldiazonium Salts: Conversion of Amino Group into Trifluoromethyl Group / X. Wang, Y. Xu, F. Mo [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – Vol. 135. – № 28. – P. 10330-10333.
27. Kamble, S. S. Room temperature diazotization and coupling reaction using a DES-ethanol system: a green approach towards the synthesis of monoazo pigments / S. S. Kamble, G. S. Shankarling // *Chemical Communications*. – 2019. – Vol. 55. – № 42. – P. 5970-5973.
28. Kamble, S. S. A Unique Blend of Water, DES and Ultrasound for One-Pot Knorr Pyrazole Synthesis and Knoevenagel-Michael Addition Reaction / S. S. Kamble, G. S. Shankarling // *ChemistrySelect*. – 2018. – Vol. 3. – № 7. – P. 2032-2036.
29. Efficient and economic halogenation of aryl amines via arenediazonium tosylate salts / Y. M. Lee, M. E. Moon, V. Vajpayee [et al.] // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – № 37. – P. 7418-7422.
30. Halogenation and DNA cleavage via thermally stable arenediazonium camphorsulfonate salts / V. Vajpayee, M. E. Moon, S. Lee [et al.] // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – № 16. – P. 3511-3517.
31. Synthesis and properties of some novel pyrazolone-based heterocyclic azo disperse dyes containing a fluorosulfonyl group / A. Singh, R. Choi, B. Choi, J. Koh // *Dyes and Pigments*. – 2012. – Vol. 95. – № 3. – P. 580-586.
32. Griffiths, J. The Application of PPP-MO Theory to the halochromism of 4-aminoazobenzene dyes / J. Griffiths // *Dyes and Pigments*. – 1991. – Vol. 15. – № 4. – P. 307-317.
33. Photostability of Mannich-type dyed silk fibroin with pyrazolone-containing aromatic primary amine dyes / Q. Guo, W. Chen, D. Qi [et al.] // *Coloration Technology*. – 2024. – Vol. 140. – № 5. – P. 757-768.
34. Matada, M. N. Pyrazole-based azo-metal(II) complexes as potential bioactive agents: synthesis, characterization, antimicrobial, anti-tuberculosis, and DNA interaction studies / M. N. Matada, K. Jathi // *Journal of Coordination Chemistry*. – 2019. – Vol. 72. – № 12. – P. 1994-2014.
35. Synthesis, Molecular Structure, and Spectral Characteristics of Lead(II) Complexes with 1,5-Dimethyl-4-[2-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)hydrazinyl]-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one / T. N. A. Vu, A. N. Utenyshev, N. A. Polyanskaya [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2020. – Vol. 90. – № 11. – P. 2128-2133.

36. Synthesis and characterization of a series of novel metal complexes of N-heterocyclic azo-colorants derived from 4-azo-pyrazol-5-one / O. V. Kovalchukova, M. A. Ryabov, P. V. Dorovatovskii [et al.] // *Polyhedron*. – 2017. – Vol. 121. – P. 41-52.
37. Synthesis, Characterization, and Optical Properties of Novel Heterocyclic Azo Dyes and Evaluation of Their Antioxidant Activity as an Active Sunscreen Agent / Y. Surendranaik, T. Venkatesh, Ereshanaik, Chethan // *ChemistrySelect*. – 2024. – Vol. 9. – № 34. – P. e202402411.
38. The Photorearrangement of Some 4-Arylazopyrazolin-5-one Derivatives / A. A. Nada, N. R. Mohamed, A. M. Mahran, Y. A. Ibrahim // *Heterocyclic Communications*. – 1998. – Vol. 4. – № 3.
39. Eco-friendly Solvent-free Synthesis of Thiazolylpyrazole Derivatives / S. Bondock, H. El-Azap, E.-E. M. Kandeel, M. A. Metwally // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. – 2008. – Vol. 139. – № 11. – P. 1329-1335.
40. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New 2-pyrazolin-5-one-1-carbothioamide Derivatives / A.-G. Ebrahim, A.-L. Ehab, A. A. Hussein, M. K. Ezzat // *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 222-228.
41. Preliminary investigations on the synthesis and antitumor activity of 3(2H)-furanones / J. P. Rappai, V. Raman, P. A. Unnikrishnan [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19. – № 3. – P. 764-765.
42. Solvent-solute Interaction, Thermodynamic Behaviour, Structural, Chemical and Anti-cancer Biological Properties of 3(2H)-furanone Derivatives / S. C. Parakkal, R. Datta, S. Muthu [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2023. – Vol. 390. – P. 123185.
43. Synthesis of donor–acceptor chromophores by the [2 + 2] cycloaddition of arylethynyl-2H-cyclohepta[b]furan-2-ones with 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane / T. Shoji, J. Higashi, S. Ito [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – № 12. – P. 2431.
44. Omanakuttan, V. K. Synthesis of 3(2H)-Furanones: A Review / V. K. Omanakuttan, J. John, H. Hopf // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 2021. – № 2. – P. 163-201.
45. Mayorova, O. A. ¹³C and ¹H NMR Study of Azo Coupling Products from Diazonium Salts and Furan-2-(3H)-ones / O. A. Mayorova, A. Yu. Yegorova // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 2015. – Vol. 53. – № 10. – P. 853-856.
46. Maiorova, O. A. Studies of Stereochemistry of 3-(Arylhidrazono)Furan-2(3H)-Ones, Synthesis of 4-(Arylhidrazono)Pyridazin-3(1H)-Ones / O. A. Maiorova, N. V. Babkina, A. Yu. Egorova // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – Vol. 51. – № 6. – P. 514-517.

