ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МОЛДОВЫ

ИНСТИТУТ ХИМИИ

На правах рукописи

УДК: 547.571., 572.1.,575., 576.. 577., 792.1.

ПОГРЕБНОЙ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ

АРОМАТИЧЕСКИЕ МЕТИЛКЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание учёной степени

доктора хабилитат химических наук

Научный консультант: Макаев Флюр,
Член-корр., доктор хабилитат химических наук, профессор

Автор:

КИШИНЁВ, 2026

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

INSTITUTUL DE CHIMIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.571., 572.1.,575., 576.. 577., 792.1.

POGREBNOI SERGHEI

METILCETONE AROMATICE ÎN SINTEZA COMPUŞILOR HETEROCICLICI BIOLOGIC ACTIVI

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Teză de doctor habilitat în științe chimice

Consultant științific: Macaev Fliur,
M.c., doctor habilitat în
științe chimice, profesor cercetător

Autor:

CHIȘINĂU, 2026

Светлой памяти моего отца –

Погребного Ивана Лукича – посвящается эта работа ….

© POGREBNOI Serghei, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ADNOTARE …… 6
АННОТАЦИЯ …… 7
SUMMARY …… 8
СПИСОК ТАБЛИЦ ……... 9
СПИСОК РИСУНКОВ …… 10
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ …… 14
ВВЕДЕНИЕ …… 16

1. АРОМАТИЧЕСКИЕ МЕТИЛ КЕТОНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ ….. 26
1.1. Продукты первичных превращений метильной группы ароматических метилкетонов ……. 26
1.2. Реакции с участием фенацилгалогенидов …… 33
1.3. Синтез халконов …….. 41
1.4. Синтезы на основе халконов …….. 44
1.5. Продукты первичных превращений кето- и метильной групп ароматических метилкетонов и аналогично построенных веществ. Синтез 1,3-диоксоланов …… 52
1.6. Синтез 2-бромметил-2-арил-1,3-диоксоланов …….. 56
1.7. Синтезы на основе *α*-бромкеталей …… 61
1.8. Ассиметрический синтез производных имидазола ……. 63
1.9. Четвертичные аммонийные соли азолов ……... 67
1.10. Выводы по Главе 1 ……..... 70

2. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ АРИЛ-2-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАНОНОВ …… 71
2.1. Синтез четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов …… 72
2.2. Методы синтеза и исследования некоторых производных ароматических метилкетонов ……... 75
2.3. Биологическая активность синтезированных четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов …….. 84
2.4. Новые комплексы меди(II) с изоконазолом: синтез и строение ……. 89
2.5. Биологическая активность полученных комплексов 144-146 …… 96
2.6. Выводы по Главе 2 ……...……... 101

3. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА И 2*H*-ХРОМЕНОЛА И ОЦЕНКА *IN SILICO* И *IN VITRO* ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ... 103
3.1. Синтез производных винил-1,2,4-триазолов ……. 103
3.2. Методы синтеза и исследования производных винил-1,2,4- триазолов …… 104
3.3. Токсичность и оценка биологической активности, полученных соединений 149 a-g …….. 111
3.4. Синтез производных 2*H*-хроменолов …… 117
3.5. Методы синтеза и исследования производных 2*H*-хроменола ……... 118
3.6. Оценка биологической активности хроменолов ……. 130
3,7. Исследования на цитотоксичность синтезированных соединений 153 a-n .. 131
3.8. Выводы по Главе 3 …….. 133

4. СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ТИАЗОЛА, 1,2,4-ТРИАЗОЛА, ПИРАЗОЛИНА, 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА И ОКСИНДОЛА, А ТАКЖЕ АНАЛОГОВ ТРИПТАНТРИНА. ПРОТИВОВИРУСНАЯ, АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ …….. 134

4.1. Синтез новых гибридных молекул, содержащих, тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол ……..... 136
4.2. Методика синтеза и исследования новыъ гибридных молекул, содержащих тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол …….. 140
4.3. Оценка биологической активности полученных соединений 155 g, d, f, h, i, l, 164 - 174 …… 150
4.4. Характеристика природного алкалоида триптантрина …… 152
4.5. Синтез аналогов триптантрина …….. 153
4.6. Методы синтеза и исследования аналогов триптантрина (2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она) 178 ……. 155
4.7.Ингибирующая активность формальных аналогов триптантрина в отношении Mtb H37Rv ……... 162
4.8. Исследование токсичности синтезированного соединения 179 ……. 165
4.9. Выводы по Главе 4 …….. 167

5. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АРИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛОВ И АНАЛОГИЧНО ПОСТРОЕННЫХ ВЕЩЕСТВ …….. 168
5.1. Получение замещенных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов …… 169
5.2. Превращения 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в замещенные 4-амино-1,2,4-триазолы ……. 175
5.3. Синтез [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов …….. 197
5.4. Выводы по Главе 5 …….. 216

6. СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ ……. 217
6.1. Спектральные характеристики синтезированных соединений 214a-i, 215a-h, 216a-s, 217a-i, 218a-h, 219a-m, 220a-n ……... 220
6.2. Антимикобактериальная активность активность против *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ ……. 237
6.3. Методы получения и применения комплексов с β-CD …… 242
6.4. Определение класса токсичности соединений 216m и 216q согласно TG423 248
6.5. Выводы по Главе 6 …….. 250

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ……... 251
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …… 257
ПРИЛОЖЕНИЯ ……. 296
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕСТВЕННОСТИ ……... 298
CURRICULUM VITAE …….. 299

ADNOTARE

POGREBNOI Serghei, ”Metilcetone aromatice în sinteza compuşilor heterociclici biologic activi”, teză de doctor habilitat în științe chimice, Chișinău, 2026.

Structura tezei: lucrarea constă din introducere, 6 compartimente, concluzii și recomandări, bibliografie din 384 surse, volum total de 239 pagini, 101 figuri, 16 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 70 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: Metilcetone aromatice, 1*H*-1,2,4-triazol, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-ona, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-ona, 1,3,4-oxadiazol, molecule hibride, activitate antituberculoasă, antifungică și antibacteriană.

Scopul lucrării: Elaborarea condițiilor optime pentru sinteza unor noi derivați ai metilcetonelor aromatice: (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-ona, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-ona, 1,3,4-oxadiazol, studiul structurii și a proprietăților biologic active ale compușilor sintetizați.

Obiectivele cercetării: Investigarea extensivă a schemelor de sinteză a aducților metilcetonelor aromatice ce conțin (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one și 2*H*-cromen-2-oli, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-one și 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tioli, stabilirea relației „*structură – activitate*” în seria compușilor obținuți.

Noutatea și originalitatea științifică: În această lucrare, pentru prima dată a fost elaborată și implementată o abordare sintetică eficientă pentru obținerea unor noi compuși heterociclici și hibrizi pe baza metilcetonelor aromatice. Au fost stabilite corelațiile dintre structura moleculară a compușilor sintetizați, caracteristicile lor fizico-chimice și activitatea biologică manifestată. Pentru prima dată a fost propusă o metodă originală de sinteză a unor noi săruri de amoniu cuaternar pe baza derivaților (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor, precum și a tioureei mono- și disubstituite care conțin fragmente ale ciclului 5-aril-1,3,4-oxadiazol. A fost demonstrată capacitatea acestor compuși de a forma complexe supramoleculare de incluziune cu *β*-ciclodextrina, ceea ce conduce la creșterea solubilității și biodisponibilității compușilor obținuți. A fost propus un mecanism probabil al reacțiilor chimice, care permite explicarea particularităților desfășurării acestora și direcției formării produselor țintă. A fost realizat studiul activității biologice a compușilor sintetizați, ceea ce a permis identificarea unor structuri promițătoare pentru cercetări farmacologice ulterioare.

Problema ştiinţifică soluționată: Au fost dezvoltate metode avansate de sinteză a unor noi compuși heteroorganici și modificări structurale direcționate, cu scopul de a studia proprietățile lor chimice și biologice. Ca rezultat, din (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one au fost obținuți derivați bioactivi necunoscuți anterior ai 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onelor, 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și sărurilor de amoniu cuaternare.

Semnificația teoretică: Rezultatele obținute au avut un impact semnificativ în extinderea conceptului de reactivitate a metilcetonelor aromatice. În rezultatele incluse se regăsesc abordări originale pentru obținerea metilcetonelor aromatice, urmate de transformarea lor în compuși heteroorganici prin formarea unor noi legături C-C, C-N și C-S. De asemenea, a fost dezvoltată o metodă originală pentru obținerea într-un singur reactor a unor structuri hibride, ce conțin fragmentul 2*H*-cromen-2-olic, care a permis realizarea unei sinteze selective pentru o gamă variată de substanțe organice cu structură specifică și activitate antimicrobiană ridicată.

Valoarea aplicativă: Dezvoltarea unei scheme tehnologice pentru obținerea 2,4-dicloracetofenonei - componentului cheie pentru producerea preparatelor Ketoconazol, Propiconazol și a unei serii de noi molecule hibride pe bază de metilcetone aromatice. Importanța practică ridicată este confirmată de descoperirea unor substanțe cu activitate anti-tuberculoasă și antimicrobiană, care depășesc eficiența preparatelor cunoscute Bifonazol, Rifampicin, Ketoconazol, Propiconazol. În seria de molecule hibride obținute, au fost identificate substanțe cu toxicitate redusă, care prezintă un interes practic pentru implementarea în terapia diferitelor boli.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiilor biologice asupra noilor derivați ai metilcetonelor aromatice, care sunt protejate prin brevete de invenție ale Republicii Moldova, sunt de interes pentru cercetările farmacologice și deschid perspective pentru dezvoltarea unor noi medicamente.

АННОТАЦИЯ

ПОГРЕБНОЙ Сергей, "Ароматические метилкетоны в синтезе гетероциклических биологически активных соединений", диссертация на соискание учёной степени доктора хабилитат химических наук, Кишинэу, 2026.

Структура диссертации: введение, 6 глав, общие выводы и рекомендации, библиография из 384 наименований, 239 страниц основного текста, 101 рисунков, 16 таблиц. Результаты опубликованы в 70 научных работах.

Ключевые слова: Ароматические метилкетоны, 1*H*-1,2,4-триазол, 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-он, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он, 2*H*-хромен-2-ол, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он, 1,3,4-оксадиазол, гибридные молекулы, противотуберкулезная, противогрибковая и антибактериальная активность.

Цель работы: Разработка оптимальных условий синтеза новых производных ароматических метилкетонов: (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов, 2*H*-хромен-2-олов, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло [2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 1,3,4-оксадиазолов, изучение их строения и биоактивности.

Задачи исследования: Масштабное исследование схем синтеза аддуктов ароматических метилкетонов, содержащих (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны и 2*H*-хромен-2-олы, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны и 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы; установление зависимости «структура-свойство» в ряду полученных веществ.

Новизна и научная оригинальность работы: В работе впервые разработан и реализован эффективный синтетический подход к получению новых гетероциклических и гибридных соединений на основе ароматических метилкетонов. Установлены закономерности взаимосвязи между молекулярной структурой синтезированных соединений, их физико-химическими характеристиками и проявляемой биологической активностью. Впервые предложен оригинальный метод синтеза новых четвертичных аммонийных солей на основе производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, а также моно- и дизамещённых тиомочевин, содержащих фрагменты 5-арил-1,3,4-оксадиазольного цикла. Установлена способность указанных соединений образовывать супрамолекулярные комплексы включения с *β*-циклодекстрином, что приводит к повышению растворимости и биодоступности полученных соединений. Предложен вероятный механизм протекания химических реакций, позволяющий объяснить особенности их протекания и направленность образования целевых продуктов. Проведено исследование биологической активности синтезированных соединений, что позволило выявить перспективные структуры для дальнейших фармакологических исследований.

Решенная научная проблема: Состоит в разработке перспективных методов синтеза новых гетероорганических соединений и направленной структурной модификации с целью изучения химических и биологических свойств. Исходя из (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов получены новые биоактивные производные 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, четвертичные аммонийные соли.

Теоретическая значимость работы: Полученные данные расширили понимание о реакционной способности ароматических метилкетонов. В работу включены результаты оригинального подхода к получению ароматических метилкетонов с последующим превращением их в гетероорганические соединения через формирование новых C-C, C-N, и C-S связей. Разработан метод оригинального однореакторного получения гибридных структур, содержащих фрагмент 2*H*-хромен-2-ола, который позволил осуществить селективный синтез большой серии органических веществ со специфической структурой и высокой антимикробной активностью.

Прикладная значимость работы: Разработана технологичная схема получения 2,4-дихлорацетофенона, ключевого компонента для производства препаратов кетоконазол, пропиконазол и ряда новых гибридных молекул на основе ароматических метилкетонов. Высокая практическая значимость этого исследования подтверждается обнаружением веществ с антитуберкулезной и антимикробной активностью, превышающей активность известных препаратов, таких как бифоназол, рифампицин, кетоконазол и пропиконазол. Среди полученных гибридных молекул выявлены вещества с низкой токсичностью, представляющие практический интерес для внедрения в терапию различных заболеваний.

Внедрение научных результатов: Результаты биологических исследований новых производных ароматических метилкетонов, защищены патентами на изобретения Республики Молдова, представляют интерес для углубленных фармакологических исследований и открывают перспективу для разработки новых лекарственных препаратов.

SUMMARY

POGREBNOI Serghei, "Aromatic methylketones in the synthesis of heterocyclic biologically active compounds", theses for doctor habilitate in chemistry, Chișinău, 2026.

Dissertation structure: Introduction, 6 Chapters, General Conclusions and Recommendations, Bibliography of 384 References, Main Text Pages: 239, Number of Figures: 101, Number of Tables: 16. The results have been published in 70 scientific papers.

Keywords: Aromatic methylketones, 1*H*-1,2,4-triazole, 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)ethan-2-one, 1,3-diphenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)prop-2-en-1-one, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-one, 1,3,4-oxadiazole, hybrid molecules, anti-tuberculosis, antifungal, and antibacterial activity.

Purpose of the work: Development of optimal conditions for synthesis of new derivatives of aromatic methyl ketones: 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)ethan-2-ones, 1,3-diphenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)prop-2-en-1-ones, 2*H*-chromen-2-ols, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, and 1,3,4-oxadiazoles and study of their structure and biological activity.

The research objectives include: A comprehensive investigation of synthesis schemes for adducts of aromatic methyl ketones containing (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones and 2*H*-chromen-2-ols, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, and 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thiols, In establishing the "structure-property" relationship in the series of obtained compounds.

The novelty and scientific originality of the study: For the first time, this work develops and implements an efficient synthetic approach for the preparation of new heterocyclic and hybrid compounds based on aromatic methyl ketones. Regularities in the relationship between the molecular structure of the synthesized compounds, their physicochemical characteristics, and their exhibited biological activity have been established. An original method for the synthesis of new quaternary ammonium salts based on derivatives of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones, as well as mono- and disubstituted thioureas containing fragments of the 5-aryl-1,3,4-oxadiazole ring, has been proposed for the first time. The ability of these compounds to form supramolecular inclusion complexes with *β*-cyclodextrin has been demonstrated, which leads to increased solubility and bioavailability of the obtained compounds. A probable mechanism of the chemical reactions has been proposed, making it possible to explain the peculiarities of their course and the direction of formation of the target products. The biological activity of the synthesized compounds has been investigated, which allowed the identification of promising structures for further pharmacological studies.

The solved scientific problem: Consists of developing original methods for synthesizing new heteroorganic compounds and targeted structural modifications aimed at studying their chemical and biological properties. As a result, previously unknown bioactive derivatives of 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-thiols, and quaternary ammonium salts were obtained from (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones.

Theoretical significance of the work: The obtained data have expanded our understanding of the reactivity of aromatic methyl ketones. Results include an original approach to obtaining aromatic methyl ketones followed by their transformation into heteroorganic compounds through the formation of new C-C, C-N, and C-S bonds. A method for the original "one-pot' synthesis of hybrid structures containing a 2*H*-chromen-2-ol fragment has been developed. This method enabled the selective synthesis of a large series of organic compounds with a specific structure and high antimicrobial activity.

Practical significance of the work: A technologically feasible scheme has been developed for obtaining 2,4-dichloroacetophenone, a key compound for the production of medications such as ketoconazole, propiconazole, and a range of new hybrid molecules based on aromatic methyl ketones. The high practical significance of this research is confirmed by the discovery of substances with anti-tuberculosis and antimicrobial activity surpassing that of known drugs such as bifonazole, rifampicin, ketoconazole, and propiconazole. Among the obtained hybrid molecules, substances with low toxicity have been identified, presenting practical interest for incorporation into the therapy of various diseases.

Implementation of scientific results: The biological research findings on new derivatives of aromatic methyl ketones, protected by patents in the Republic of Moldova, are of interest for further pharmacological investigations and open up prospects for the development of new medicinal drugs.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Nr.	Название таблицы	
1.1	Выход фенацилбромидов и условия реакции бромирования	31
1.2	Азолил-2-метил-1,3-диоксоланы	297
2.1	Противогрибковая активность синтезированных соединений	86
2.2	Влияние концентраций **144–146** и изоконазола нитрата **143** (L) в культивированой культуре на биосинтез *β*-глюкозидазы грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10*	97
2.3	Влияние **144–146** и изоконазола нитрата **143** (L) на биосинтез ксиланазы грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10*	97
2.4	Влияние концентраций **144–146** и изоконазола нитрата **143** (L) в культивированой культуре на биосинтез эндоглюканазы грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10*	98
3.1	Оценочный прогноз токсичности, определенный с помощью программы Protox	113
3.2	Антимикробная активность **149 a-g** (МИК и МБК в мг/мл)	114
3.3	Антимикотическая активность соединений **149 a-g** в мМ	115
3.4	Прогноз на антимикотическую активность компьютерной программой PASS	130
3.5	Противогрибковая активность испытанных соединений (величина)	296
4.1	Биоактивность синтезированных соединений против **MT-4, MDBK, BHK-21, Vero-76, HIV-1, BVDV, YFC, CVB-2 Sb-1 VSV, VV, HSV-1** (*in vitro*)	150
4.2	Процент ингибирования для синтезированных соединений против *M. tuberculosis H37Rv*	163
4.3	Биохимические показатели проб сыворотки крови подпытных и контрольных групп животных при исследовании острой токсичности	165
6.1	Антимикобактериальная активность синтезированных соединений против *M. tuberculosis H37Rv (in vitro)*	238
6.2	Определение класса токсичности согласно TG 423	249

СПИСОК РИСУНКОВ

Nr.	Название рисунка	
1.1	Бромирование ацетофенона молекулярным бромом	26
1.2	Бромирование гидроксиацетофенона используя $CuBr_2$	27
1.3	Селективное бромирование замещенных ацетофенонов дибромброматом бис диметилацетамида водорода	27
1.4	Селективное бромирование замещенных ацетофенонов гидротрибромидом 2,4-диамино-1,3-тиазола	28
1.5	Бромирование зацетофенона гексабромциклопентадиеном	28
1.6	Бромирование замещенных ацетофенонов диоксандибромидом на SiO_2	29
1.7	Бромирование замещенных ацетофенонов *N*-бромсукцинимидом при облучении ультразвуком	30
1.8	Предполагаемый механизм реакции получения α-бромацетофенона из 2-фенилоксирана **11**	30
1.9	Схема получения *α*-бромацетофенонов и бромгидринов исходя из замещенных винилбензолов	32
1.10	Схема получения *α*-бромацетофенонов исходя из замещенных галогенарилалкинов	33
1.11	Синтез энантиомерных окисей исходя из фенацилгалогенидов	34
1.12	Синтез тиазолов по методу Ганча	35
1.13	Синтез тиазолов на твердой подложке	36
1.14	Синтез производных тиазолидин-4-онов основе аминотиазола	37
1.15	Однореакторный синтез 5,11-диокса- и 5-окса-11-тиобензо[*b*]флуорен-10-онов **50 a,b**	37
1.16	Однореакторный синтез тиазолилгидразонов **53 a-k**	38
1.17	Синтез тиазольных производных **58 a-j**	39
1.18	Строение *β*-CD (**а**), образование комплекса включения фенацилбромида **2a** и карбокатионное промежуточное соединение фенацилбромида и *β*-CD (**в**)	40
1.19	Механизм реакции синтеза халконов в щелочной среде.	42
1.20	Схема делокализация отрицательного заряда аниона 4-гидрокси-бензальдегида **59b**	42
1.21	Механизм реакции синтеза халконов в кислой среде	43
1.22	Синтез замещённых халконов **60 a-m** в присутствии эфирата трехфтористого бора	43
1.23	Механизмы реакций 1,2- и 1,4-присоединения нуклеофилов к халконам.	45
1.24	Комбинаторный синтез 7400 пяти- и шестичленных гетероциклических соединений	46
1.25	Структурные формулы N,O,S-содержащих гетероциклических соединений, полученных из халконов	47
1.26	Общая схема синтеза пиразолинов	48
1.27	Синтез 1-формил-3-фенил-5-арил-2-пиразолинов **72 a-d**	48
1.28	Синтез биологически активных производных пиразолина **74 a-j**	49
1.29	Синтез 1,3,5-триарил-2-пиразолинов в различных условиях	50
1.30	Синтез флавона по пути прямой окислительной циклизации	51
1.31	Основной метод получения 1,3-диоксоланов	52
1.32	Механизм реакции образования 1,3-диоксоланов	53
1.33	Синтез 1,3-диоксоланов в присутствии катализаторов	53

1.34 Введение электрофильных заместителей в *орто*-положение замещенных ацетофенонов с использованием диоксоланов 54
1.35 Синтез производных 1,2,4-триазола с каркасом кетоконазола **89** 55
1.36 Структура, выход и биологическая активность соединений **90 a-h** синтезированных на основе каркаса **88l** 56
1.37 Однореакторный (*one pot*) синтез 2-бромметил-2-арил-1,3-диоксолана 57
1.38 Бромирование 2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-1,3-диоксоланов 57
1.39 Предполагаемый механизм бромирования 1,3-длиоксоланов 58
1.40 Получение поли(винилбензилтриметиламмонийтрибромида 59
1.41 Альтернативные пути получения бромдиоксолана 60
1.42 Схема синтеза производных азолов через α-бромкетали 62
1.43 Стереохимия 4 изомерных продуктов по С-2 и С-4 углеродным атомам и по 4 атому азота 62
1.44 Структура миконазола, эконазола, и сертаконазола 64
1.45 Стереоселективный синтез (R) –Миконазола **108** и (R) –эконазола **109** из эпимерного спирта (R) -**112b** 64
1.46 Стереоселективный синтез (S) –Миконазола **108** и (S) –эконазола **109** из эпимерного спирта (R) -**112b** 65
1.47 Выход и энантиомерная чистота спиртов полученных при гидрировании α-гетероциклических производных ацетофенона 66
1.48 Синтез миконазолиевых солей **108 a-g** 68
1.49 Синтез комплексов серебра миконазола **108h**, **108i, 108j** и **108k** 69
2.1 Схема синтеза четвертичных аммонийных солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов **135 a-h** 73
2.2 Синтез четвертичных аммонийных солей на основе 1-бензил-1*H*-1,2,4-триазола **138 a-c** 74
2.3 Изомеризация смеси полихлоридов под действием хлористого алюминия 75
2.4 Ацилирование смеси дихлорбензолов. Получение 2,4-дихлорацетофенона **61d** 76
2.5 Синтез азотнокислой соли изоконазола **143** 91
2.6 Структуры комплексов $[CuCl_2(L)_2]$ **144**, $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\times 2H_2O$, **145** и $[Cu(pht)(L)_2]_n$ **146** 95
2.7 Активность β-глюкозидазы, полученная при концентрации соединений 1,0 мг/л в питательной среде на 6, 7, 8 и 9 сутки культивирования 99
2.8 Активность β-ксиланазы, полученныя при концентрации соединений 1,0 мг/л в питательной среде на 6, 7, 8 и 9 сутки культивирования 100
2.9 Активность β-эндоглюканазы, полученная при концентрации соединений 1,0 мг/л в питательной среде на 6, 7, 8 и 9 сутки культивирования 100
3.1 Схема синтеза винилтриазолов **149 a-g** 104
3.2 Синтез (*Z*)-3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ял)проп-2-ен-3-она **149h** 108
3.3 (*Z*)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она **149i** 108
3.4 Синтез 2-хлорфенил, 4-хлорфенил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов **159c**, **149j** и (Z)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-п-толил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она **149k** 109
3.5 Синтез (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1–она **149f** и 2-(2,4-дихлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153h** 111
3.6 Кристаллическая структура соединения **153h** 111

3.7	Строение 2*H*-хромена и 4*H*-хромена	117
3.8	Синтез 2-(2,4-дихлорфенил)-6-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153o**	118
3.9	Синтез 2-(2,4-дихлорфенил)-8-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153p**	119
3.10	Синтез 6-метокси-2-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153q**	119
3.11	Синтез 8-метил-2-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153r**	120
3.12	Молекулярная структура **153h** определенная методом монокристаллической рентгеновской дифракции (**a**), фрагмент кристаллической структуры **153h** иллюстрирует образование межмолекулярной водородной связи O27–H. . . N7, связывающей 3 молекулы **153h** в цепь (**b**)	122
3.13	Общая схема синтеза производных хроменола **153 a-n**	123
3.14	Цитотоксичная активность исследуемых соединений **153 a-n**. Четырнадцать соединений были протестированы в (**a**) клеточной линии рака молочной железы MCF7/S0.5 и (**b**) клеточной линии эпителия почки HK-2 в течение 48 часов при двух высоких концентрациях	132
4.1	Схема синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-арилэтил)индолин-2-онов **155 a-i,** 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)индолин-2-онов **156 a-k** и производных пиразолина **157 a-c** и **158-160**	137
4.2	Синтез производных аминотиазола **164-168** и ацильных производных 1,3,4-тиадиазола **172-174**	138
4.3	Молекулярная структура (a) и проекция элементарной ячейки соединения **159** по оси Y (б)	139
4.4	Нумерация атомов соединения **159**	140
4.5	Триптантрин **TRYP** и **TR-X** новый класс синтетических аналогов триптантрина	153
4.6	Таутомерные превращения 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178** в 2-тиоксо-2*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5(3*H*)-он **178a** и обратно	154
4.7	Схема синтеза 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178**	155
4.8	Схема синтеза 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-она **179**	156
5.1	Схема синтеза 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов **194 a-l**	169
5.2	Строение соединения **194b**	172
5.3	Схема синтеза 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазолов **195 a-d**	176
5.4	Схема синтеза тиоэфиров 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов **196 a-b**, **197 a-b**, **198a-b**, и **199 a-b**	179
5.5	Схема синтеза бициклических тиоэфиров **200 a-f** и предполагаемый механизм реакции	183
5.6	Схема синтеза бициклических тиоэфиров **201a-205b**	187
5.7	Схема синтеза алкокси 6-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизин-3-ил)фенолов **206a-h**. И предполагаемый механизм реакции	192
5.8	Некоторые электронные эффекты NOE в соединениях **206a, 206c, 206e, 206g**	193
5.9	Схема синтеза пиразолинов **208 a-h**	198
5.10	Схема синтеза пиразолинов **210a** и **210b**	199
5.11	Некоторые электронные эффекты NOE в соединениях **210a, 210b**	200

5.12	Схема синтеза карботиоамидов **211 a-h**	206
5.13	Схема синтеза карботиоамидов **212 a-h**	207
5.14	Схема синтеза карботиоамидов **213 a-d**	208
6.1	Схема синтеза тиомочевин **214 a-i** и тиоэфиров **214 a-h**	217
6.2	Схема синтеза тиомочевин **216 a-s**	218
6.3	Схема синтеза тиомочевин **217 a-i** и тиоэфиров **218 a-h**	218
6.4	Схема синтеза тиомочевин **219 a-m** и **220 a-n**	219
6.5	Структура *α*-, *β*- и *γ*-циклодекстринов	243
6.6	Геометрическая структура бинарной системы 2-фенил-5-{[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил}-1,3,4-оксадиазол-*β*- CD	247
6.7	Оптимизированные геометрические структуры системы DIOX– β-CD	248

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

R - радикал

Ar – арил (радикал)

Py – пиридин

NBS – N-бромсукцинимид

DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]андек-7-ен

Dppf - дифенилфосфиноферроцен

DIPEA - диизопропилэтиламин

^{1}H ЯМР - протонный магнитный резонанс

^{13}C ЯМР - углеродный магнитный резонанс

с - синглет

д - дублет

дд - дублет дублетов

т - триплет

м-мультиплет

COSY - Correlation spectroscopy

NOE - Nuclear Overhauser effect

ИК – инфракрасная спектроскопия

УФ - ультрафиолетовая спектроскопия

РСА - Рентгеноструктурный анализ

ПЭМ - просвечивающая электронная микроскопия

ДМФА – диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ДХМ – хлористый метилен

к.т. - комнатная температура

кат. – катализатор

ПТСК - п-толуолсульфокислота

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМТД - тетраметилтиурамдисульфид

ICITP - (*N*-изоцианимино)трифенилфосфоран)

т.пл. - температура плавления

ч. - часы

м. - минуты

DIOX - 2-фенил-5-{[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил}-1,3,4-оксадиазол

MW - микроволновое излучение

EC_{50} - концентрация лекарства необходимая для получения 50% эффекта

CC_{50} - концентрация тестируемых соединений, необходимая для снижения жизнеспособности клеток на 50%
50%-ная концентрация цитотоксичности

DBMA - 5,5-дибром-2,2-диметил - 4,6-диоксо-1,3-диоксан

DPPH - 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил

PROTOX – (Prediction Of Toxicity Of Chemicals) Прогнозирование токсичности химических веществ

(**NBO**) **Natural Bond Orbital Analysis** - орбитальный анализ естественной связи

EMIM hydrogen sulfate - 1-этил-3-метилимидазолиум гидросульфат

DEAD - diethyl azodicarboxylate диэтилазодикарбоксилат

DIOX - 2-фенил-5-((2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метилтио)-1,3,4-оксадиазол

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и важность работы

Органическая химия состоит из двух основных компонентов - синтеза и анализа. Несомненно, основное внимание уделяется поиску новых синтетических методов для создания веществ с заданными свойствами и снижения их стоимости. Однако без параллельного развития методов анализа структуры вновь синтезированных или природных соединений органическая химия не смогла бы достичь столь впечатляющих результатов.

За последние десятилетия были разработаны и успешно применены различные методы анализа состава и структуры вещества на разных уровнях организации: от атомного и молекулярного до высокомолекулярного и кристаллического уровней. Современные исследования в области органической химии не обходятся без классических методов, таких как ядерный магнитный резонанс (ЯМР), инфракрасная (ИК) и ультрафиолетовая (УФ) спектроскопии, элементный анализ, различные методы микроскопии (включая просвечивающую электронную микроскопию - ПЭМ) и разнообразные методы хроматографии и масс-спектрометрии. Современные методы масс-спектрометрии представляют собой наиболее надежные и эффективные средства для определения состава и структуры органических соединений.

Одним из ключевых направлений развития органической химии в XXI веке заключается в создании новых передовых материалов с оптимальными свойствами. Несмотря на значительные достижения в современном органическом синтезе, процессы сборки отдельных синтетических блоков, составляющих перспективные материалы, часто являются многостадийными и сопряжены с значительными экспериментальными трудностями, что приводит к значительному увеличению времени, энергии и труда, затрачиваемых на их создание. Поэтому усовершенствование существующих концепций органического синтеза, а также разработка новых методологий селективных трансформаций функционализированных молекул, должны стать основой для конструирования молекулярных систем различной сложности, включая фармакологически активные соединения.

Особое значение в развитии этого направления исследований имеют производные различных азотсодержащих гетероциклов, которые могут быть ключевыми компонентами фармацевтических препаратов. В рамках данного исследования объединение

синтетических методов и фармакологических исследований может привести к созданию эффективных лекарств.

Ароматические метилкетоны являются доступными исходными материалами для синтеза разнообразных соединений. Обычно реакции направлены на карбонильную, метильную или фенильную группы в их молекуле. Иногда могут происходить одновременные взаимодействия, например, при получении бромдиоксоланов, где выделяющийся при бромировании бромистый водород действует как катализатор образования диоксоланового цикла. Превращения ароматических метилкетонов и аналогичных соединений чаще всего приводят к образованию многочисленных соединений, включая гетероциклические. Анализ литературных данных о химических превращениях таких соединений подтверждает неисчерпаемый потенциал использования ароматических метилкетонов в синтезе органических гетероциклических соединений особенно при разработке новых лекарственных препаратов или материалов обладающих уникальными свойствами.

Исходя из вышеизложенного, объектом исследований были выбраны замещенные ароматические метилкетоны с целью синтеза гетероциклических соединений с заданными физико-химическими и биологическими свойствами. Этот выбор обусловлен не только химической активностью и разнообразием превращений ароматических метилкетонов, но и потенциалом получения соединений, которые могут найти широкое применение в медицине, фармацевтике и других областях науки, где требуется разработка молекул с уникальными свойствами. Такой подход способствует развитию не только синтетической органической химии, но и медицинской науки, стимулируя исследования в области разработки новых лекарственных препаратов.

Работа была выполнена в лаборатории «Органического синтеза» Института химии, Государственного университета Молдовы.

В рамках проектов:

Международных:

1. Proiect bilateral aplicativ “Obținerea și cercetarea farmaceutică a derivaților de propiltiodiazolochinazolin-onă cu proprietăți biofarmaceutice optimizate” din cadrul Acordului între MECC şi Fondul de Cercetări Fundamentale din Belarus. 2019-2020. Cifrul Proiectului: 19.80013.80.07.08A/BL (Executor de Proiect).
2. Proiect bilateral aplicativ “Forme farmaceutice solide multicomponente nanodimensionale inovatoare care conțin hexamminecobalt (III) cu proprietăți antivirale și antibacteriene”.

Programul comun MECC(AŞM)-STCU. 2017-2019. Cifrul Proiectului: 17.80013.8007.10/6245 STCU A (Executor de Proiect).

3. Proiect internațional aplicativ “Sinteza și evaluarea in vitro/in vivo de noi conjugate cu activitate antimicrobiană”. Programul de cooperare științifică și tehnologică între Academia de Ştiinţe a Moldovei şi Autoritatea Naţională pentru Cercetare Ştiinţifică şi Inovare din România (ANCSI). 2016-2018. Cifrul Proiectului: 16.80013.5007.05/Ro. (Executor de Proiect).
4. Proiect bilateral aplicativ “Design&development of diffractive optical elements based on azopolymers for application in biophotonics and optoelectronics”**.** Programul comun AŞM-STCU. 2016-2018. Cifrul Proiectului: STCU Ref. № 6098. (Executor de Proiect).
5. Proiect internațional aplicativ “Antioxidanţi noi pentru diminuarea efectelor stresului oxidativ in hiperglicemie”. Programul comun AŞM-Ministerul Educaţiei şi Ştiinţei al Ucrainei**.** 2014-2015. Cifrul Proiectului: 14.820.18.02.06/U. (Executor de Proiect).

Национальных:

1. Proiectul instituțional aplicativ “Materiale hibride funcționalizate cu grupări carboxil pe baza metaboliților vegetali cu acțiune contra patogenilor umani și agricoli”**.** în cadrul „Programului de stat 2020-2023” Cifrul Proiectului: 20.80009.5007.17. (Executor de Proiect).
2. Proiectul pentru Tinerii cercetători ”Stereoizomerii spiro[ciclopropan-oxindolilor] cu activitatea antivirală” 2019. Cifrul Proiectului: 19.80012.80.07A (Executor de Proiect).
3. Proiectul instituțional aplicativ “Apa ca mediu pentru construirea substanţelor chimioterapice”**.** 2015-2018. Cifrul Proiectului: 15.817.02.17A. (Executor de Proiect).
4. Proiect din cadrul programelor de stat “Design-ul şi arhitectura moleculară a materialelor hibride pe baza scheletului chalconei pentru testarea preclinică contra *Mycobacterium tuberculosis*”. 2016-2017. Cifrul Proiectului: 16.00353.50.06A. (Executor de Proiect).
5. Проект постдок 15. 21.00208.5107.05/PD. «Aromatic methyl ketones in the synthesis of biologically active heterocyclic compounds» руководитель.

Исследования биоактивности были проведены в Южном исследовательском институте (Бирмингем, США), Университете Аристотеля (Салоники, Греция), в Центре исследования медицинских препаратов Университета медицины и фармации «Николае Тестемицану» (Молдова), в Институте генетики, физиологии и защиты растений Республики Молдова, а также в Научно-практическом институте садоводства, виноградарства и пищевых технологий Молдовы. Полученные результаты

продемонстрировали наличие перспективных веществ, которые могут быть предметом дальнейших углубленных исследований в области биологической активности.

Цель работы данного исследования состояла в разработке новых подходов и путей синтеза ранее неизвестных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов, 2*H*-хромен-2-олов, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 1,3,4-оксадиазолов через формирование новых C-C, C-N, и C-S связей. Реализация стратегии синтеза библиотек новых веществ на основе ароматических метилкетонов, обладающих анти-туберкулезной, анти-микробной и анти-фунгицидной активностью, выявление соединений лидеров и изучение взаимосвязи между структурой и физиологической активностью.

Для достижения заявленной **цели** были сформулированы следующие **задачи**, которые определили структуру и содержание данной работы

- Изучение изомеризации смеси *орто-, мета-* и *пара-* дихлорбензолов с последующим ацилированием по реакции Фриделя-Крафтса для синтеза предшественника препарата пропиконазол.
- Синтез и оптимизация методов получения новых арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и их четвертичных аммонийных солей на основе доступных ароматических метилкетонов.
- Развитие новых подходов к (Z)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-оном, основанных на конденсации 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с замещенными ароматическими альдегидами в условиях реакции Кневенагеля.
- Разработка практичных путей синтеза новых 2-арил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-олов и исследование биоактивности.
- Расширение области применения реакции гидразинолиза к 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолинон в направлении биологически активных соединений.
- Изучение особенностей превращений 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов в замещенные аминотиазолы и 1,3,4-тиадиазолы в ходе разработки подходов к новым веществам с заданными свойствами.
- Осуществление синтеза формального аналога алкалоида триптантрина на основе 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она с использованием электрофильных реагентов, в том числе производных ацетофенонов.

- Изучение превращений производных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов с α-бром и α,α'-дибромкетонами ароматичского ряда варьированием температуры реакции, природы реагента и растворителя.
- Исследование реакций гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и исследование реакции взаимодействия с моноэтаноламином.
- На основе впервые синтезированных [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карботиоамидов разработать метод селективного алкилирования SH-группы.
- Расширение области модификации ионных жидкостей с участием фенацилбромидов, позволяющих синтезировать препарат изоконазол и новые комплексы с солями меди.
- С целью выявления влияния природы производных ароматических метилкетонов с тиолсодержащими гетероциклическими блоками на уровень противотуберкулезной активности разработать стратегию синтеза, провести оптимизацию и масштабирование метода получения вещества лидера для биологического и физиологического (*in vitro* и *in vivo*) тестирования.
- Разработка методов получения комплексов производных ароматических метилкетонов *с* β-циклодекстрином, гидроксипропил-β-циклодекстрином и исследовать антимикробную активность для изучения связи структуры синтезированных соединений с проявленной биологической активностью, выявление закономерностей и ключевых структурных блоков, отвечающих за целевую активность.