47. Maiorova, O. A. Studies of Stereochemistry of 3-(Arylhrazono)Furan-2(3H)-Ones, Synthesis of 4-(Arylhrazono)Pyridazin-3(1H)-Ones / O. A. Maiorova, N. V. Babkina, A. Yu. Egorova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – Vol. 51. – № 6. – P. 514-517.
48. Belskaya, N. P. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions / N. P. Belskaya, W. Dehaen, V. A. Bakulev // Arkivoc. – 2010. – Vol. 2010. – № 1. – P. 275-332.
49. Azo coupling of 5-substituted furan-2(3H)-ones and 1H-pyrrol-2(3H)-ones with arene(hetarene)diazonium salts / D. N. Gavkus, O. A. Maiorova, M. Yu. Borisov, A. Yu. Egorova // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 48. – № 9. – P. 1229-1232.
50. Reactions of 3 *H* -furan-2-ones and 2 *H* -chromen-2-ones with pyrazole-3(5)-diazonium salts / I. D. Mokhonova, E. A. Maksimov, I. V. Ledenyona [et al.] // Heterocyclic Communications. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 183-185.
51. Phenacyl esters of acetic acid derivatives and their application for the synthesis of 2-oxo-4-phenyl-5-(phenylhydrazono)-2,5-dihydro-furan-3-derivatives / J. Hlaváč, P. Hradil, R. Mělnický [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45. – № 5. – P. 1437-1443.
52. The application of anthraquinone-based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds / A. Lozynskiy, O. Sabadakh, E. Luchkevich [et al.] // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018. – Vol. 193. – № 7. – P. 409-414.
53. Gescher, A. The metabolism of triazene antitumor drugs / A. Gescher, M. D. Threadgill // Pharmacology & Therapeutics. – 1987. – Vol. 32. – № 2. – P. 191-205.
54. Taylor, J. G. Arylation of β,γ -unsaturated lactones by a Heck-Matsuda reaction: an unexpected route to aryldiazene butenolides and pyridazinones / J. G. Taylor, C. R. D. Correia // Química Nova. – 2010. – Vol. 33. – № 10. – P. 2070-2074.
55. Highly efficient microwave synthesis of rhodanine and 2-thiohydantoin derivatives and determination of relationships between their chemical structures and antibacterial activity / W. Tejchman, B. Orwat, I. Korona-Główniak [et al.] // RSC Advances. – 2019. – Vol. 9. – № 67. – P. 39367-39380.
56. Thiazolidone derivatives as inhibitors of chikungunya virus / S. S. Jadav, B. N. Sinha, R. Hilgenfeld [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 89. – P. 172-178.
57. Small-molecule solar cells with efficiency over 9% / Q. Zhang, B. Kan, F. Liu [et al.] // Nature Photonics. – 2015. – Vol. 9. – № 1. – P. 35-41.
58. Ojeka, E. 5(4-dimethylaminobenzylidene) rhodanine as a reagent for the spectrophotometric determination of copper and manganese / E. Ojeka, J. Iyun // Global Journal of Pure and Applied Sciences. – 2004. – T. 10. – № 4. – C. 577-583.

59. Akram, D. Synthesis and Antibacterial Activity of Rhodanine-Based Azo Dyes and Their Use as Spectrophotometric Chemosensor for Fe³⁺ Ions / D. Akram, I. A. Elhaty, S. S. AlNeyadi // *Chemosensors*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 16.
60. Synthesis, Characterization, Antibacterial Activity, and Applications of New Reactive Disperse Rhodanine Dyes for Silk and Nylon Fabrics / S. A. Ibrahim, F. A. Mohamed, H. M. Ibrahim, E. Shaban // *Fibers and Polymers*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 243-255.
61. Synthesis, characterization, DNA binding and catalytic activities of Ru(III) complexes / A. Z. El-Sonbati, A. F. Shoair, A. A. El-Bindary [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2015. – Vol. 209. – P. 635-647.
62. Ziyaei Halimehjani, A. One-Pot Three-Component Route for the Synthesis of Rhodanine Derivatives in Water / A. Ziyaei Halimehjani, S. Hosseinkhany // *Synthesis*. – 2015. – Vol. 47. – № 20. – P. 3147-3152.
63. Rostamnia, S. Application of the β -cyclodextrin supramolecules as a green accelerator hosts in one-step preparation of highly functionalised rhodanine scaffolds / S. Rostamnia, E. Doustkhah, A. Hassankhani // *Supramolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 27. – № 1-2. – P. 1-3.
64. Practical One-Pot Two-Step Protocol for the Microwave-Assisted Synthesis of Highly Functionalized Rhodanine Derivatives / M. Radi, L. Botta, G. Casaluce [et al.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – Vol. 12. – № 1. – P. 200-205.
65. A New Synthesis Strategy for Rhodanine and Its Derivatives / Z. Pan, W. An, L. Wu [et al.] // *Synlett*. – 2021. – Vol. 32. – № 11. – P. 1131-1134.
66. Morgan, Sh. M. Effect of the type of metal on the electrical conductivity and thermal properties of metal complexes: The relation between ionic radius of metal complexes and electrical conductivity / Sh. M. Morgan, N. A. El-Ghamaz, M. A. Diab // *Journal of Molecular Structure*. – 2018. – Vol. 1160. – P. 227-241.
67. Morgan, Sh. M. Synthesis, spectroscopic, thermal properties, Calf thymus DNA binding and quantum chemical studies of M(II) complexes / Sh. M. Morgan, M. A. Diab, A. Z. El-Sonbati // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2018. – Vol. 32. – № 5. – P. e4281.
68. Gur'eva, R. F. Azorhodanines, azothiopropiorhodanines, and their analytical application / R. F. Gur'eva, S. B. Savvin // *Russian Chemical Reviews*. – 1998. – Vol. 67. – № 3. – P. 209-224.
69. Morgan, Sh. M. Polymer complexes. LXX. Synthesis, spectroscopic studies, thermal properties and antimicrobial activity of metal(II) polymer complexes / Sh. M. Morgan, A. Z. El-Sonbati, M. A. El-Mogazy // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2018. – Vol. 32. – № 4. – P. e4264.
70. Rizk, H. F. Synthesis, dyeing performance on polyester fiber and antimicrobial studies of some novel pyrazolotriazine and pyrazolyl pyrazolone azo dyes /

H. F. Rizk, S. A. Ibrahim, M. A. El-Borai // Arabian Journal of Chemistry. – 2017. – Vol. 10. – P. S3303-S3309.

71. Büyüktas, B. S. Synthesis of Two New vic -Dioxime Ligands Containing Azo Group and Their Complexes with Ni(II) and Cu(II) / B. S. Büyüktas, S. Serin // Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry. – 1994. – Vol. 24. – № 7. – P. 1179-1190.

72. Sakoma, K. J. Synthesis of Some Azo Disperse Dyes from 1-Substituted 2-Hydroxy-6-pyridone Derivatives and Their Colour Assessment on Polyester Fabric / K. J. Sakoma, K. A. Bello, M. K. Yakubu // Open Journal of Applied Sciences. – 2012. – T. 02. – № 01. – C. 54-59.

73. Synthesis of Some Novel Biologically Active Disperse Dyes Derived from 4-Methyl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carbonitrile as Coupling Component and Their Colour Assessment on Polyester Fabrics / S. M. Ashkar, M. A. El-Asasery, M. M. Touma, M. H. Elnagdi // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – № 8. – P. 8822-8831.

74. Novel 4(3H)-quinazolinones containing biologically active thiazole, pyridinone and chromene of expected antitumor and antifungal activities / K. A. H. M. El-Bayouki, W. M. Basyouni, Y. A. F. Mohamed [и др.] // European Journal of Chemistry. – 2011. – T. 2. – № 4. – C. 455-462.

75. Al-Etaibi, A. The effect of dispersing agent on the dyeing of polyester fabrics with disperse dyes derived from 1,4-diethyl-2,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile / A. Al-Etaibi, M. A. El-Asasery, N. Al-Awadi // European Journal of Chemistry. – 2013. – Vol. 4. – № 3. – P. 240-244.

76. Al-Etaibi, A. M. Synthesis and Antimicrobial Activity of some Disperse Dyes derived from Pyridones / A. M. Al-Etaibi // International Journal of ChemTech Research. – 2019. – Vol. 12. – № 05. – P. 129-133.

77. Al-Etaibi, A. M. Dyeing Performance of Disperse Dyes on Polyester Fabrics Using Eco-Friendly Carrier and Their Antioxidant and Anticancer Activities / A. M. Al-Etaibi, M. A. El-Asasery // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – Vol. 16. – № 23. – P. 4603.