Гипотеза исследования

Исследования данной работы основывались на предполагаемой возможности селективного получения производных ароматических метилкетонов, отличительной структурной особенностью которых является наличие различных электронно-донорных и электронно-акцепторных групп в ароматическом кольце с активированной метиленовой компонентой. С использованием классических и современных методов органической химии возможно построение функционально-дифференцированных синтонов при участии электрофильных и нуклеофильных реагентов, что позволит разработать пути синтеза низкомолекулярных биорегуляторов из группы четвертичных аммонийных солей с высокой степенью функционализации, молекулярных гибридов содержащих фрагменты

тиазола, 1,2,4-триазола, пиразолина, 1,3,4-тиадиазола и оксиндола, а также разработка методов получения комплексов *β*-циклодекстрина с синтезированными соединениями для оценки зависимости структуры-биологической активности, в том числе с использованием квантово-химических расчетов. Представленные соединения могут иметь потенциал в качестве действующего вещества нового вида лекарственных препаратов.

Методы исследования и обоснование выбранных методов

Методика исследования включала анализ литературы, планирование и проведение синтезов, установление структуры полученных соединений, анализ и обобщение результатов. Для установления строения полученных соединений применяли следующие методы. Температуру плавления определяли на приборе «Boëtius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). ЯМР спектры ^{1}H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 МГц) для 2 % растворов в $CDCl_3$ и в $(CD_3)_2SO$. Химические сдвиги даны в миллионных долях относительно пика дейтерированного растворителя (7,27 м.д. для $CDCl_3$ и 2,50 м.д. для $(CD_3)_2SO$). Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». ГХ-МС анализ проводили на хроматографе Agilent 7890 A,. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (SiO_2) L40/100, 100/160 μ (ЧССР), 40/63μ (Fluka) и окись алюминия второй степени активности (ЧССР). Для ТСХ использовали пластинки Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka). Температура выражена в градусах Цельсия. Проявление пластинок осуществлялось под УФ-лампой, раствором церийаммоний фосфата, раствором $KMnO_4$ в 5% водном растворе H_2SO_4 или парами йода. Растворы веществ в органических растворителях высушивали безводным сульфатом натрия или магния. Высушивание, фильтрование и отгонку растворителя проводили в вакууме водоструйного насоса.

Противогрибковая активность синтезированных соединений была проведена *in vitro* на штаммах грибов *Aspergillus fumigates, Aspergillus versicolor, Aspergillus ochraceus, Aspergillus niger* (*Trichoderma viride* и *Penicillium funiculosum Penicillium. Ochrochloron, Penicillium cyclpoium var verucosum.*

Антимикробная активность синтезированных соединений была проверена *in vitro* на штаммах грибов *Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, Erwinia carotovora, Xantomonas campestris* методом последовательных разведений на агаризованной среде.

Теоретическая значимость и научная новизна работы

Автором были сформулированы следующие обобщения и выводы по эффективным методам синтеза гетероциклических соединений исходя из ароматических метилкетонов, а именно:

- впервые осуществлен эффективный однореакторный метод получения полифункциональных гетероциклических гибридных соединений содержащих фрагмент 2*H*-хромен-2-ола и 1,2,4-триазола.
- установлено, что выход хроменолов зависит от положения заместителей в салициловых альдегидах, в то время как заместители в ароматическом ядре исходных 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов не оказывают существенного влияния.
- впервые установлено, что синтезированные 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны циклизуются при реакции с гидразингидратом в спиросоединения с S-конфигурацией по атому C(3).
- впервые исходя из доступных замещенных ароматических метилкетонов разработаны и оптимизированы методы получения арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и их четвертичных аммонийных солей. Показано влияние заместителей в ароматическом ядре на выход конечного продукта и биологическую активность
- был разработан метод синтеза нитрата изоконазола с использованием ионных жидкостей в условиях Green Chemistry.
- была разработана методика получения новой группы (*Z*)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов при конденсации сответствующих 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с ароматическими альдегидами.
- установлено, что 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-он, будучи амбидентным, вступает в реакции алкилирования по SH группе.
- установлены оптимальные условия синтеза аддуктов 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и их аминированных производных с α-бром и α,α’-дибромарилкетонами;
- установлено, что в реакции гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента;
- разработан эффективный метод синтеза серии стабильных при хранении [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов;
- впервые были получены комплексы *β*-циклодекстрина с синтезированными соединениями и была установлена их структура.

Прикладная ценность работы

Синтезированные соединения были протестированы группой профессора Афина Героникаки из Университета Аристотеля, города Салоники, Греция на их способность ингибировать микроорганизмы *Aspergillus fumigatus, Aspergillus versicolor, Aspergillus ochramensis, A. niger, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, P. ochrochloron, P. verrucosum var. cyclopium,* соответственно. Оценка активности синтезированных веществ на штаммах грибов *Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, Erwinia carotovora, Xantomonas campestris* проводилась группой член-корр., профессора Галина Лупашку из Института генетики, физиологии и защиты растений, Молдавского государственного университета. В кооперации с группой профессора Роберт Рейнольдс из Южного научно-исследовательского института, США проведено тестирование *in vitro* на предмет ингибирования микобактерий туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$ синтезированных производных ароматических метилкетонов. Для двух веществ-лидеров проведена оптимизация и масштабирование метода получения, синтезировано необходимое количества веществ для проведения предклинических исследований в Государственном университете медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану.

Апробация работы

Полученные результаты были представлены на национальных и международных конференциях:

1. The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova "Achievements and Perspectives of Modern Chemistry". Chisinau, Moldova, 2007,
2. VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа, 2007
3. The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova". 2009,
4. VII Всероссийская научная конференция «ХИМИЯ И МЕДИЦИНА, ОРХИМЕД-2009» с Молодежной научной школой. Уфа, Россия, 2009,
5. International conference «Advanced science in organic chemistry, ASOC-10», Miskhor, Ucraine, 2010,
6. VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина». Уфа, Россия, 2010.
7. 4th European Conference for Clinical Nanomedicine. Basel, Switzerland. 2011. Proceeding book, Part IV.

8. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа, Россия. 2011.
9. XV Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, Россия, 31мая-3июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012,
10. IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. Тез. докл. Уфа, 2013,
11. 7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Phisics of the Academy of Sciences of Moldova. Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014.
12. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015
13. Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry, 8-9 octombrie 2015, Chișinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2015.
14. Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015. Новоабзаково, 31 мая - 06 июня 2015.
15. International Conference „П’ятнадцята наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 mai 2015.
16. XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv.
17. Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România. București, 28 Septembrie -1 octombrie 2016.
18. III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017.
19. VIIth International Conference “Chemistry, structure and function of biomolecules”, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018.
20. IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018.

21. 18th International symposium and summer school on bioanalysis. Komarno, Slovak Republic, June 25-30, 2018.
22. Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019.
23. Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 31 octombrie 2019, Витебск. Витебск: УО «Витебский государственный медицинский университет», 2019.
24. Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021
25. Euroinvent 2021. European exhibition ofcreativity and innovation. Ediția a XVII. Expoziție Internațională Specializată 22 mai, Iași, România,. 2021.
26. Infoinvent 2021. Ediția a XVII-a. Catalog Oficial. Expoziție Internațională Specializată 17-19 noiembrie. Chișinău, 2021.
27. Cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietiic acid and chromenol-triazole hybrid. In: Ecological and environmental chemistry : - 2022, Ed. 7, 3-4 martie 2022, Chișinău. Chisinau.

Публикации по теме диссертации. Основные результаты исследований отражены в 70 научных публикациях, в том числе в одной монографии, одной главе в монографии, 15 статьях в журналах с импакт-фактором, 4 статьях в национальных журналах категории А, 40 тезисах докладов, представленных на республиканских и международных научных мероприятиях, а также в 9 патентах на изобретения.

1. Ароматические метилкетоны в органическом синтезе

1.1. Продукты первичных превращений метильной группы ароматических метилкетонов

Среди продуктов первичных превращений метильной группы ароматических метилкетонов являются α-галогенкетоны, которые являются удобными синтонами в синтезе различных биологически активных гетероциклических соединений [1, 2]. Бромирование – одно из важнейших превращений в органическом синтезе и может осуществляться с использованием молекулярного брома и других соединений брома. Использование молекулярного брома в органическом синтезе хорошо известно. Однако следует отметить, что прямое превращение арилкетонов в α-бромпроизводные при использовании брома представляет ряд неудобств. Например, высокая плотность и летучесть брома осложняет его точную дозировку, что имеет особое значение при бромировании малых количеств веществ; процесс в ряде случаев осложнен смолообразованием, а также образованием ди- и более высокозамещенных продуктов реакции. В последнее десятилетие наблюдается рост разработок твердых носителей брома. Изучено использование брома и различных броморганических соединений в органическом синтезе [3]. Бромирование, когалогенирование, окисление, циклизация, реакции раскрытия кольца, замещения, перегруппировки, гидролиза, катализа и т.д.

α-Бромкетоны обычно получают прямым бромированием кетонов в различных растворителях H_2O, $CHCl_3$, CCl_4, CH_3COOH, C_2H_5OH, CH_3OH, ДМФА или без растворителя [4, 5]. Реакция катализируется кислотой, поэтому, когда она проводится в неполярных растворителях, часто наблюдается индукционный период, пока не образуется некоторое количество HBr, для запуска реакции необходимо добавить некоторое количество кислоты [6]. Стадией, определяющей скорость, является катализируемая кислотой енолизация кетона, затем следует быстрая электрофильная атака брома (Рис. 1.1).

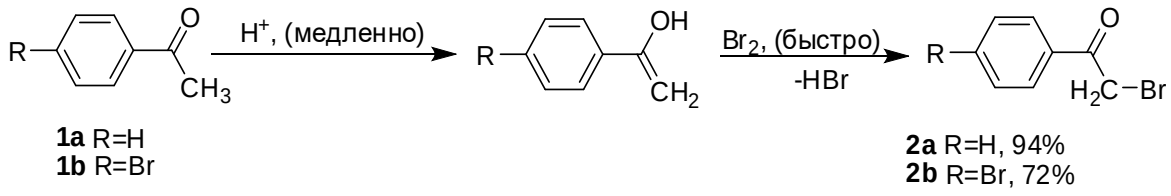
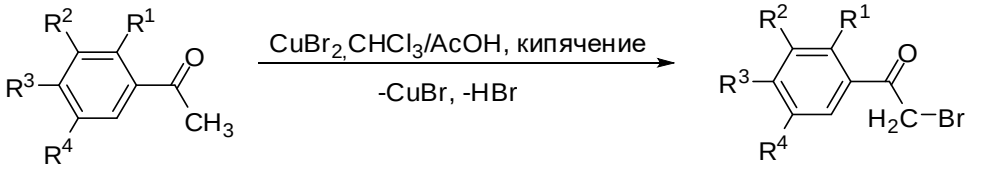


Рис 1.1. Бромирование ацетофенона молекулярным бромом

Бромирование ацетофенона **1a** в этаноле приводит к *ω*-бромацетофенону **2a**, а бромирование *п*-бромацетофенона **1b** в уксусной кислоте, дает *п*-бромфенацилбромид **2b** с выходом 94% и 72%, соответственно [7].

Для синтеза фенацилбромидов кроме свободного брома используются и другие реагенты. Так, для бромирования гидроксиацетофенонов **4a-e** в боковую цепь используется бромид меди (II) (Рис. 1.2) [8].

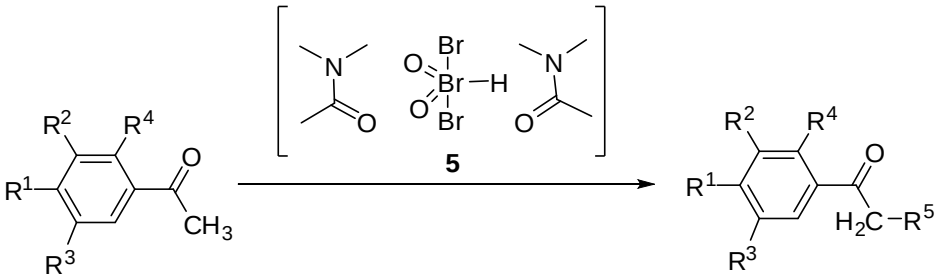


3a R^1=OH, R^2=R^3=R^4=H
3b R^2=OH, R^1=R^3=R^4=H
3c R^3=OH, R^1=R^2=R^4=H
3d R^1=R^3=OH, R^2=R^4=H
3e R^1=R^4=OH, R^2=R^3=H

4a R^1=OH, R^2=R^3=R^4=H, 100%
4b R^2=OH, R^1=R^3=R^4=H, 100%
4c R^3=OH, R^1=R^2=R^4=H, 100%
4d R^1=R^3=OH, R^2=R^4=H, 100%
4e R^1=R^4=OH, R^2=R^3=H, 87%

Рис.1.2. Бромирование гидроксиацетофенона используя $CuBr_2$

Реакция не сопровождается побочными процессами бромированием в ядро, гидроксифенацилбромиды **4a-d** получаются с количественным выходом, а у **4e** выход 87%, это связано с положением гидрокси групп, которые активируют ароматическое ядро и происходит частичное осмоление продуктов реакции.



1b R^1=Br, R^2=R^3=R^4=H
1c R^1=Cl, R^2=R^3=R^4=H
1d R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H
1e R^1=R^2=Cl, R^3=R^4=H
1f R^1=R^2=OMe, R^3=H,R^4=Me
1g R^1=NH_2, R^2=R^3=R^4=H
1h R^1=OMe, R^2=NO_2, R^3=R^4=H
1i R^1=NO_2, R^2=R^3=R^4=H

2b R^1=Br, R^2=R^3=R^4=H, R^5=Br 97%
2c R^1=Cl, R^2=R^3=R^4=H ,R^5=Br 91%
2d R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H,R^5=Br 96%
2e R^1=R^2=Cl, R^3=R^4=H, R^5=Br 97%
2f R^1=R^2=OMe, R^3=H,R^4=Me,R^5=Br 96%
2g R^1=NH_2, R^2=R^3=Br, R^4=R^5=H

Рис.1.3. Селективное бромирование замещенных ацетофенонов дибромброматом бис диметилацетамида водорода

Для селективного бромирования кетонов часто используется комплексно связанный бром. В работе [9] в качестве источника брома используется система: Br_2–CO $(NH_2)_2$–CH_3COOH. Особенно эффективным оказался дибромбромат бис *N,N*-диметилацетамид водорода **5** (Рис. 1.3) [10].

С этим реагентом метиларилкетоны **1b-f** реагируют гладко с образованием соответствующих фенацилбромидов **2b-f** с хорошим выходом. Установлено, что 4-нитро- и 3-нитро-4-метоксиацетофеноны **1h** и **1i** не бромируются в этих условиях, а 4-аминоацетофенон **1g** бромируется в ядро с образованием 3,5-дибром-4-аминоацетофенона **2g**, выход которого не указан. В другой работе [11] в качестве бромирующего реагента используется бромид диметиламинопиридиния, при бромировании **1i** соответствующий 4-нитрофенацилбромид **2i** был получен с выходом 86%.

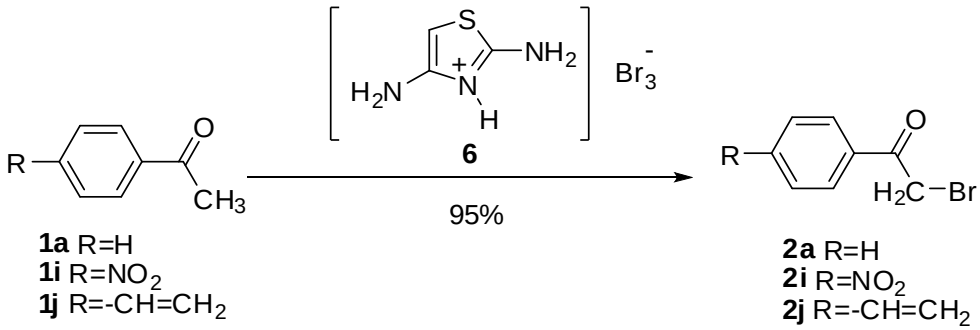


Рис.1.4. Селективное бромирование замещенных ацетофенонов гидротрибромидом 2,4-диамино-1,3-тиазола

Селективным агентом бромирования кетонов **1a**, **i**, **j** является гидротрибромид 2,4-диамино-1,3-тиазола **6**, выход соответствующих фенацилбромидов **1a, i, j** равен 95% (Рис. 1.4) [12]:

Для α-бромирования арилкетонов также используются реагенты, содержащие ковалентно связанный бром. Например, гексабромциклопентадиен **7** в кипящем ацетонитриле легко бромирует ацетофенон **1a** до бромида **2a** (Рис. 1.5) [13]:

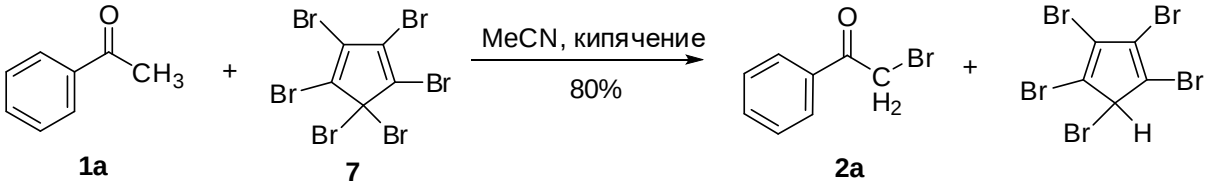
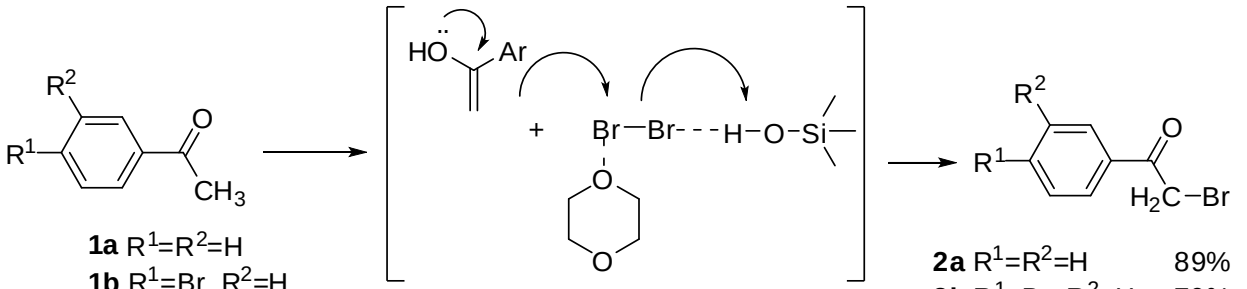


Рис.1.5. Бромирование зацетофенона гексабромциклопентадиеном

Если в качестве бромирующего агента использовать DBMA (5,5-дибром-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан), то реакция протекает в эфире при комнатной температуре с повышением выхода целевого продукта **2a** до 89% [14]. В работе [15] бромирующими агентами являлись 2-броммалононитрил и 2-бром-2-циано-N,N-диметилацетамид, более эффективным оказался последний выход фенацилбромида **2a** 66%. N-Бромсахарин также был предложен в качестве бромирующего агента [16], однако он оказался малопригодным для синтеза бромида **2a**, выход которого не превышает 25 %.

В последнее время в органическом синтезе используются реагенты на твердой минеральной подложке. Реагенты, иммобилизованные на пористой подложке, имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными реагентами в жидкой фазе, так как хорошая [4] дисперсия на активной поверхности приводит к повышению реакционной способности. Для синтеза фенацилбромидов **2a-d**, **i, k**, наиболее подходящей твердой подложкой оказался силикагель при бромировании диоксандибромидом **8**. SiO_2 как кислотный агент, играет двоякую роль: способствует енолизации кетона и гетеролитическому разрыву связи Br – Br.

Выходы желаемых продуктов полученных на основе ацетофенонов **1a-d, i, k**, несколько уступают приведенным на Рисунке 1.6. В другой работе [17] для бромирования кетонов в α-положение в качестве твердой подложки использовался сополимер стирола с 4-винилпиридином.



1a R^1=R^2=H
1b R^1=Br, R^2=H
1c R^1=Cl, R^2=H
1d R^1=OMe, R^2=H
1i R^1=NO_2, R^2=H
1k R^2=NO_2, R^1=H

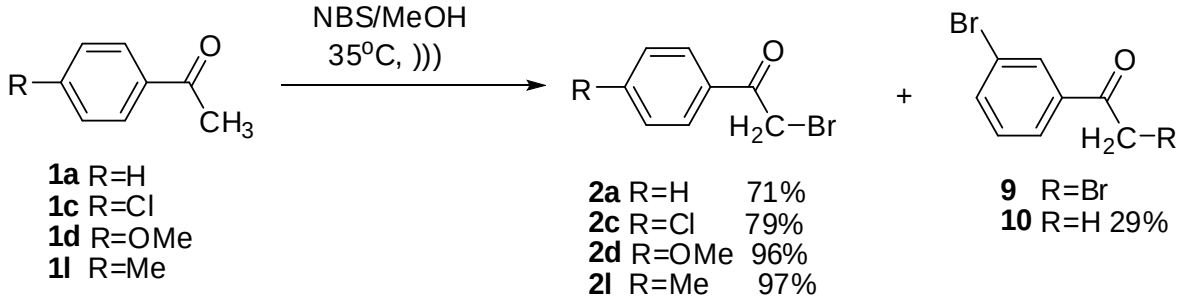
8

2a R^1=R^2=H 89%
2b R^1=Br, R^2=H 76%
2c R^1=Cl, R^2=H 79%
2d R^1=OMe, R^2=H 77%
2i R^1=NO_2, R^2=H 95%
2k R^2=NO_2, R^1=H 92%

Рис.1.6. Бромирование замещенных ацетофенонов диоксандибромидом на SiO_2

Ацетофеноны **1a, c, d, l** реагируют с *N*-бромсукцинимидом в метаноле при облучении ультразвуком с образованием α-бромацетофенонов **2a, c, d, l** (Рис. 1.7.) [18].

Авторы обнаружили, что добавление эквимолярного количества п-толуолсульфокислоты при бромировании ацетофенона **1a** приводит к смеси **2a** и продукта бромирования в ядро **10**, тогда как формирование дибромида **9** не происходит.



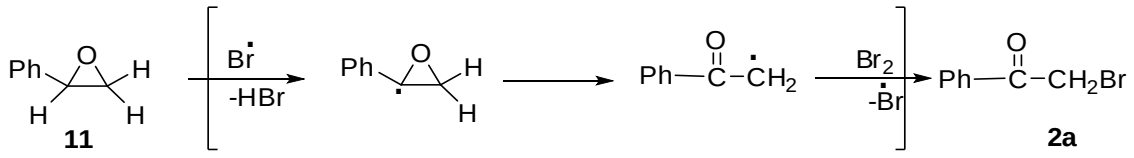
1a R=H
1c R=Cl
1d R=OMe
1l R=Me

2a R=H 71%
2c R=Cl 79%
2d R=OMe 96%
2l R=Me 97%

9 R=Br
10 R=H 29%

Рис.1.7. Бромирование замещенных ацетофенонов *N*-бромсукцинимидом при облучении ультразвуком

Еще один способ синтеза α-бромкетона **2a** выход 85% состоит во взаимодействии 2-фенилоксирана **11** с бромом в растворе эфира или CCl_4 при УФ-облучении [19]. Предполагается радикальный механизм реакции (Рис. 1.8):

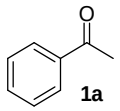
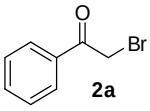
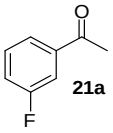
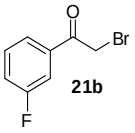
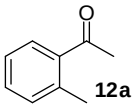
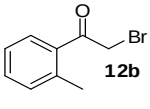
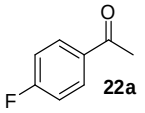
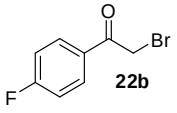
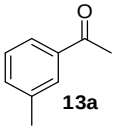
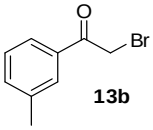
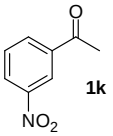
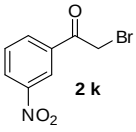
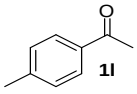
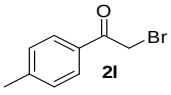
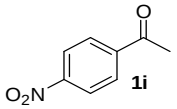
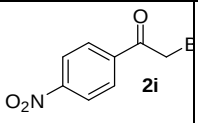
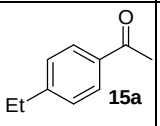
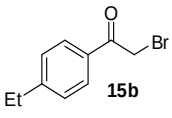
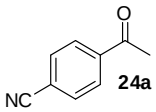
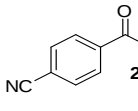
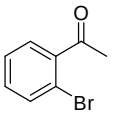
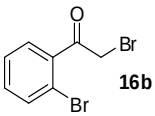
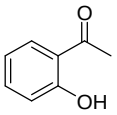
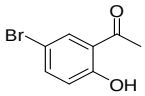
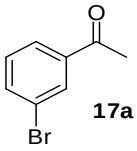
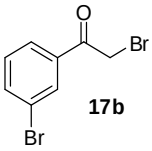
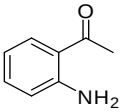
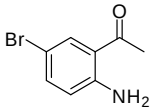
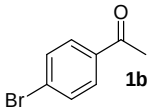
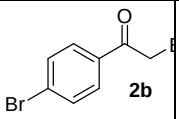
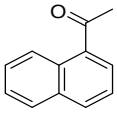
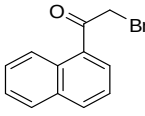
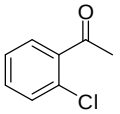
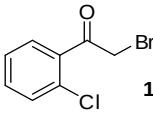
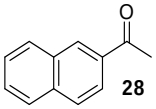
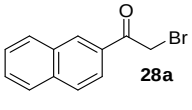
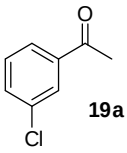
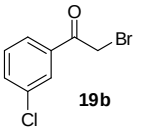
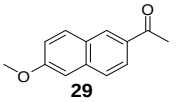
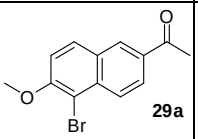


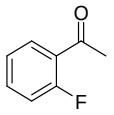
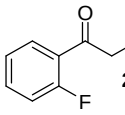
11 **2a**

Рис.1.8. Предполагаемый механизм реакции получения α-бромацетофенона из 2-фенилоксирана 11

Авторами [20], был разработан высокоэффективный, экологически безопасный и экономичный способ селективного α-монобромирования арилметилкетонов и других соединений без катализатора с использованием бромида аммония в качестве источника брома и озона в качестве окислителя. Реакция протекает при комнатной температуре или при кипячении в метаноле с 10% избытком бромирующего агента, выходы варьируются от умеренных до превосходных. Выход фенацилбромидов и условия реакции бромирования показаны в Таблице 1.1.

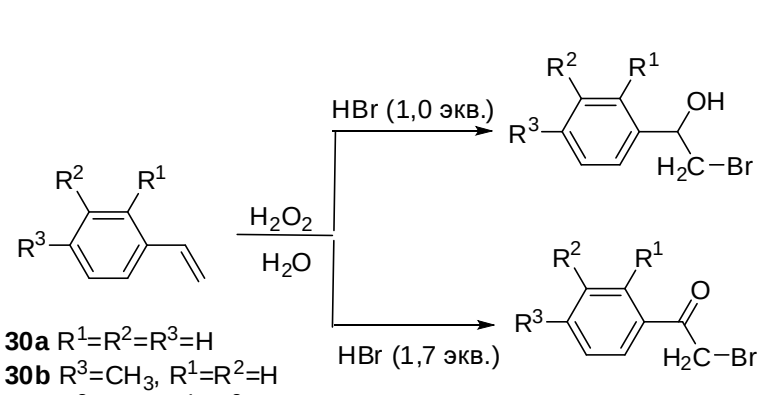
Таблица1.1.Выход фенацилбромидов и условия реакции бромирования

№	Исходный	Время	Продукт	Выход	№	Исходный	Время	Продукт	Выход
1	 **1a**	7 ч.[а] 15 м.[б]	 **2a**	81 97	12	 **21a**	24 ч.[а] 2 ч.[б]	 **21b**	39 34 [в] 83
2	 **12a**	26 ч.[а] 2,5 ч.[б]	 **12b**	92 91	13	 **22a**	44 ч.[а] 1,3 ч.[б]	 **22b**	89 97
3	 **13a**	24 ч.[а] 40 м.[б]	 **13b**	84 96	14	 **1k**	48 ч.[а] 3 ч.[б]	 **2 k**	14 16 [в] 46 14 [в]
4	 **1l**	6 ч.[а] 2,5 ч.[б]	 **2l**	63 94	15	 **1i**	24 ч.[а] 1,5ч.[б]	 **2i**	8 12 [в] 21 34 [в]
5	 **15a**	7 ч.[а] 1,5 ч.[б]	 **15b**	54 85	16	 **24a**	48 ч.[а] 16 ч.[б]	 **24b**	38 35 6 [в]
6	 **16a**	26 ч.[а] 2,5 ч.[б]	 **16b**	42 56	17	 **3a**	4,5 ч.[а] 1,5 ч.[б]	 **25**	61 26 [г] 48 28 [г]
7	 **17a**	49 ч.[а] 4 ч.[б]	 **17b**	37 28 [в] 73	18	 **26**	1 ч.[а] 5 м.[б]	 **26a**	93 83
8	 **1b**	48 ч.[а] 1,5 ч.[б]	 **2b**	37 98	19	 **27**	24 ч.[а] 1,25 ч.[б]	 **27a**	39 87
9	 **18a**	48 ч.[а] 3 ч.[б]	 **18b**	50 73	20	 **28**	24 ч.[а] 20 м.[б]	 **28a**	60 97
10	 **19a**	47 ч.[а] 2 ч.[б]	 **19b**	49 87	21	 **29**	40 м.[а] 10 м.[б]	 **29a**	97 94

№	Исходный	Время	Продукт	Выход	№	Исходный	Время	Продукт	Выход
11	 **20a**	24 ч.[а] 2 ч.[б]	 **20b**	81 85	1.Время реакции, ч., м.. 2.Выход продукта в % [а] комнатная температура [б] кипячение [в] α-бром диметилкеталь [г] 3-бром-2-гидроксиацетофенон 25a			Условия реакции: субстрат 2 ммоль , NH_4Br 2,2 ммоль, озон 2,2 ммоль, метанол 10 мл, комнатная температура или кипячение с обратным холодильником.	

Следует отметить, что при бромировании 2-гидроксиацетофенона **3a** был получен 5-бром-2-гидроксиацетофенон **25**, аналогично для 2-аминоацетофенона **26** бромирование наблюдалось в ароматическое кольцо **26a**. Для 2-ацетил-6-метоксинафталина **29** желаемый фенацилбромид получен не был. Бромирование наблюдалось в ароматическое кольцо с получением 5-бром-2-ацетил-6-метоксинафталина **29a** с выходом, близким к количественному.

В статье [21] авторами предложена смесь HBr-H_2O_2, которая эффективно активируется в воде и позволяет в мягких условиях, проводить бромгидроксилирование замещенных стиролов. Будучи экономичной и простой в обращении, она обеспечивает высокую региоселективность 100% в синтезе бромгидринов. Дальнейшая активация бромгидрина каталитическим количеством HBr 50 мол. % и H_2O_2 в воде дает α-бромкетоны с выходом от среднего до хорошего в одну стадию. Время реакции варьируется от 5 до 25 часов. Выход бромгидринов **31a-g** и α-бромкетонов представлен на Рисунке 1.9.



30a R^1=R^2=R^3=H
30b R^3=CH_3, R^1=R^2=H
30c R^3=t-Bu, R^1=R^2=H
30d R^3=Cl, R^1=R^2=H
30e R^3=Br, R^1=R^2=H
30f R^1=Br, R^2=R^3=H
30g R^1=R^3=H, R^2=NO_2

31a R^1=R^2=R^3=H, (4%)
31b R^3=CH_3, R^1=R^2=H (16%)
31c R^3=t-Bu, R^1=R^2=H (0%)
31d R^3=Cl, R^1=R^2=H (23%)
31e R^3=Br, R^1=R^2=H (40%)
31f R^1=Br, R^2=R^3=H (53%)
31g R^1=R^3=H, R^2=NO_2 (64%)

2a R^1=R^2=R^3=H, (94%)
2l R^3=CH_3, R^1=R^2=H (84%)
33 R^3=t-Bu, R^1=R^2=H (91%)
2c R^3=Cl, R^1=R^2=H (77%)
2b R^3=Br, R^1=R^2=H (60%)
16b R^1=Br, R^2=R^3=H (43%)
2k R^1=R^3=H, R^2=NO_2 (20%)

Рис.1.9. Схема получения α-бромацетофенонов и бромгидринов исходя из замещенных винилбензолов

Longyong Xie с сотрудниками [22] разработали удобный способ для синтеза α-галогенметиларилкетонов из галогенарилалкинов. Метод основан на гидратации галогенарилалкинов комплексами золота **32**, в качестве катализатора. Предложенная методика представляет собой привлекательную альтернативу классическим процедурам, благодаря доступности исходных галогенарилалкинов и высоким выходом продуктов реакции. Время реакции и выход α-бромкетонов представлен на Рисунке 1.10:

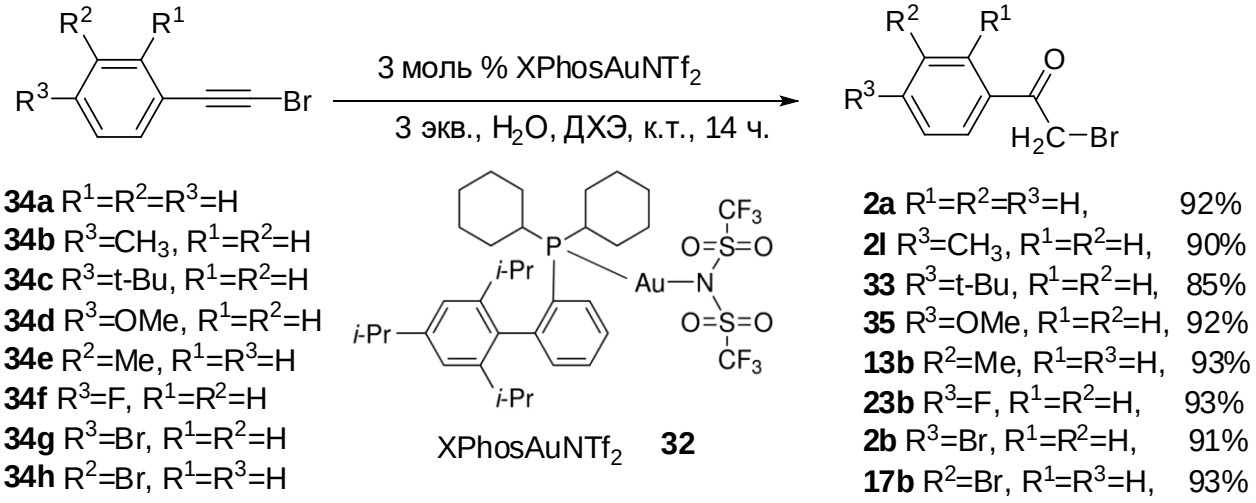


Рис.1.10. Схема получения α-бромацетофенонов исходя из замещенных галогенарилалкинов

1.2. Реакции с участием фенацилгалогенидов

Синтез органических веществ на основе α-галогенкетонов подробно рассмотрен в обзорных работах [1, 23, 24]. Поэтому в этом разделе кратко будут представлены наиболее важные и новые данные, касающиеся синтеза различных гетероциклов. В первую очередь отметим методы синтеза тиазолов. Тиазол пятичленное гетероароматическое соединение, содержащее в цикле один атом азота и серы, а производные тиазола играют жизненно важную роль в медицине. и фармацевтической химии благодаря широкому спектру биологических активностей, таких как противоопухолевая [25], противовоспалительная [26], антимикробная [27], антиоксидантная [28], как ингибитор ксантиноксидазы КО при лечении подагры [29], кроме того, тиазольное кольцо, содержащее различные гетероциклические заместители также используются в качестве многофункциональных агентов при лечении болезни Альцгеймера [30]. Тиазольный цикл входит в состав витамина B_1, пенициллина, фермента кокарбоксилазы и других природных веществ [31].

Меркаптотиазолы применяются в качестве ускорителей вулканизации каучука, для синтеза различных сульфамидных и противотуберкулезных препаратов.

Фенацил бромиды **2a, i,** и **36**, были исходными в синтезе энантиомерных окисей **11**, **37a** и **36b** через бромгидрины **31a, 37** и **36a** (Рис. 1.11) [32]. Для энантиоселективного восстановления кетогрупп фенацилбромидов использовался рутениевый комплекс хирального производного этилендиамина **38** в водном растворе формиата натрия, Полученные 2-бром-1-фенилэтанолы **31a**, **37** и **36a**, были преобразованы в соответствующие эпоксиды **11**, **37a** и **36b** с хорошими выходами без потери энантиомерной чистоты в присутствии оснований.

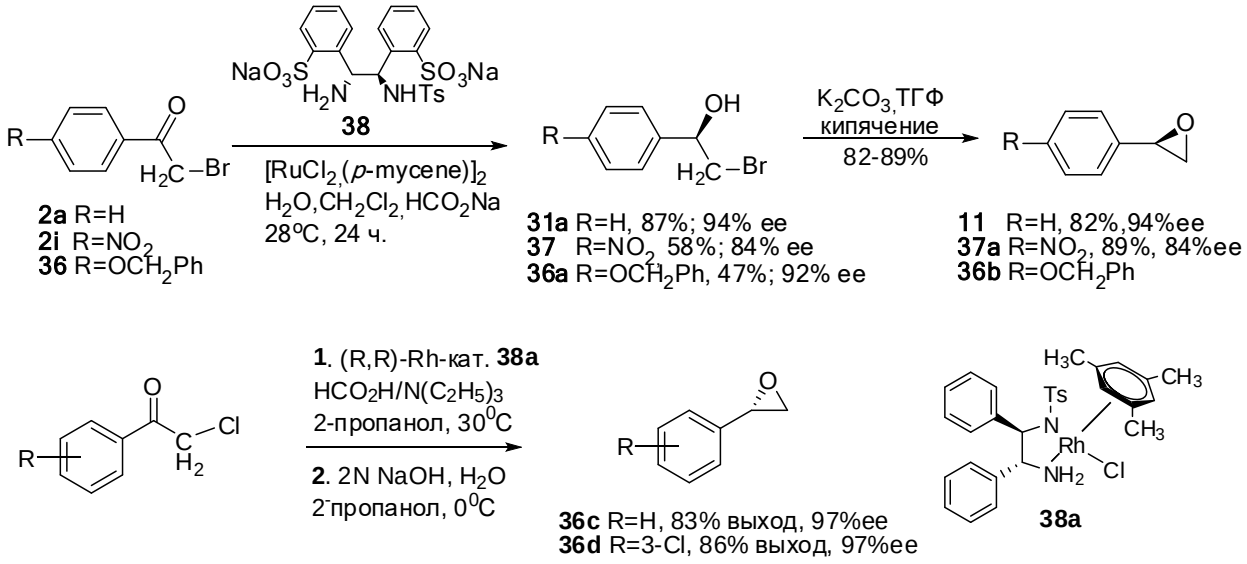


Рис.1.11. Синтез энантиомерных окисей исходя из фенацилгалогенидов

Авторы [33] (Рис. 1.11) разработали удобную методику синтеза оптически активных оксидов стирола **36c,d** из замещенных 2-хлорацетофенонов с использованием хирального комплекса родия **38a** (Rh-Cp*RhCl[(R,R)-Tsdpen]) при одноэтапной синтетической процедуре (one-pot) с высокими выходами. Они подчеркивают, что этот метод удобен для производства оптически активных оксидов стирола в промышленном масштабе.