78. Synthesis, characterization and antimicrobial activity, and applications of new azo pyridone disperse dyes on polyester fabric / A. Al-Etaibi, M. A. El-Asasery, H. Mahmoud, N. Al-Awadi // European Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 5. – № 2. – P. 321-327.

79. Al-Zaydi, K. M. Studies with arylhydrazonopyridinones: Synthesis of new arylhydrazono thieno[3,4-c]pyridinones as novel D2T2 dye class; classical versus green methodologies / K. M. Al-Zaydi, R. M. Borik, M. H. Elnagdi // Ultrasonics Sonochemistry. – 2009. – Vol. 16. – № 5. – P. 660-668.

80. Al-Mousawi, S. M. Alkylazinylnitriles as building blocks in organic synthesis: synthesis of 3-amino-7-arylhydrazonothieno-7H-[3,4-c]-pyridine-4,6-diones

- and pyrido-[3,4-c]-pyridazine-5-carbonitrile / S. M. Al-Mousawi, I. A. Abdelhamid, M. S. Moustafa // *Arkivoc.* – 2007. – Vol. 2007. – № 1. – P. 213-221.
81. Al-Zaydi, K. M. Microwave and ultrasound promoted synthesis of substituted new arylhydrazono pyridinones / K. M. Al-Zaydi // *Arabian Journal of Chemistry.* – 2009. – Vol. 2. – № 1. – P. 55-58.
82. Synthesis of new disperse azo dyes based on oxopyridine core / H. Z. Shams, M. H. Helal, I. M. Samir, R. M. Mohareb // *Pigment & Resin Technology.* – 2008. – Vol. 37. – № 5. – P. 299-307.
83. Metwally, N. H. Synthesis, anticancer assessment on human breast, liver and colon carcinoma cell lines and molecular modeling study using novel pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives / N. H. Metwally, E. A. Deeb // *Bioorganic Chemistry.* – 2018. – Vol. 77. – P. 203-214.
84. Hydrazones: origin, reactivity and biological activity / K. Mokhnache, K. Hanane, E.-K. Soltani [et al.]. – 2019. – Vol. 10.
85. Design, Synthesis and *In Vitro* Antiproliferative Activity of Novel Isatin-Quinazoline Hybrids / M. Fares, W. M. Eldehna, S. M. Abou-Seri [et al.] // *Archiv der Pharmazie.* – 2015. – Vol. 348. – № 2. – P. 144-154.
86. Joshi, D. B. To Synthesize, Characterization and Pharmacological Evaluation of Novel Substituted Isatin Derivatives / D. B. Joshi // *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research.* – 2020. – Vol. 9. – № 1. – 51-60.
87. Pharmacophore Modeling and 3D-QSAR Study of Indole and Isatin Derivatives as Anti-amyloidogenic Agents Targeting Alzheimer's Disease / R. Purgatorio, N. Gambacorta, M. Catto [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – № 23. – P. 5773.
88. Bis-isatin hydrazones with novel linkers: Synthesis and biological evaluation as cytotoxic agents / H. S. Ibrahim, S. M. Abou-seri, N. S. M. Ismail [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2016. – Vol. 108. – Bis-isatin hydrazones with novel linkers. – P. 415-422.
89. Synthesis and Analgesic Activity of Reaction Products of Hetareno[e]pyrrolo-2,3-diones with aryl- and Hetarylhydrazines / N. V. Suchkova, R. R. Makhmudov, I. V. Mashevskaya [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2013. – Vol. 47. – № 9. – P. 470-473.
90. Five-membered 2,3-dioxo heterocycles: CI. Reaction of 3-arylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with arylhydrazines. Crystal and molecular structure of substituted 2-hydrazonopyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine / I. V. Mashevskaya, N. V. Suchkova, L. V. Kuslina [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2014. – Vol. 50. – Five-membered 2,3-dioxo heterocycles. – № 3. – P. 425-428.
91. Gein, V. L. Reactions of 5-aryl-4-(hetaren-2-ylcarbonyl)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-ones with hydrazine, phenylhydrazine, and hydroxylamine / V. L. Gein, M. A. Mar'yasov // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2015. – Vol. 51. – № 1. – P. 110-115.

92. Synthesis and antimicrobial activity of a phenanthroline-isoniazid hybrid ligand and its Ag⁺ and Mn²⁺ complexes / M. Ahmed, D. Rooney, M. McCann [et al.] // *BioMetals*. – 2019. – Vol. 32. – № 4. – P. 671-682.
93. Double Properties of Novel Acylhydrazone Nanomaterials Based on a Conjugated System: Anion Binding Ability and Antibacterial Activity / X. Shang, W. Li, Y. Feng [et al.] // *Applied Sciences*. – 2015. – Vol. 5. – Double Properties of Novel Acylhydrazone Nanomaterials Based on a Conjugated System. – № 4. – P. 910-925.
94. Silva-Caldeira, P. P. Photocytotoxic Activity of Ruthenium(II) Complexes with Phenanthroline-Hydrazone Ligands / P. P. Silva-Caldeira, A. C. A. D. Oliveira Junior, E. C. Pereira-Maia // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 7. – P. 2084.
95. Design, synthesis of novel Triazolones and bis-Triazolones derivatives under ultrasound irradiation and evaluation as potent angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors / B. Ben Salah, S. Hamzaoui, F. Krichen [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2018. – Vol. 76. – P. 147-153.
96. Synthesis, Cytotoxicity, Docking Study, and Tubulin Polymerization Inhibitory Activity of Novel 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1 H -1,2,4-triazole-3-carboxanilides / O. M. Aly, E. A. Beshr, R. M. Maklad [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2014. – Vol. 347. – № 9. – P. 658-667.
97. 1,5-Diaryl-1,2,4-triazole Ureas as New SLC-0111 Analogues Endowed with Dual Carbonic Anhydrase and VEGFR-2 Inhibitory Activities / A. E. Elsayi, M. M. Elbadawi, A. Nocentini [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 66. – № 15. – P. 10558-10578.
98. Synthesis, cytotoxicity, and docking study of novel 1-naphthyl-5-aryl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamides / I. Zaki, M. Ramadan, M. H. Abdelrahman, O. M. Aly // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. – 2017. – Vol. 148. – № 8. – P. 1483-1496.
99. Synthesis of 5-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1 H -1,2,4-triazole-3-carboxylic Acid Derivatives of Potential Anti-inflammatory Activity / S. M. Rabea, N. A. El-Koussi, H. Y. Hassan, T. Aboul-Fadl // *Archiv der Pharmazie*. – 2006. – Vol. 339. – № 1. – P. 32-40.
100. Design, synthesis, anticonvulsant activity, and pharmacophore study of new 1,5-diaryl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives / A. H. Abuelhassan, M. M. Badran, H. A. Hassan [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2018. – Vol. 27. – № 3. – P. 928-938.
101. Sawdey, G. W. Rearrangement of 4-Arylazo-2-phenyloxazolin-5-ones: A New Synthesis of 1H-1,2,4-Triazoles / G. W. Sawdey // *Journal of the American Chemical Society*. – 1957. – Vol. 79. – Rearrangement of 4-Arylazo-2-phenyloxazolin-5-ones. – № 8. – P. 1955-1956.

102. I₂ -Catalyzed Oxidative Coupling Reactions of Hydrazones and Amines and the Application in the Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles / Z. Chen, H. Li, W. Dong [et al.] // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18. – № 6. – P. 1334-1337.
103. Synthesis of new 4-(5-R-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzamides / A. A. Firsova, V. V. Chernyshov, I. L. Esaulkova [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2025. – Vol. 74. – № 5. – P. 1428-1437.
104. Selective Iodine-Catalyzed Intermolecular Oxidative Amination of C(sp³)–H Bonds with *ortho* -Carbonyl-Substituted Anilines to Give Quinazolines / Y. Yan, Y. Zhang, C. Feng [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – Vol. 51. – № 32. – P. 8077-8081.
105. Li, Z. Highly Efficient Copper-Catalyzed Nitro-Mannich Type Reaction: Cross-Dehydrogenative-Coupling between sp³ C–H Bond and sp³ C–H Bond / Z. Li, C.-J. Li // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127. – Highly Efficient Copper-Catalyzed Nitro-Mannich Type Reaction. – № 11. – P. 3672-3673.
106. Yan, Y. Metal-free intramolecular oxidative decarboxylative amination of primary α -amino acids with product selectivity / Y. Yan, Z. Wang // Chemical Communications. – 2011. – Vol. 47. – № 33. – P. 9513.
107. Párkányi, C. Convenient synthesis of arylazo derivatives of quinoxaline, 1,4-benzothiazine, and 1,4-benzoxazine / C. Párkányi, A. O. Abdelhamid, A. S. Shawali // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1984. – Vol. 21. – № 2. – P. 521-524.
108. Lozinskii, M. O. Condensation and cyclization of arylazochloroacetic acids. II. Isothiocyanates and selenocyanates of arylazochloroacetic acids and their reactions with aromatic amines / M. O. Lozinskii, P. S. Pel'kis // Russian Journal of Organic Chemistry. – 1965. – T. 1. – № 8. – C. 1415-1422.
109. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives / H. Bektaş, N. Karaali, D. Şahin [et al.] // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – № 4. – P. 2427-2438.
110. Reactions of 3-arylhydrazono-2,4-dioxo-4-phenylbutanoates with dinucleophiles / H. Kabiri-fard, S. Balalaie, S. Abbasian, A. Panjalizadeh. – 2010. – Vol. 4. – № 14.
111. Anion-driven C F bond cleavage of trifluoromethyl N-aryl hydrazones toward the assembly of N-heterocycles / Q. Zou, Q. Meng, J. Wang, F. Li // Tetrahedron Letters. – 2024. – Vol. 151. – P. 155328.
112. A Simple and Convenient Synthesis of 4-Ylidene-5(4 H)oxazolone Derivatives: Oxazolone Ring Transformation Leading to Other Heterocyclic Structures / R. M. Abdel-Motaleb, H. M. Bakeer, G. H. Tamam, W. A. A. Arafa // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2012. – Vol. 49. – № 5. – P. 1071-1076.
113. Design, synthesis and anti-inflammatory/analgesic evaluation of novel di-substituted urea derivatives bearing diaryl-1,2,4-triazole with dual COX-2/sEH