Синтез тиазолов по методу Ганча, основан на реакции тиоамидов с α-галогенкарбонильными соединениями [1, 31]. Для синтеза 2-аминотиазолов используются и другие реагенты. Например, описан двухстадийный метод синтеза *N*-замещенных 2-

аминотиазолов **39** из α-бромкетона **2i** , роданида натрия и первичных аминов (Рис. 1.12) [34].

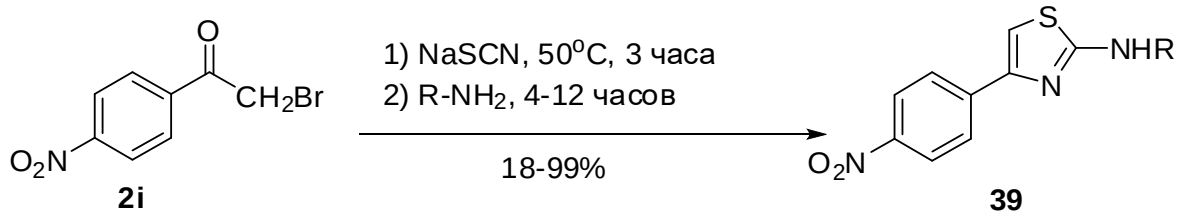


Рис.1.12. Синтез тиазолов по методу Ганча

Селективность реакции снижается с увеличением числа заместителей при α-углеродном атоме амина. В случае анилина, в этаноле, получен максимальный выход продукта **39** составил 99%. При использовании ДМФА и ацетонитрила выход конечных продуктов реакции был ниже.

В последнее время широкое распространение получили синтезы на твердой подложке. В работе [35] 3-иодбензойная кислота связывалась по карбоксильной группе с полистирольной подложкой **40**, с образованием соединения **41**, затем вводилась в реакцию с трибутил- 2-этоксивинил - оловом в присутствии палладиевого катализатора. Образовавшийся продукт **42** далее превращался в фенацилбромид **43**, который реагировал с тиоамидом или тиомочевинной **44** и образовавшиеся тиазолы **45a-e** снимались с полимерной подложки действием трифторуксусной кислоты (Рис. 1.13).

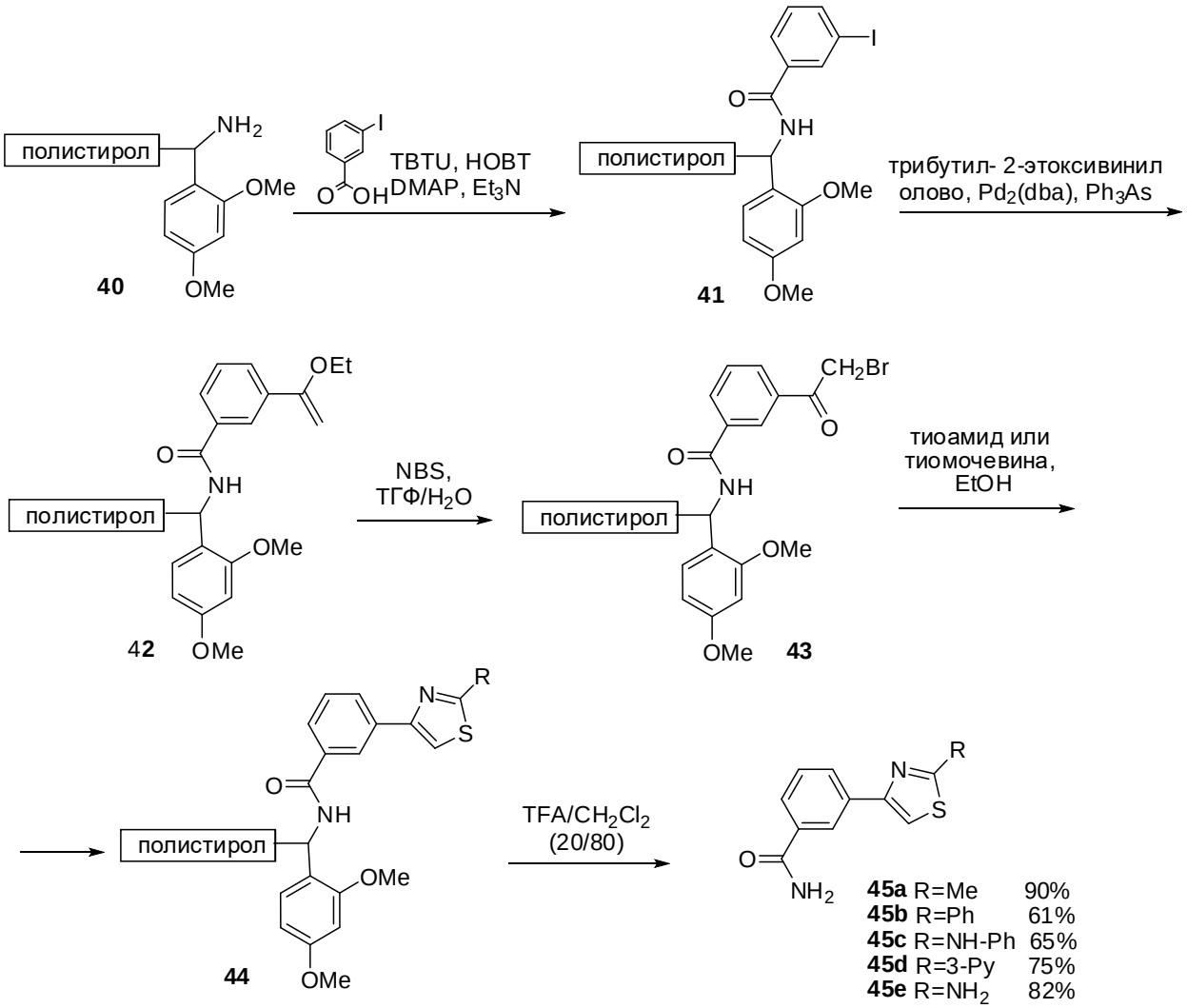


Рис.1.13. Синтез тиазолов на твердой подложке

В обзоре опубликован метод однореакторного синтеза 2-аминотиазола **46** [36] (Рис. 1.14). Роданид калия наносят на силикагель, а ацетат аммония – на оксид алюминия. Оба реагента смешивают в бензоле с фенацилбромидом **2a**. На поверхности силикагеля фенацилбромид **2a** реагирует с роданидом калия до тиоцианатокарбонильного соединения **47**, которое реагирует далее с ацетатом аммония на поверхности оксида алюминия. Таким путем удается предотвратить нежелательную реакцию роданида калия с ацетатом аммония и провести двухстадийную реакцию в одном реакторе. Для производных тиазолидин-4-она **48a-c**, синтезированных на основе аминотиазола **46** обнаружена фунгицидная активность [37].

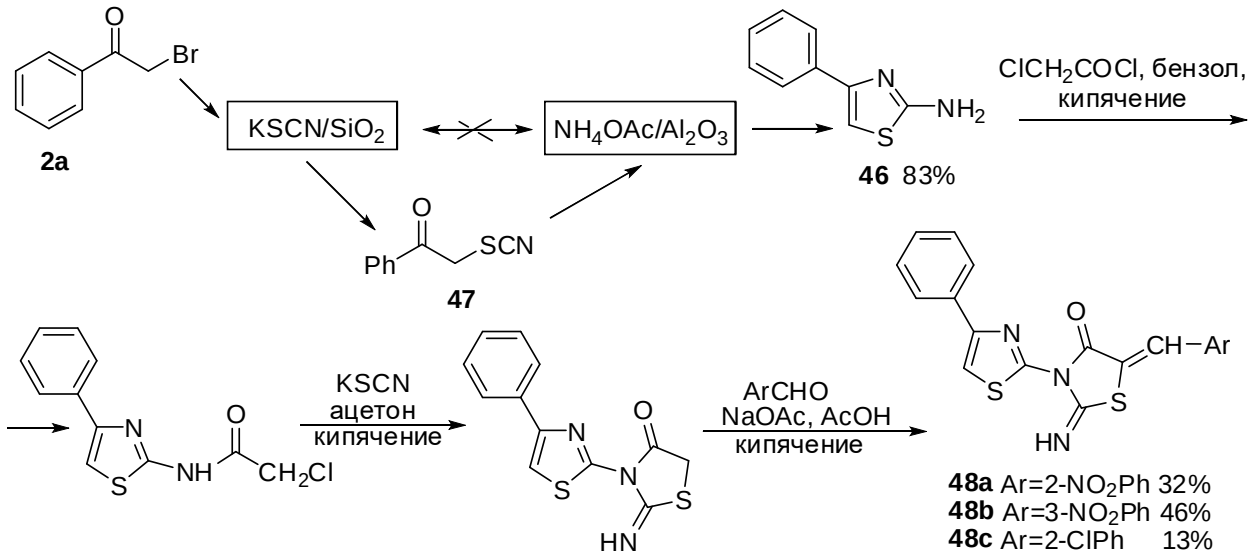


Рис.1.14. Синтез производных тиазолидин-4-онов основе аминотиазола

Collini M.D. и Miller C.P. предложили однореакторный синтез 5,11-диокса- и 5-окса-11-тиобензо[*b*]флуорен-10-онов **50a,b** основанном на конденсации *о*-фтор-*α*-бромацетофенона **20b** и метиловых эфиров салициловой **49a** или тиосалициловой кислот **49b**, соответственно [38] (Рис. 1.15).

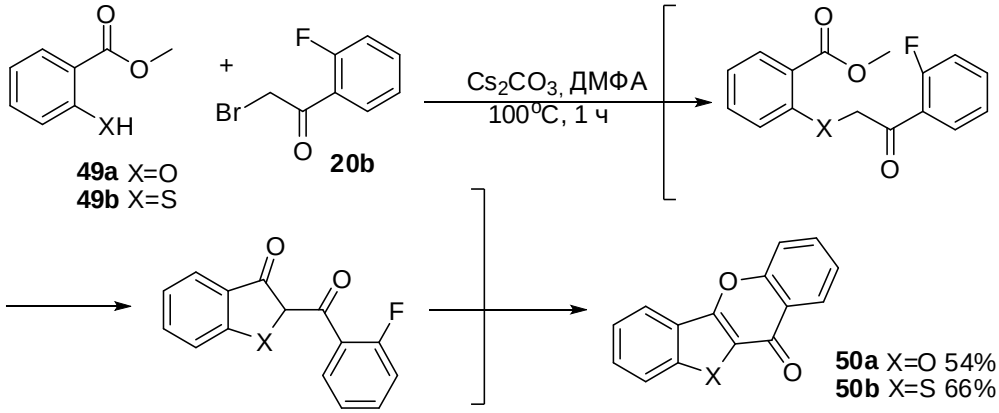
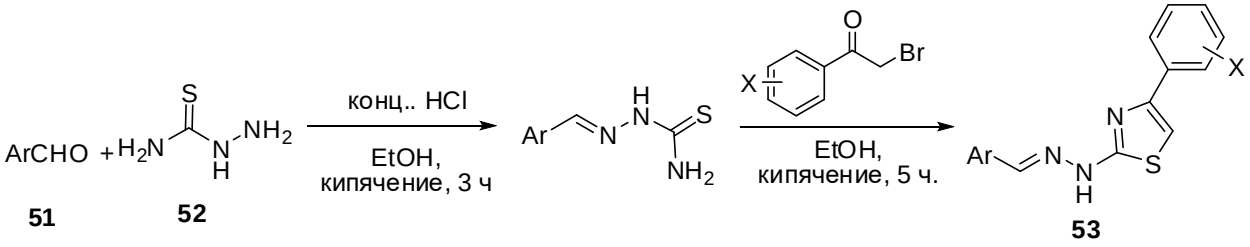


Рис.1.15. Однореакторный синтез 5,11-диокса- и 5-окса-11-тиобензо[*b*]флуорен-10-онов 50a, b

Реакция проходит с хорошим выходом под действием карбоната цезия в растворе ДМФА. Попытки авторов синтезировать азотсодержащий аналог в указанных условиях завершились неудачей.

Авторами [39], были синтезированы тиазолилгидразоны **53 a-k** однореакторной реакцией (one-pot). Первоначально тиофен-2-альдегид или 2,4-дихлорбензальдегид кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч в этаноле в присутствии концентрированной HCl. Затем добавляли соответствующий фенацилбромид и кипятили еще 5 ч. Следует отметить, что относительно низкие выходы были получены при использовании фенацилбромидов с электронно-донорными группами 4-Me и 4-OMe, выходы указаны на Рисунке 1.16.



51a-e Ar=2-thienyl
51f-k Ar=2,4-Dichlorophenyl
2-thienyl=

53a Ar=2-thienyl, X=H, 84%)
53b Ar=2-thienyl, X=4-Cl, 90%)
53c Ar=2-thienyl, X=4-Me, 76%)
53d Ar=2-thienyl, X=4-F, 89%)
53e Ar=2-thienyl, X=3-COOMe,4-OCH_2Ph, 91%
53f Ar=2,4-Dichlorophenyl, X=4-F, 88%
53g Ar=2,4-Dichlorophenyl, X=H, 87%
53h Ar=2,4-Dichlorophenyl, X=4-Cl, 90%
53i Ar=2,4-Dichlorophenyl, X=4-Me, 80%
53j Ar=2,4-Dichlorophenyl, X=4-OMe, 85%
53k Ar=2,4-Dichlorophenyl, X=3-COOMe,4-OCH_2Ph, 83%

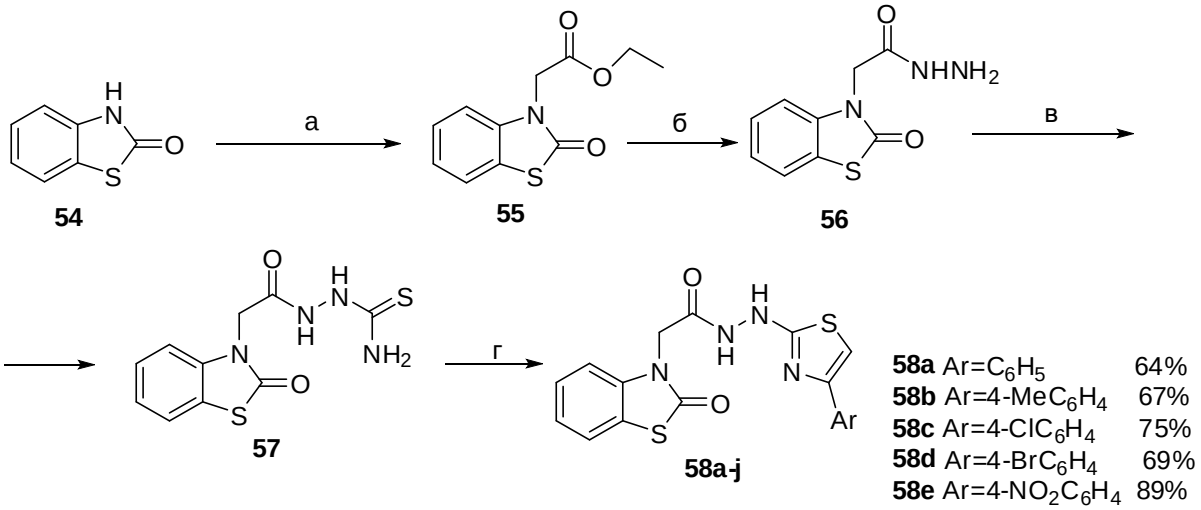
Рис.1.16. Однореакторный синтез тиазолилгидразонов 53a-k

Все синтезированные вещества были предварительно проверены на антиоксидантную и противогрибковую активность in *vitro*. Антиоксидантная активность наблюдалась почти у всех испытуемых соединений. Соединения **53a-c**, **53e, 53f** и **53i** показали сопоставимый антиоксидантный потенциал DPPH 90,26–96,56% , в то время как антиоксидантная активность 90,98–92,08% была заметна в случае **53a** и **53e**, показывая антиоксидантный потенциал сравнимый со стандартной аскорбиновой кислотой 95,3%. Противогрибковая активность *in vitro* против грибковых видов *Candida albicance, Aspergillus niger* и *Aspergillus flavus* показала от умеренного до хорошего в сравнении со стандартным флуконазолом.

Исследования молекулярного докинга показали, что соединения **53a-c** потенциально могут стать ключевыми молекулами в процессе разработки лекарств. Также было проведено *in silico* исследование ADMET. для прогнозирования фармакокинетического и токсического профиля синтезированных антиоксидантов,

Автор Yokoshima [40] предложил синтез оптически активных 2-арилпиперазинов исходя из замещенных фенацилбромидов с хорошим выходом.

В работе [41] был проведен синтез ряда тиазольных производных, описаны их свойства в отношении ингибирования активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) и цитотоксичности. Рисунок 1.17. показывает структуры синтезированных соединений. Результаты биологических испытаний показали, что функциональные группы в фенильном кольце существенно влияют на антихолинэстеразную и бутирилхолинэстеразную активность и цитотоксичность. Самым эффективным ингибитором АХЭ было обнаружено у соединения **58e** (IC_{50}=25,5±2,12 мкг/мл), за которым следуют соединения **58i** (IC_{50}=38,50±2,12 мкг/мл), **58c** (IC_{50}=58,42±3,14 мкг/мл) и **58g** (IC_{50}=68±2,12 мкг/мл) по сравнению с эзерином (IC_{50}=0,025±0,01 мкг/мл). Некоторые эффективные соединения на АХЭ слабо ингибировали БуХЭ (IC_{50} > 80 мкг/мл), в то время как соединения **58d** и **58j** не проявили активность.



Реагенты и условия: а) $ClCH_2CO_2Et$, K_2CO_3, ацетон, кипячение. б) NH_2NH_2, C_2H_5OH, к. т., 5 ч; в) KCNS, H_2O, HCl, кипячение; г) $ArCOCH_2Br$, C_2H_5OH, кипячение.

Рис.1.17. Синтез тиазольных производных 58a-j

Были оценены также цитотоксические свойства синтезированных веществ с использованием анализа МТТ. Соединение **58g** обладало самой высокой

цитотоксичностью, тогда как соединение **58j** - самой низкой в отношении клеточной линии мышиных фибробластов (NIH/3T3).

Следует отметить, что наиболее перспективным является соединение **58e** в связи с его ингибирующим действием на АХЭ, однако его цитотоксическая доза (IC50=71,67±7,63 мкг/мл) превышает его эффективную дозу.