inhibitory activities / A. H. Abdelazeem, A. G. S. El-Din, H. H. Arab [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Vol. 1240. – P. 130565.

114. Spirohydantoins and 1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: Design, synthesis, and biological evaluation / A. M. A. Aboeldahab, E. A. M. Beshr, M. E. Shoman [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 146. – P. 79-92.

115. Deep Eutectic Solvents for Biotechnology Applications / O. V. Morozova, I. S. Vasil'eva, G. P. Shumakovich [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2023. – Vol. 88. – № S1. – P. S150-S175.

116. Synthesis, optical properties, and antibacterial activity of oxazol-5(4H)-one arylhydrazones / V. S. Grinev, I. A. Demeshko, S. S. Evstigneeva, A. Yu. Yegorova // Russian Chemical Bulletin. – 2023. – Vol. 72. – № 7. – P. 1654-1660.

117. Amal'chieva, O. A. Reaction of furan-2(3H)-ones with 1,2-binucleophiles / O. A. Amal'chieva, A. Yu. Egorova // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2006. – Vol. 42. – № 9. – P. 1340-1343.

118. Grinev, V. S. Reaction of 5-alkyl- and 5-arylfuran-2(3H)-ones with aliphatic amino acids / V. S. Grinev, O. A. Amal'chieva, A. Yu. Egorova // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – Vol. 50. – № 1. – P. 145-147.

119. Reaction of 4-oxocarboxylic acids and 5-substituted 3H-furan-2-ones with 1,2-binucleophiles of aromatic and alicyclic series / V. S. Grinev, O. A. Amal'chieva, A. Yu. Egorova, E. V. Lyubun' // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 46. – № 9. – P. 1378-1382.

120. Grinev, V. S. Synthesis of 1-substituted 5-alkyl(aryl)-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-ones. Azocoupling with diazonium salts / V. S. Grinev, O. A. Amal'chieva, A. Yu. Egorova // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 52. – № 5. – P. 655-660.

121. Grinev, V. S. Features of reaction of substituted 4-oxobutanoic acids and 3H-furan-2-ones with 1,3-binucleophiles / V. S. Grinev, O. A. Amalchieva, A. Yu. Egorova // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53. – № 11. – P. 1669-1674.

122. The study of the reaction paths of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with terminal aliphatic N,N-diamines / E. I. Linkova, V. S. Grinev, O. A. Mayorova, A. Yu. Yegorova // Arabian Journal of Chemistry. – 2021. – Vol. 14. – № 10. – P. 103350.

123. Alkane-1,n-diammonium benzoylglycinates (Hippurates): Stable intermediates for the synthesis of structurally diverse compounds / V. S. Grinev, A. E. Sklyar, M. V. Dmitriev [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2026. – Vol. 1372. – P. 146540.

124. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating / C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant [et al.] // Chemical Society Reviews. – 1998. – Vol. 27. – № 3. – P. 213.