В заключение, следует отметить интересную работу [42], в которой описывается способ получения комплекса *β*-циклодекстрина (*β*-CD) с фенацилбромидом **2a** (Рис. 1.18.). *β*-CD можно схематически рассматривать в виде усеченного конуса, внутренняя полость которого является гидрофобной, а внешняя поверхность – гидрофильной. Авторы получили результаты, показывающие, что фенацилбромид **2a** может эффективно связываться с *β*-CD в воде. Орбитальный анализ естественной связи

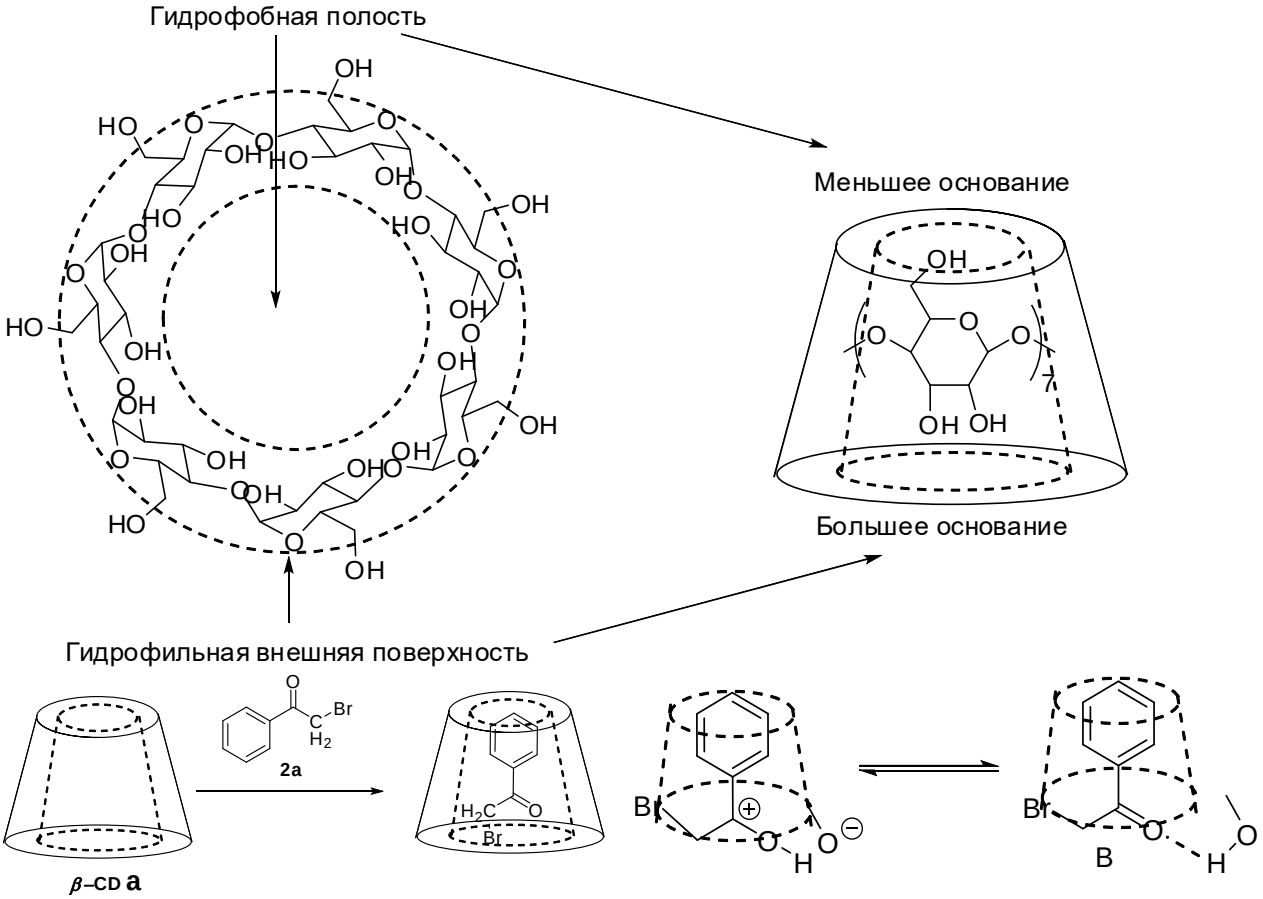


Рис.1.18. Строение *β*-CD (а), образование комплекса включения фенацилбромида 2a и карбокатионное промежуточное соединение фенацилбромида с *β*-CD (в)

NBO показал, что водородные связи между атомом кислорода и вторичным гидроксилом вносят большой вклад в вовлечение фенацилбромида **2a** в полость *β*-CD и сохранение стабильности комплекса. Предлагаемая ориентация фенацилбромида **2a** в комплексе подтверждается ^{1}H ЯМР спектроскопией *β*-CD. Фенацилбромид **2a** в полости *β*-CD является более активным и электрофильным, чем в свободном состоянии. Карбонильная группа фенацилбромида **2a** легче дает карбокатионное промежуточное соединение в присутствии *β*-CD. Следовательно, *β*-CD играет значительную роль в образовании комплекса включения с фенацилбромидом **2a** активируя его молекулу.

1.3. Синтез халконов

Халконы 1,3-диарил-2-пропен-2-оны – это класс *α,β*-ненасыщенных кетонов, содержащих в своей структуре два ароматических или гетероароматических кольца **A** и **B**, соединённых тремя атомами углерода *α,β* - ненасыщенной карбонильной системы. Простейшим представителем халконового ряда является 1,3-диарил-2-пропен-2-он **60a** (Рис.1.19). Халконы представляют значительный интерес для химиков-синтетиков благодаря доступности исходных материалов, легкости синтеза и их применению в качестве ценных синтетических интермедиатов. Например, они используются в синтезе различных гетероциклических соединений и в фармацевтической промышленности.

За счет наличия двух электрофильных центров, карбонильной группы и атома углерода в *β*-положении, делает данные соединения чрезвычайно реакционноспособными. Различная природа электрофильных центров оказывает существенное влияние на их высокую региоселективность в реакциях с моно и бинуклеофилами. Это свойство отличает *α,β*-ненасыщенные карбонильные соединения от других амбидентных электрофилов, например, *β*-дикетонов [43]. Халконы, обладая высокой реакционной способностью, привлекают внимание в качестве прекурсоров для синтеза других классов органических соединений, в том числе гетероциклических. Наличие различных заместитителей в кольцах **A** и **B** обеспечивает большое разнообразие данных соединений и их биологических свойств [44].

Синтез производных халконов основан на конденсация двух ароматических систем с образованием скелетной структуры халкона. Синтез может проводиться как в условиях кислотного, так и основного катализа в процессе альдольно-кротоновой конденсации производных ароматических метилкетонов с ароматическими альдегидами [45,46].

Самым распространенным и простым методом синтеза халконов является реакция конденсации Кляйзена-Шмидта с использованием в качестве катализатора оснований,

обычно, гидроксидов шелочных металлов и этилата натрия [47-49]. Данная реакция, как правило, проходит при комнатной или пониженной температуре в спиртовых растворах с хорошим выходом (Рис.1.19).

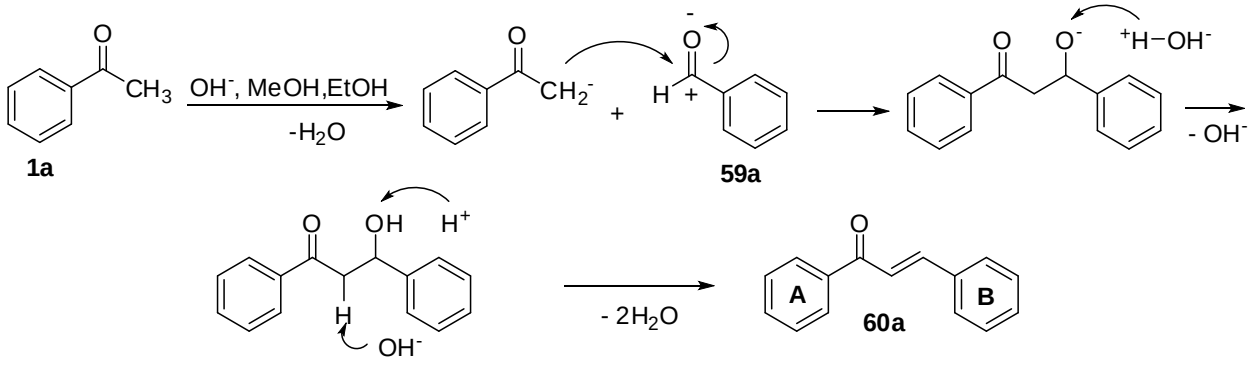


Рис.1.19. Механизм реакции синтеза халконов в щелочной среде

Основаниями в реакции конденсации могут выступать NaOH [50], KOH [51], Ba OH_2 [52], и пиперидин [53,54]. При использовании бензальдегидов, содержащих гидроксильные группы, реакция получения халкона не идет. Это связано с тем, что происходит делокализация отрицательного заряда аниона, что препятствует нуклеофильной атаке, поэтому необходимо применение защитных групп, например, тетрагидропирановых, метильных, бензильных и др. (Рис.1.20) [55,56].

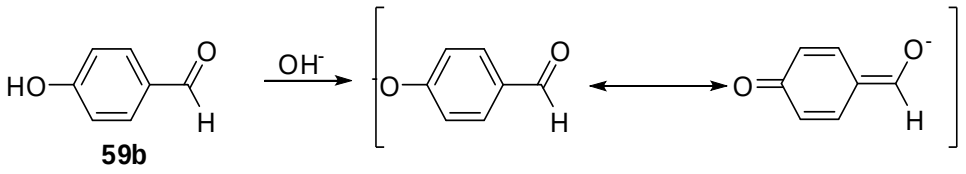


Рис.1.20. Схема делокализация отрицательного заряда аниона 4-гидрокси-бензальдегида 59b

Синтез халконов можно проводить и при использовании кислотных катализаторов. Щелочные катализаторы, активируют метильную группу ацетофенона **1a**, а кислотные задействуют карбонильную группу бензальдегида **59a**. Кроме того, под действием кислотных катализаторов метиленовый фрагмент ацетофенона превращается в енол. И далее происходит реакция между активированным карбонильным компонентом и енолом с последующей дегидратацией и образованием *α,β*-непредельных карбонильных соединений (Рис. 1.21).

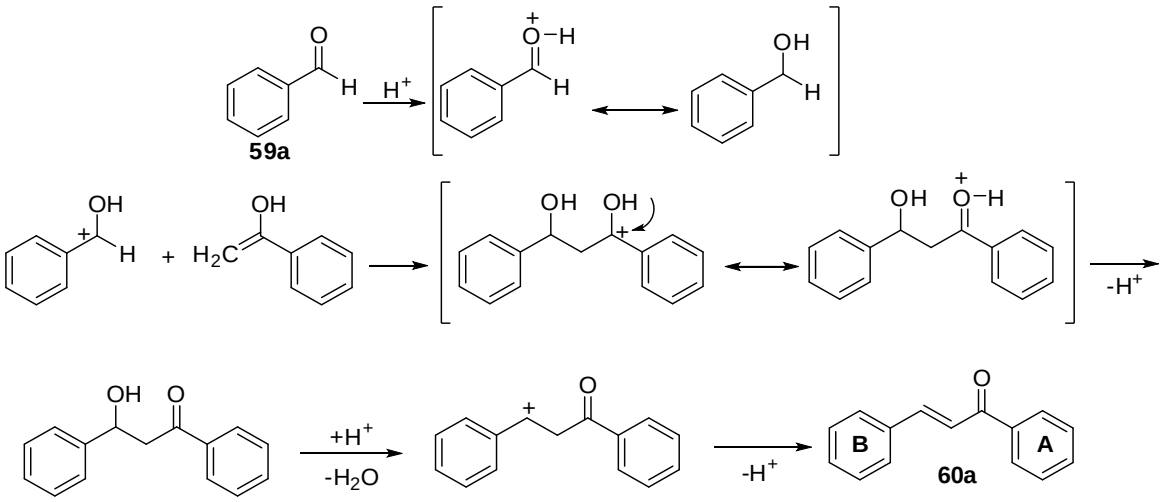
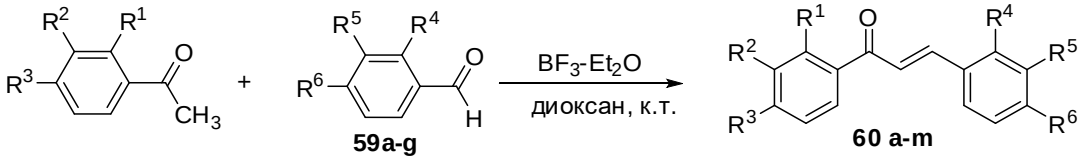


Рис.1.21. Механизм реакции синтеза халконов в кислой среде

Наиболее применяемые кислотные катализаторы в синтезе халконов, $BiCl_3$ [57], $Zn(L\text{-proline})_2$ [58], $Mo_{10}V_2/SiO_2$ [59], $TiO_2–SO_4^{2-}$ [60], цеолиты ZSM5 [61-63], HAlMSN [64], монтмориллонит [65], MoO_3/ZrO_2 [66] и $SOCl_2$/ EtOH [67, 68], а также безводные кислоты HCl, H_2SO_4, H_3PO_4 [69]. Авторами статьи [70] синтезирован ряд замещённых халконов, в качестве катализатора использовался эфират трехфтористого бора. Реакция проводилась в диоксане при комнатной температуре в течение 2−2.5 часов, выход целевых продуктов составил более 90% (Рис. 1.22).



1a $R^1=R^2=R^3=H$
3c $R^3=OH$, $R^1=R^2=H$
61a $R^3=OAc$, $R^1=R^2=H$
61b $R^3=NHAc$, $R^1=R^2=H$
3b $R^2=OH$, $R^1=R^3=H$,
1i $R^3=NO_2$, $R^1=R^2=H$
61c $R^1=R^3=OMe$, $R^2=H$
61d $R^1=R^3=Cl$, $R^2=H$
61e $R^1=R^3=F$, $R^2=H$

59a $R^4=R^5=R^6=H$,
59b $R^4=R^5=H,R^6=OH$
59c $R^4=R^5=H,R^6=OMe$
59d $R^4=NO_2,R^5=R^6=H$
59e $R^4=H,R^5=R^6=OMe$
59f $R^4=H,R^5=R^6=F$
59g $R^4=R^5=H,R^6=Cl$

60a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$, 15 мин. 90%
60b $R^1=R^2=R^4=R^5=H,R^3=R^6=OH$, 150 мин. 80%
60c $R^1=R^2=R^4=R^5=H,R^3=OAc,R^6=OH$, 90 мин. 87%
60d $R^1=R^2=R^4=R^5=H,R^3=NHAc,R^6=OMe$, 90 мин. 83%
60e $R^1=R^3=R^5=R^6=H,R^2=OH,R^4=NO_2$, 150 мин. 93%
60f $R^1=R^2=R^4=R^5=H,R^3=NO_2,R^6=OMe$, 60 мин. 92%
60g $R^1=R^3=OMe,R^2=R^5=R^6=H,R^4=NO_2$,, 30мин. 88%
60h $R^1=R^2=R^4=H,R^3=OH,R^5=R^6=OMe$, 150 мин. 90%
60i $R^1=R^3=Cl,R^2=R^4=H,R^5=R^6=OMe$, 150 мин. 75%
60k $R^1=R^3=OMe,R^2=R^4=H,R^5=R^6=F$, 90мин. 81%
60l $R^1=R^3=F,R^2=R^4=R^5=H,R^6=OMe$, 150 мин. 82%
60m $R^1=R^3=R^4=R^5=H,,R^2=OH,R^6=Cl$, 30 мин.87%

Рис. 1.22. Синтез замещённых халконов 60a-m в присутствии эфирата трехфтористого бора

Предложенный метод имеет ряд преимуществ по сравнению с существующими, давая высокие выходы желаемых продуктов, простоту обработки синтеза, короткое время реакции, отсутствие побочных веществ, а в случае жидких исходных возможность проводить реакции без растворителя. Важно отметить, что BF_3–Et_2O можно использовать при наличии сложноэфирных и амидных функциональных групп, что не может осуществляется с использованием KOH или NaOH, так как происходит гидролиз сложноэфирной или амидной группы.

Описан экологичный метод получения халконов [71], соответствующий принципам «зеленой» химии. Конденсация ацетофенона с бензальдегидом в H_2O при температуре 200-350°C. В данном случае, вода выступает в качестве основания, и наибольший выход халконов 21% был достигнут при 250°C. В исследовании, проведенном авторами [72] впервые был получен E-халкон с очень высокой стереоселективностью путем ферментативной реакции Клайзена-Шмидта конденсацией бензальдегида и ацетофенона. Из набора предложенных липаз только липаза поджелудочной железы свиней проявила активность. Такой "зеленый" подход к синтезу халконов представляет большой интерес из-за ценных свойств халконов в качестве синтонов для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности.

1.4. Синтезы на основе халконов

Халконы реагируют как амбидентные электрофилы в результате делокализации электронной плотности в сопряженной системе C=C-C=O. При взаимодействии с халконом нуклеофил атакует либо атом углерода карбонильной группы 1,2-присоединение, либо β-атом углерода 1,4-присоединение. Механизмы реакций приведены на (Рис. 1.23). Природа этих двух электрофильных центров в халконах различна, что отражается в высокой региоселективности реакций с моно- и бинуклеофилами.

Условия баланса между двумя направлениями реакций 1,2- или 1,4-присоединение очень чувствительны к различным воздействиям растворитель, катализатор, температура, применение ультразвука или микроволнового излучения, поэтому сравнительно небольшие изменения оказывают достаточное влияние для того, чтобы сделать один из процессов доминирующим. Различная реакционная способность нуклеофильных центров, является как достоинством, так и недостатком данной реакции. Так как это влияет не только на строение продуктов реакции, но и на их выход и чистоту. Поэтому поиск подходов к получению различных продуктов, в зависимости от условий реакции, привлекает внимание синтетиков в последние годы.

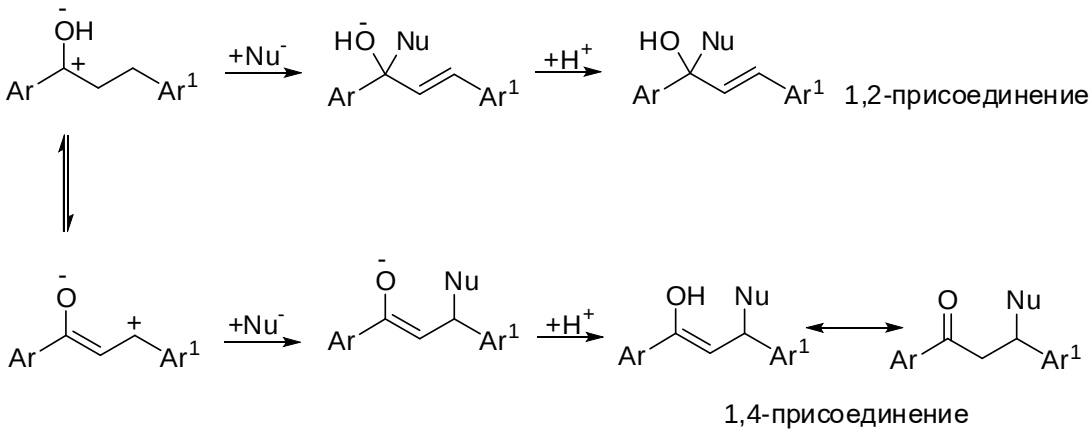


Рис. 1.23. Механизмы реакций 1,2- и 1,4-присоединения нуклеофилов к халконам

Такие процессы называют «реакциями с переключаемой селективностью». Они получили широкое распространение в последнее время, особенно для синтеза биологически активных соединений. Методами «переключения», могут быть все перечисленные методы. [73]. Необходимо отметить, что направление нуклеофильной атаки, при кислотном катализе, реакция протекает по карбонильной группе, а основного катализа реакция протекает как *β*-присоединение, присоединение по Михаэлю. На протекание таких реакций, кроме среды, важное влияние оказывает природа нуклеофила. Сильные нуклеофилы, вне зависимости от каталитических систем, вступают только в реакцию 1,2-присоеденения.