125. Schröder, H. Long-range proton spin-spin coupling in rigid cyclic structures by 2D NMR/‘through-space coupling’ / H. Schröder, E. Haslinger // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 1994. – Vol. 32. – № 1. – P. 12-15.
126. Structure–activity relationship and molecular docking analysis of novel arylhydrazones of imidazodiazabicycloalkanones with antibacterial properties / A. E. Sklyar, I. A. Demeshko, S. S. Evstigneeva, V. S. Grinev // *Molecular Diversity*. – 2025. – Vol. 30. – № 3. – P. 3561-3582.
127. Crystal Structure of 2-(Ethoxymethylene)Malononitrile, Hirshfeld Surface Analysis and DFT Evaluation of the Non-covalent Interactions Energy / V. S. Grinev, I. A. Demeshko, A. E. Sklyar [et al.] // *Journal of Chemical Crystallography*. – 2024. – Vol. 54. – № 3. – P. 253-260.
128. Brønsted acid catalyzed azlactone ring opening by nucleophiles / A. A. Pereira, P. P. De Castro, A. C. De Mello [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70. – № 20. – P. 3271-3275.
129. Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China: Source Analysis, Multimedia Modeling, and Linkage to Bacterial Resistance / Q.-Q. Zhang, G.-G. Ying, C.-G. Pan [et al.] // *Environmental Science & Technology*. – 2015. – Vol. 49. – Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China. – № 11. – P. 6772-6782.
130. Davies, J. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance / J. Davies, D. Davies // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2010. – Vol. 74. – № 3. – P. 417-433.
131. Potential enhancement of antibacterial activity of graphene oxide-silver nanocomposite by introducing C2 carbon chain linkage / H. Yun, M. S. Ahmed, K. Lee [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2016. – Vol. 360. – P. 915-920.
132. Podunavac-Kuzmanovic, S. O. The effect of lipophilicity on the antibacterial activity of some 1-benzylbenzimidazole derivatives / S. O. Podunavac-Kuzmanovic, D. D. Cvetkovic, D. J. Barna // *Journal of the Serbian Chemical Society*. – 2008. – Vol. 73. – № 10. – P. 967-978.
133. Identification of a 2-Aminobenzimidazole Scaffold that Potentiates Gram-Positive Selective Antibiotics Against Gram-Negative Bacteria / A. M. Nemeth, M. M. Young, R. J. Melander [et al.] // *ChemBioChem*. – 2024. – Vol. 25. – № 8. – P. e202400127.
134. Discovery of novel oxazole-based macrocycles as anti-coronaviral agents targeting SARS-CoV-2 main protease / L. H. Al-Wahaibi, A. Mostafa, Y. A. Mostafa [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 116. – P. 105363.
135. In Vitro Antiviral Activity of New Oxazoline Derivatives as Potent Poliovirus Inhibitors / V. N. Madia, A. Messori, L. Pescatori [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 62. – № 2. – P. 798-810.

136. Synthesis of esters and amides of 2-aryl-1-hydroxy-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxylic acids and study of their antiviral activity against orthopoxviruses / P. A. Nikitina, E. I. Basanova, E. B. Nikolaenkova [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2023. – Vol. 79. – P. 129080.
137. Inhibition of zika virus infection by fused tricyclic derivatives of 1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5-a]quinolin-3(3aH)-one / B. Xu, E. M. Lee, A. Medina [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 104. – P. 104205.
138. Design, Synthesis, Biological Evaluation and *In-silico* Docking Studies of Some Novel Imidazolone Derivatives As Potent Antimicrobial Containing Fluorine Agents / N. C. Desai, K. R. Wadekar, U. P. Pandit [et al.] // *Analytical Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 469-496.
139. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some novel 5-substituted imidazolone analogs / A. K. Dhingra, B. Chopra, R. Dass, S. K. Mittal // *Chinese Chemical Letters*. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 707-710.
140. Synthesis, In Silico Prediction and In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activity, DFT Calculation and Theoretical Investigation of Novel Xanthines and Uracil Containing Imidazolone Derivatives / S. El-Kalyoubi, F. Agili, W. A. Zordok, A. S. A. El-Sayed // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 20. – P. 10979.
141. A Reinvestigation of the Role of the Sorbic Acid Tail on the Antibacterial and Anti-Tuberculosis Properties of Moiramide B / I. Kollmorgen, N. Bachmann, M. Dal Molin [et al.] // *ChemMedChem*. – 2023. – Vol. 18. – № 11. – P. e202200631.
142. Hydrazone-Tethered 5-(Pyridin-4-yl)-4 H -1,2,4-triazole-3-thiol Hybrids: Synthesis, Characterisation, *in silico* ADME Studies, and *in vitro* Antimycobacterial Evaluation and Cytotoxicity / O. O. Oderinlo, A. Jordaan, R. Seldon [et al.] // *ChemMedChem*. – 2023. – Vol. 18. – Hydrazone-Tethered 5-(Pyridin-4-yl)-4 H -1,2,4-triazole-3-thiol Hybrids. – № 6. – P. e202200572.
143. Design, synthesis, and biological activity of novel tetrahydropyrazolopyridone derivatives as FXa inhibitors with potent anticoagulant activity / X. Sun, Z. Hong, M. Liu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 25. – № 10. – P. 2800-2810.
144. Pyrazolyl-Tetrazoles and Imidazolyl-Pyrazoles as Potential Anticoagulants and their Integrated Multiplex Analysis Virtual Screening / A. Lourenço, P. Vegi, J. Faria [et al.]. – Text : electronic // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2018. – URL: http://jbcs.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=5373&nomeArquivo=2018-0193AR.pdf (date accessed: 14.01.2025).
145. Synthesis, characterization, molecular docking evaluation, antiplatelet and anticoagulant actions of 1,2,4 triazole hydrazone and sulphonamide novel derivatives / W. Khalid, A. Badshah, A. Khan [et al.] // *Chemistry Central Journal*. – 2018. – Vol. 12. – № 1. – P. 11.