Авторами [74], исходя из 32 замещенных ацетофенонов и 40 ароматических бензальдегидов, по реакции Кляйзена-Шмидта, комбинаторным синтезом было получено 1280 замещенных халконов. Затем, полученные халконы использовались в 9 реакциях конденсации и циклизации, что привело к получению 74000 пяти- и шестичленных гетероциклических соединений. Например, при взаимодействии с гидроксиламином в этаноле получены 3,5-диарил-4,5-дигидроизоксазолы, арилгидразином 1,3,5-триарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы, ацетанилидом производные 2-оксо-*N*,4,6-трифенилциклогекс-3-енкарбоксамида, 3-амино-5.5-диметилциклогексаноном 7,7-диметил-2,4-дифенил-7,8-дигидрохинолин-5(6*H*)-оны, (E)-3-аминобут-2-еннитрилом 2-метил-4,6-диарилникотинонитрилы и т.д. (Рис.1.24).

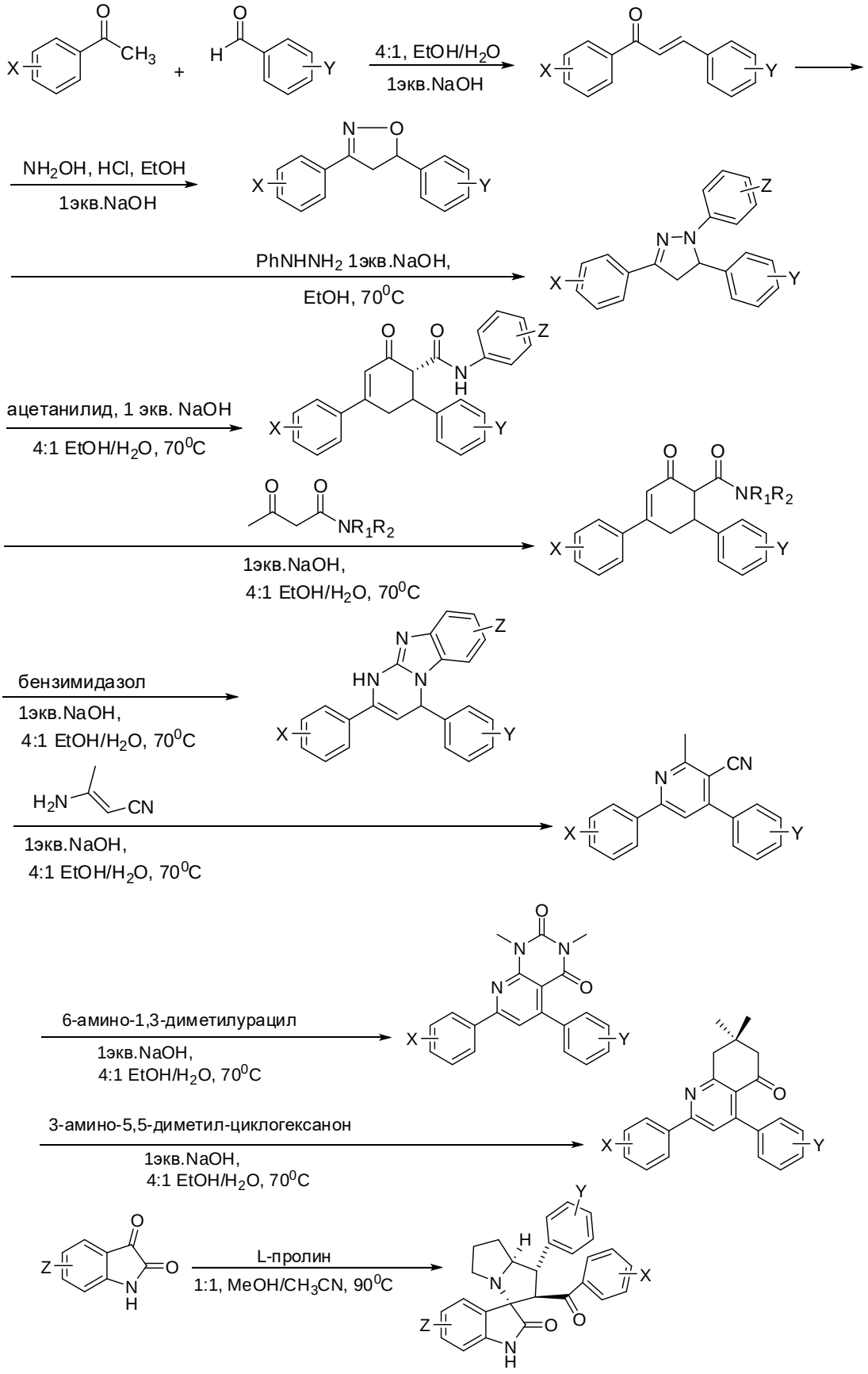


Рис. 1.24. Комбинаторный синтез 7400 пяти- и шестичленных гетероциклических соединений

При взаимодействии замещенных халконов с различными бинуклеофилами можно получить различные N,O,S-гетероциклические соединения, такие как пиримидины и их производные **62** [75-78], тиазины **63** [79], пиридины **64** [80,81], изоксазолы **65** [82, 83], пирролы **66** [84], пиразолы **67** [85], имидазолы **68** [86, 87], 1,2,3-триазолы **69** [88-90], пиразолины **70** , и бенздиазепины **71** (Рис. 1.25) [91-93].

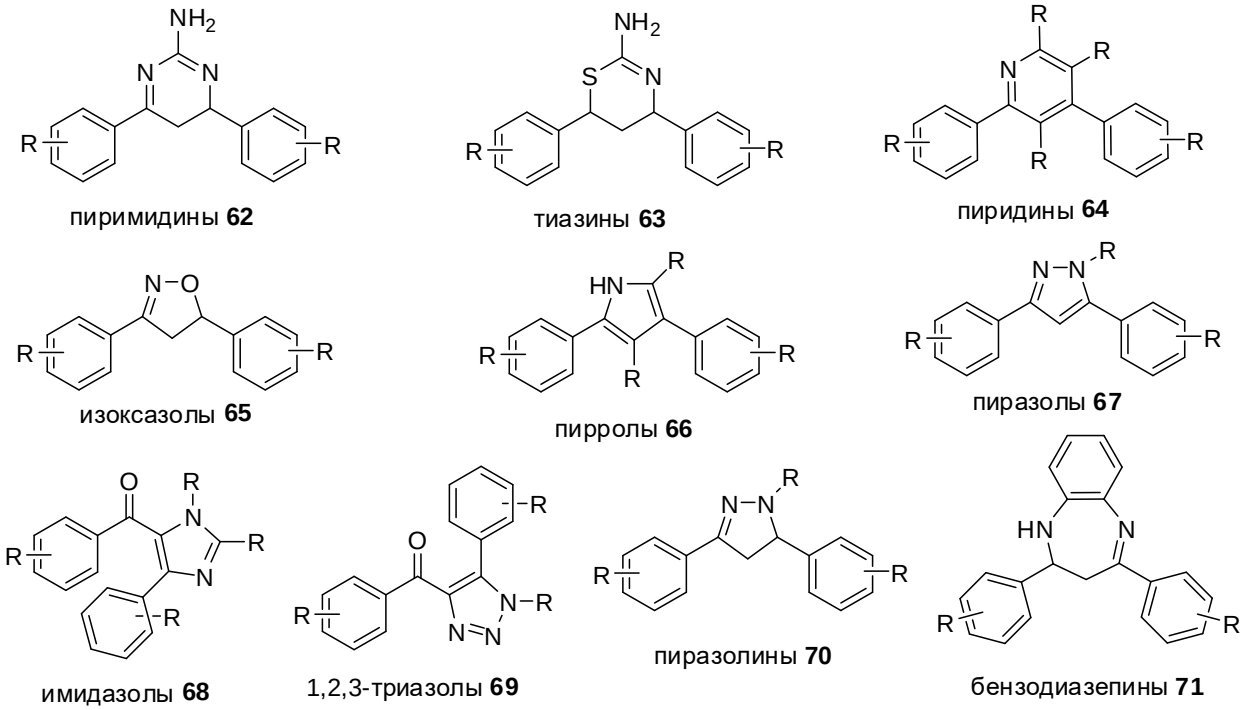


Рис.1.25. Структурные формулы N,O,S-содержащих гетероциклических соединений, полученных из халконов

Особое внимание среди вышеперечисленных соединений заслуживают пиразолины. Пиразолиновое кольцо, как структурный фрагмент, используется в медицинской химии из-за его широкого спектра фармакологических свойств. Биологическая активность пиразолинов напрямую зависит как от природы, так и положения заместителей в ароматических кольцах.

Общая схема синтеза пиразолинов предоставлена на Рисунке 1.26, как показано на схеме первоначально происходит атака гидразинами карбонильной группы α,β-ненасыщенных кетонов халконов с образованием гидразонов. Затем протекает внутримолекулярная циклизация за счет присоединения второй аминогруппы к β-атому углерода присоединение по Михаэлю .

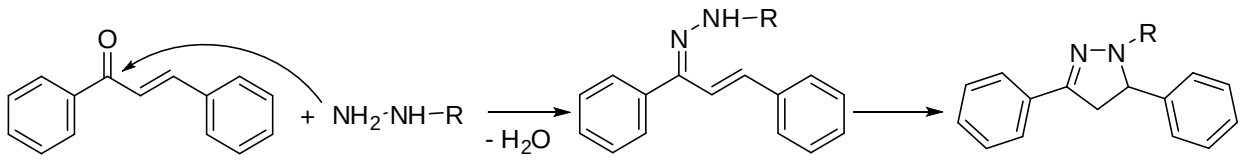


Рис.1.26. Общая схема синтеза пиразолинов

Данная реакция наиболее эффективно проходит в присутствии минеральных H_2SO_4, HCl [94], $H_3PW_{12}O_{40}$ [95] и органических кислот таких, как, муравьиная [96,97] и уксусная кислоты [98, 99].

Так же был предложен метод синтеза пиразолинов с использованием муравьиной кислоты в качестве растворителя [98, 99]. В данном случае происходит образование 1-*N*-формилзамещенных пиразолинов. Реакция происходит между замещенными халконами и гидразин моногидратом в муравьиной кислоте при кипячении. Выход продуктов данной реакции варьирует от хорошего до отличного, и составляет от 76 до 87% в зависимости от заместителей в арильных кольцах халконов. Синтезированные 1-формил-3-фенил-5-арил-2-пиразолины, описанные в этих статьях являются стабильными соединениями, что является полезным свойством для дальнейшего исследования этих веществ в качестве лекарственных препаратов (Рис. 1.27).

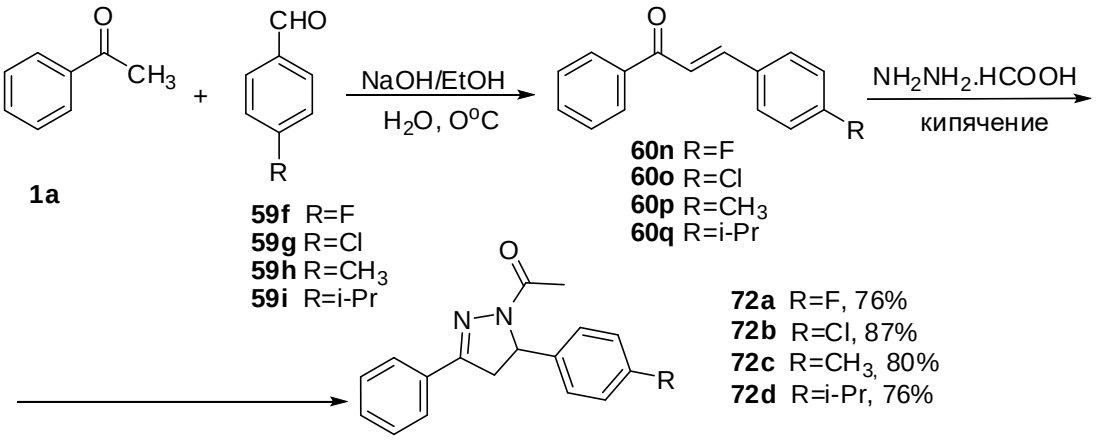
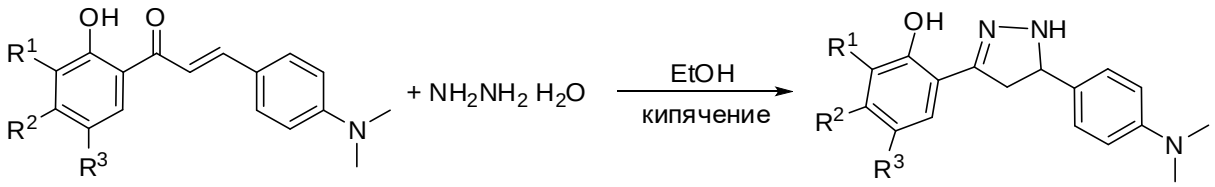


Рис.1.27. Синтез 1-формил-3-фенил-5-арил-2-пиразолинов 72a-d

Авторами [100] были синтезированы биологически активные производные пиразолина с отличными выходами. Оптимизация условий реакции циклизации халконов

с гидразин моногидратом в этаноле привели к уменьшению времени и увеличению выхода желаемых продуктов (Рис. 1.28).



73a R^1=Cl,R^2=H,R^3=Cl
73b R^1=I,R^2=H,R^3=Cl
73c R^1=Br,R^2=H,R^3=Cl
73d R^1=Br,R^2=H,R^3=Br
73e R^1=R^2=H,R^3=Br
73f R^1=H,R^2=CH_3,R^3=Cl
73g R^1=Br,R^2=CH_3,R^3=Cl
73h R^1=I,R^2=CH_3,R^3=Cl
73i R^1=Br,R^2=H,R^3=CH_3
73j R^1=I,R^2=H,R^3=Br,

74a R^1=Cl,R^2=H,R^3=Cl, 92%
74b R^1=I,R^2=H,R^3=Cl 90%
74c R^1=Br,R^2=H,R^3=Cl 88%
74d R^1=Br,R^2=H,R^3=Br 86%
74e R^1=R^2=H,R^3=Br, 90%
74f R^1=H,R^2=CH_3,R^3=Cl, 85%
74g R^1=Br,R^2=CH_3,R^3=Cl, 88%
74h R^1=I,R^2=CH_3,R^3=Cl, 90%
74i R^1=Br,R^2=H,R^3=CH_3, 92%
74j R^1=I,R^2=H,R^3=Br, 85%

Рис.1.28. Синтез биологически активных производных пиразолина 74a-j

Все соединения, были протестированы на антибактериальную и противогрибковую активность в отношении выбранных штаммов. Бактерии:*Escherichia coli, Salmonella typhi, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis.* Грибы: *Aspergillusniger, Penicilliumchrysogenum, Fusariummoneliforme, Aspergillusflavus*. Соединения **74e , 74f** и **74g** проявили умеренную активность, а **74a, 74b** и **74h** показали значительную активность по сравнению со стандартным препаратом, пенициллином. Наличие пиразолинового фрагмента, содержащего заместители, бром, хлор, гидроксил, йод и метильные группы в кольце отвечают за антимикробную активность этого класса соединений.

Так же пиразолины могут быть получены в условиях «зеленой химии» с использованием ультразвука [101], микроволнового облучения [102], с применением ионных жидкостей [103] или без использования растворителей [104]. Использование этих методов дает возможность получать пиразолины с высоким выходом и чистотой за короткое время (Рис. 1.29).

Авторами [101] был предложен синтез 1,3,5-триарил-2-пиразолинов в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 60-180 мин. под действием ультразвука с выходами желаемых продуктов от 85 до 99%. Исходя из полученных результатов, были выбраны оптимальные условия проведения реакции; соотношение исходных халкон:фенилгидразин 2 ммоль:6 ммоль и уксусная кислота 6 мл. Ультразвук 25 кГц. В

этой реакционной системе уксусная кислота является одновременно растворителем и катализатором реакции. Реакция не идет когда R^1=H, R^2=NO_2, а если R^1=H, R^2=3-Br выход равен 18,3%.

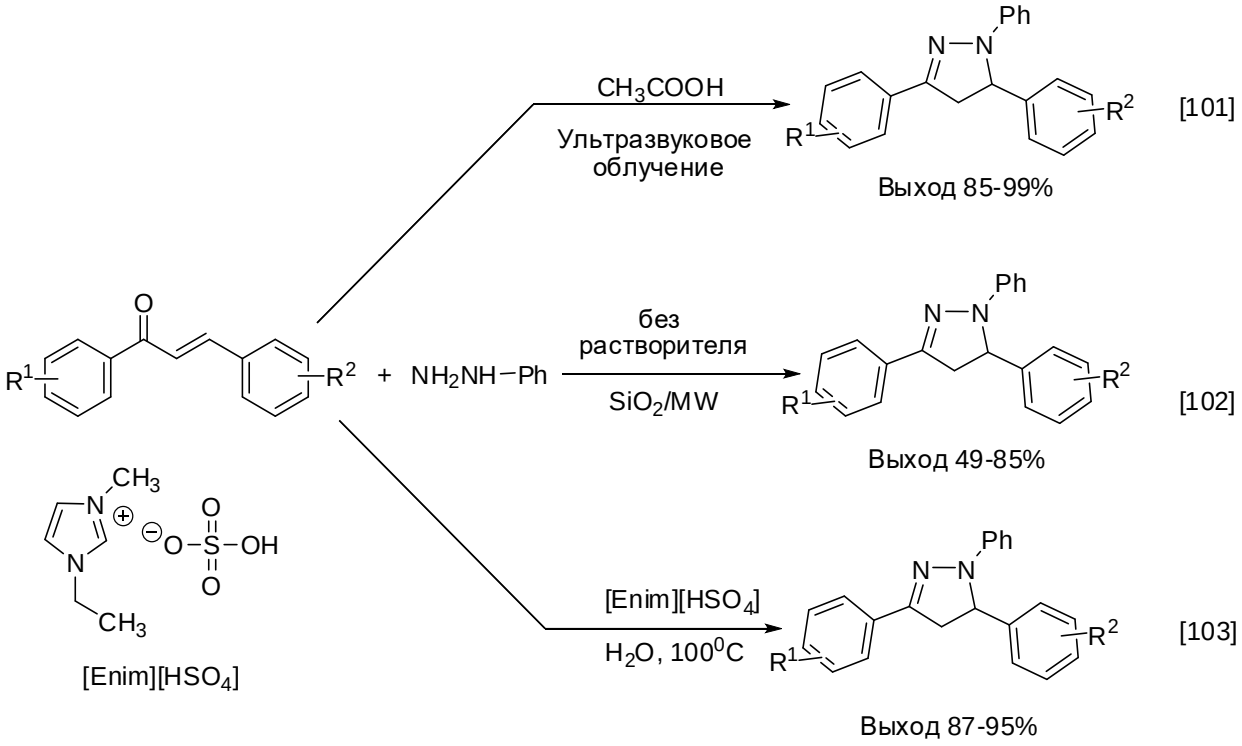


Рис.1.29. Синтез 1,3,5-триарил-2-пиразолинов в различных условиях

Описан простой метод синтеза 2-пиразолинов [102] на поверхности силикагеля SiO_2 без растворителя с использованием СВЧ-облучения в течение 110-180 сек. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование силикагеля в качестве носителя, в реакциях образования пиразолина, может сильно влиять на скорость реакции и выход целевых продуктов.