146. Sadula, A. Synthesis and Characterization of Novel Arylidene Chalcone Linked Imidazolones as Potent Antioxidants and Cytotoxic Agents / A. Sadula, U. R. Peddaboina, P. Subhashini N J. – 2015. – Vol. 5. – № 06. – P. 2276-2283.
147. Anticancer Activity Screening of a Series of Imidazo[2,1-c][1,2,4]triazolone and Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazolone Derivatives Synthesized Under Solvent Free Conditions / A. Y. Hassan, M. T. Sarg, M. A. El Deeb, S. I. El Rabeeb // ChemistrySelect. – 2020. – Vol. 5. – № 15. – P. 4755-4760.
148. Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line / F. E. Bennani, L. Doudach, Y. Cherrah [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 97. – P. 103470.
149. Synthesis, Antimicrobial, Anti-Virulence and Anticancer Evaluation of New 5(4H)-Oxazolone-Based Sulfonamides / A. J. Almalki, T. S. Ibrahim, E. S. Taher [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – № 3. – P. 671.
150. Synthesis, antimicrobial evaluation and docking studies of oxazolone-1,2,3-triazole-amide hybrids / L. Kumar, K. Lal, A. Kumar, A. Kumar // Research on Chemical Intermediates. – 2021. – Vol. 47. – № 12. – P. 5079-5097.
151. Saadi, L. Synthesis, Antibacterial and Antioxidant Evaluation of 2-Substituted-4-arylidene-5(4H)-oxazolone Derivatives / L. Saadi, S. Adnan // Indonesian Journal of Chemistry. – 2023. – Vol. 23. – № 5. – P. 1463.
152. Antibacterial Activity In Vitro and Assessment of Bioavailability In Silico of Condensation Products of 4-Oxo-4-Arylbutanoic Acids with N,N- and N,O-Binucleophiles / E. Sklyar, S. S. Evstigneeva, A. Yu. Yegorova, V. S. Grinev // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2025. – Vol. 59. – № 1. – P. 27-31.
153. Wiegand, I. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances / I. Wiegand, K. Hilpert, R. E. W. Hancock // Nature Protocols. – 2008. – Vol. 3. – № 2. – P. 163-175.
154. Schwalbe, R. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols / R. Schwalbe, L. Steele-Moore, A. C. Goodwin. – Boca Raton : CRC Press, 2007. – 432 p.
155. ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support / L. Fu, S. Shi, J. Yi [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2024. – Vol. 52. – ADMETlab 3.0. – № W1. – P. W422-W431.
156. Design, synthesis, and computational analysis (molecular docking, DFT, MEP, RDG, ELF) of diazepine and oxazepine sulfonamides: biological evaluation for in vitro and in vivo anti-inflammatory, antimicrobial, and cytotoxicity predictions / S. A. Hassan, D. M. Aziz, D. A. Kader [et al.] // Molecular Diversity. – 2025. – Vol. 29. – Design, synthesis, and computational analysis (molecular docking, DFT, MEP, RDG, ELF) of diazepine and oxazepine sulfonamides. – № 3. – P. 2367-2389.
157. Structural comparison of chromosomal and exogenous dihydrofolate reductase from *Staphylococcus aureus* in complex with the potent inhibitor trimethoprim /

- H. Heaslet, M. Harris, K. Fahnoe [et al.] // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 76. – № 3. – P. 706-717.
158. Antibacterial drug leads targeting isoprenoid biosynthesis / W. Zhu, Y. Zhang, W. Sinko [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110. – № 1. – P. 123-128.
159. Grinev, V. S. Photodissociation of Arylbenzopyrroloimidazolones under Laser Desorption/Ionization Conditions / V. S. Grinev, A. Yu. Egorova // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. – 2019. – Vol. 93. – № 12. – P. 2515-2520.
160. CrysAlis PRO 1.171.42.74a. Oxford, UK: Rigaku Oxford Diffraction, 2021.
161. The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment – *Olex2* dissected / L. J. Bourhis, O. V. Dolomanov, R. J. Gildea [и др.] // *Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances*. – 2015. – Т. 71. – № 1. – С. 59-75.
162. Sheldrick, G. M. *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances*. – 2015. – Т. 71. – № 1. – С. 3-8.