Был предложен новый «зеленый» [103] путь синтеза 1,3,5-тризамещенных производных пиразолина реакцией замещенных халконов и фенилагидразина в водной среде с использованием ионной жидкости в качестве катализатора при кипячении. 1,3,5-тризамещенные-2-пиразолины были получены с хорошим выходом. Соотношение реагентов халкон:фенилгидразин 1 ммоль:2 ммоль, [EMIM][HSO_4] 0.2 mmol, 20 mol% и вода 10 мл. После завершения реакции продукт отфильтровывали, кристаллизовали из соответствующего растворителя, а катализатор можно использовать повторно без потери каталитической активности.

Авторами [104] был разработан простой, быстрый, эффективный и экологически безвредный способ синтеза производных пиразолина взаимодействием 2-гидроксихалконов с гидразин моногидратом без растворителя методом растирания *grinding technique* с добавлением небольшого количества уксусной кислоты в качестве катализатора. Небольшое время реакции, отсутствие побочных продуктов, простота обработки, высокие выходы и мягкие условия реакции делают этот способ практичным и экономически привлекательным по сравнению с классическими методами.

Кроме *N*-содержащих гетероциклов, из халконов можно получить *O*-содержащие гетероциклические соединения, такие как флавоноиды **75**. Интерес к получению флавоноидов основан на их фармакологических свойствах таких, как противовоспалительные [105, 106], противомикробные [107], противоаллергические [108], противоопухолевые [109, 110], антиоксидантные [111] противосудорожная [112]. В природе халконы выступают в качестве предшественников в биосинтезе флавоноидов. Их синтетические аналоги могут быть получены путем замыкания гидроксипроизводных халконов, как правило в хроменовое кольцо, формируя тем самым флавоны. Необходимым условием для реакции циклизации является наличие гидроксильной группы в *орто*-положении кольца А молекулы халкона. Превращения халконов во флавоны проходит по пути прямой окислительной циклизации, также называемой как оксо Михаэля реакция. Классическим окислителем данной циклизации считаются I_2 в ДМСО. В качестве источника иода также активно используется NH_4I (Рис. 1.30) [113].

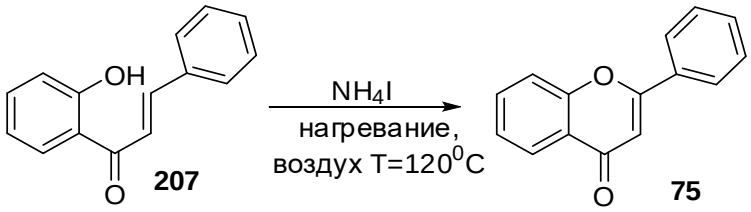


Рис.1.30. Синтез флавона по пути прямой окислительной циклизации

Коллективом авторов [113] был предложен эффективный метод превращения 2'-гидроксихалконов в соответствующие флавоны с использованием йода, генерируемого in situ из NH_4I. Продукты реакции были получены с высокими выходами от 74 до 95%, при существенном сокращении времени реакции и с применением менее опасного и недорогого реагента, чем молекулярный йод. Были использованы халконы, как с электронодонорными и электроноакцепторными группами, а также свободной

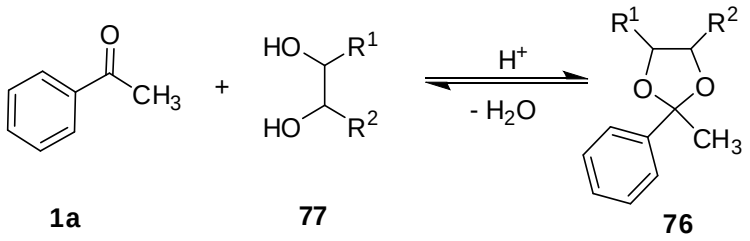
гидроксильной группой в кольце **B** халконов. Таким образом, эта методология может служить привлекательной альтернативой использованию токсичного молекулярного йода. Так же в этой статье рассмотрен возможный механизм реакции.

1.5. Продукты первичных превращений кето- и метильной групп ароматических метилкетонов и аналогично построенных веществ. Синтез 1,3-диоксоланов

Среди большого разнообразия продуктов трансформации ароматических метилкетонов и аналогично построенных веществ следует отметить диоксоланы. 1,3-диоксоланы – это органические соединения, относящиеся к классу пятичленных гетероциклов, в составе которых есть два мостиковых атома кислорода.

1,3-диоксоланы известны с конца XIX века, тем не менее до второй половины XX столетия диоксоланы не являлись многообразным классом соединений. Они не пользовались популярностью, работы по совершенствованию методов их получения продолжаются и в настоящее время. Исключительное свойство диоксоланов заключается в их способности легко гидролизоваться в кислой среде и оставаться устойчивыми в щелочной. Именно благодаря этим свойствам диоксоланы находят широкое применение в органическом синтезе, особенно при защите карбонильной группы или смежных гидроксильных групп. Таким образом, синтез диоксоланов является эффективным инструментом для достижения желаемых целей в органическом синтезе.

Поскольку основным методом получения 1,3-диоксоланов **76** является реакция карбонильных соединений **1a** с 1,2-диолами **77**, их можно рассматривать, как циклические ацетали и кетали (Рис. 1.31).



1a **77** **76**

Рис.1.31. Основной метод получения 1,3-диоксоланов

Реакция является обратимой и протекает в присутствии кислотных катализаторов [114] по следующему механизму (Рис. 1.32) [115].

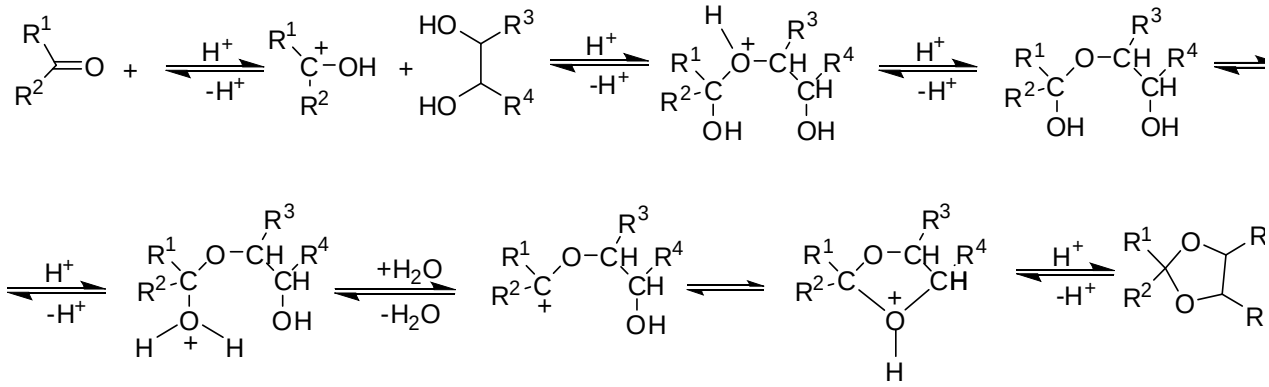


Рис.1.32. Механизм реакции образования 1,3-диоксоланов

Хорошие выходы 1,3-диоксоланов **76** получают в присутствии щавелевой кислоты, бензол- или п-толуолсульфокислот, $HClO_4$, $ZnCl_2$, BF_3, $SnCl_4$ [116]. Например, в работе [117] описывается синтез 1,3-диоксоланов в присутствии монтмориллонита, пропитанного ионами Ti^{4+}. Предложены и другие гетерогенные катализаторы: сульфированные полистирольные смолы в H^+ форме КУ-2-8, цеолиты [116,118], природные каолиновые глины [119], полимеры, содержащие комплексно связанные металлы [120] или трифенилфосфинйодид [121]. В сравнении с гомогенными катализаторами, гетерогенные обладают существенными преимуществами: легко удаляются после реакции простым фильтрованием и могут быть использованы многократно. Формирование 1,3-диоксоланов отмечено в условиях трансацеталирования [116, 122] или под действием триметилхлорсилана [123]. Рассматриваемая реакция является обратимой. Для смещения равновесия в сторону образования 1,3-диоксолана необходимо удалять из реакционной смеси образующуюся воду. Это достигается азеотропной отгонкой или применением водоотнимающих средств сульфаты меди или натрия [124].

Взаимодействие замещенных ароматических метилкетонов **1** с 1,2-диолами **77** приводит к образованию 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланов **76** (Рис. 1.33).

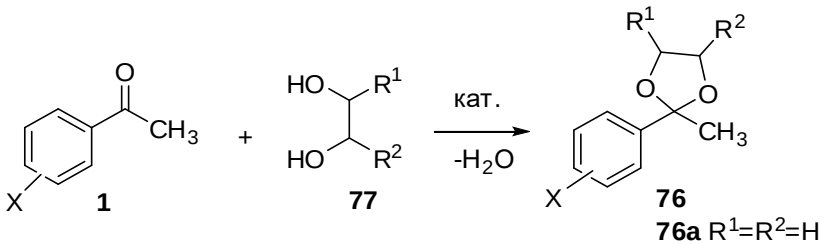


Рис.1.33. Синтез 1,3-диоксоланов в присутствии катализаторов

Необходимо особо выделить, что в случае различных заместителей R^1 и R^2 возможно образование изомерной смеси состоящей из 8 диастереомеров общей структурной формулы **76**, тогда как отсутствие заместителей R^1 и R^2 продукт **76a** снимает эту проблему.

Для введения электрофильных заместителей в *орто*-положение замещенных ацетофенонов **1c,78a и 78b** используются кетали **79 a-c** и **80** с последующим карбоксилированием до веществ **81a-i** (Рис. 1.34) [125].

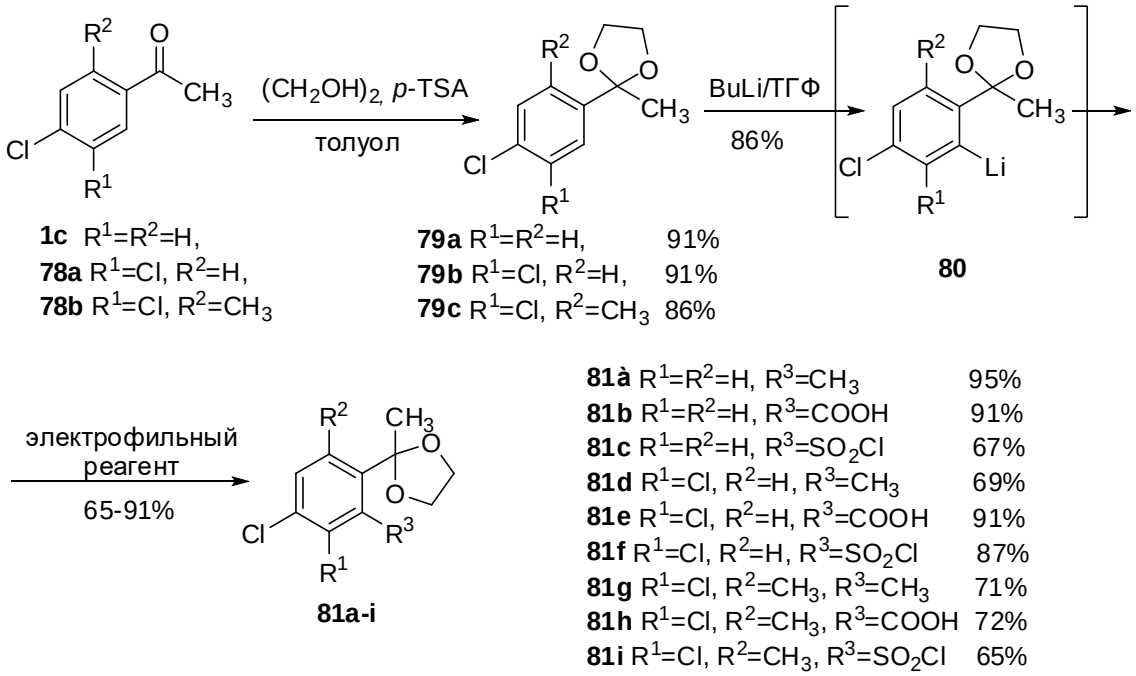
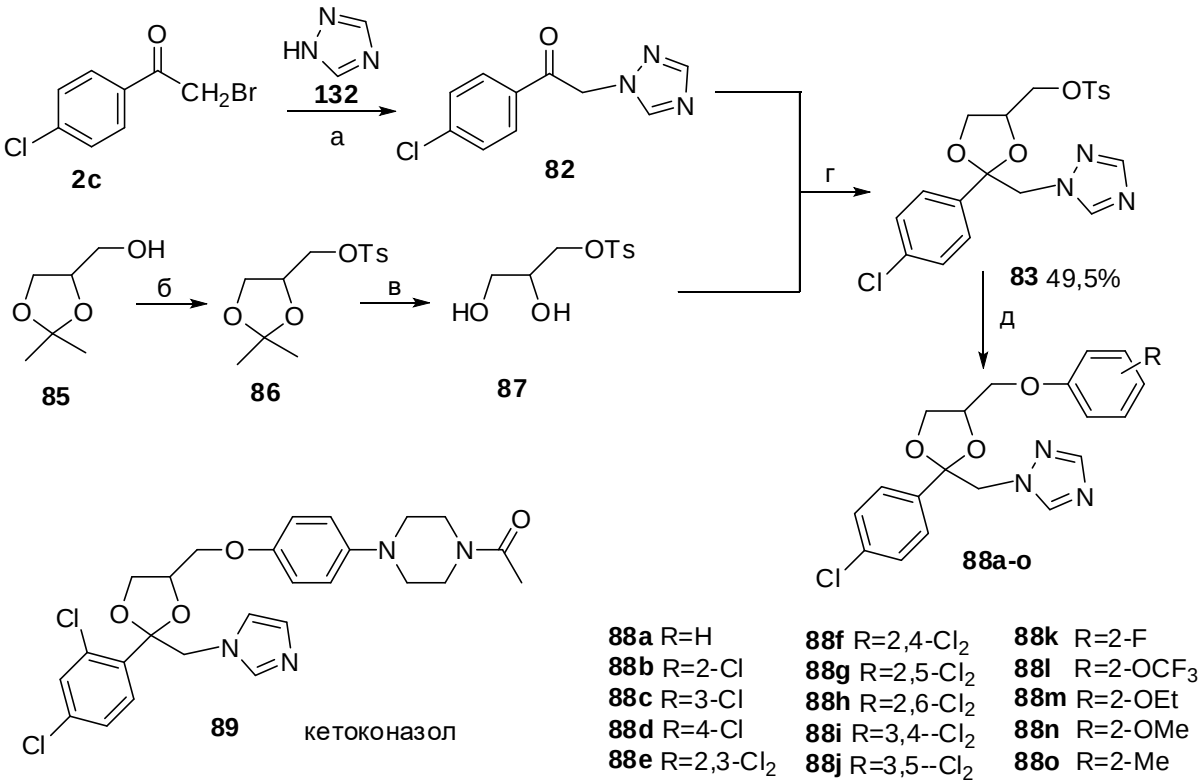


Рис.1.34. Введение электрофильных заместителей в *орто*-положение замещенных ацетофенонов с использованием диоксоланов

1,3-Диоксолановый цикл содержится в молекулах многих гербицидов, фунгицидов [126, 127], регуляторов роста растений [128, 129] и проявляют антибактериальную активность [130]. Авторы статьи [128]. синтезировали новые производные триазола на основе каркаса кетоконазола, которые действуют как ингибиторы биосинтеза брассиностероидов (БР). Брассиностероиды (БР) — это стероидные гормоны растений, которые контролируют архитектуру растений, урожайность семян и стрессоустойчивость.

Диоксолановый цикл тозилата **83** формировался реакцией 1-4-хлорфенил-2-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил этанона **82** с 2,3-дигидроксипропил 4-метилбензолсульфонатом **87** под влиянием трифторметансульфоновой кислоты с выходом 49,5%. При сшивании тозилата **83** с соответствующими замещенными фенолами было получено 15 производных 1,2,4-

триазола с каркасом кетоконазола **89** с хорошими выходами. Биологическую активность полученных соединений оценивали путем определения их способности вызывать карликовость у ростков арабидопсиса, выращенных в темноте (Рис. 1.35).

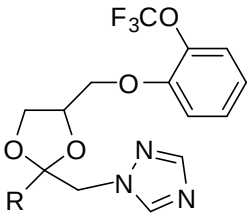


Реагенты и условия: а) 1,2,4-триазол (**132**), триэтиламин, ДМФ, −10°С, 1 ч, к. т., 3 ч; б) TsCl, пиридин, 0°С, ацетон; в) HCl, кипячение, 6 ч; г) 3 экв. TfOH, толуол, к. т., 60 ч; д) фенол, КОН, ДМФ, 50 °С, 12 ч.

Рис.1.35. Синтез производных 1,2,4-триазола с каркасом кетоконазола 89

Исходя из полученных результатов тестирования, самым активным соединением является соединение **88l**. Те же авторы в публикации [129] синтезировали ряд производных **90a-h** на основе каркаса **88l**. В производных были заменены различные ароматические заместители в положении 2, 1,3-диоксоланового фрагмента. Целью исследований было установить соотношение между структурой и активностью этого синтетического ряда. Для оценки биологической активности тестовых соединений **90a-h** использовался метод, основанный на выращивании всходов *Arabidopsis* в темноте. Авторы обнаружили, что изменение ароматического заместителя существенно влияет на силу ингибирования. Результаты исследований структуры-активности показали, что 4-хлорфениловый аналог **88l** является наиболее мощным ингибитором биосинтеза

брассиностероидов. Его значение IC_{50} составляет приблизительно 0,12 ± 0,04 μM. В то же время, бифенильная группа оказала сильный негативный эффект на увеличение силы ингибирования, что привело к значению IC_{50} более 10 μM. Значение IC_{50} представляет собой количественный индикатор эффективности вещества при ингибировании биохимического или биологического процесса. Он показывает, сколько нужно вещества-ингибитора для ингибирования биологического процесса на 50%. Этот показатель обычно используется в качестве индикатора активности вещества-антагониста в фармакологических исследованиях. На Рисунке 1.36. представлены выход соединений и их значения IC_{50}.



90a-h

Соединение	Выход	Значение IC_{50}, μM
90a R=C_6H_5	50,9%	(0.46 ± 0.04)
90b R=4-Me-C_6H_4	69,6%	(0.26 ± 0.05)
90c R=4-F-C_6H_4	31,6%	(0.21 ± 0.01)
90d R=4-CF_3-C_6H_4	28,2%	(0.73 ± 0.06)
90e R=4-C_6H_5-C_6H_4	30,6%	(>10)
90f R=2-naphtyl	30,5%	(2.63 ± 0.39)
90g R=2,4-$Cl_2C_6H_3$	43,6%	(0.19 ± 0.05)
90h R=3,4-$Cl_2C_6H_3$	42,7%	(2.40 ± 0.22)

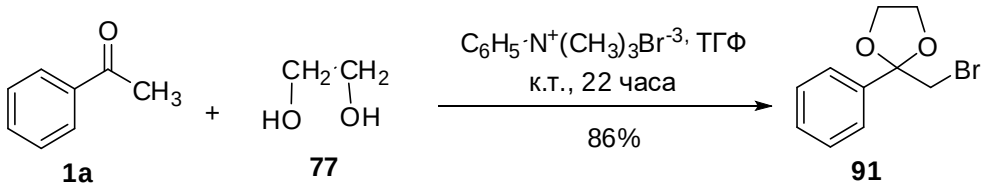
Рис.1.36. Структура, выход и биологическая активность соединений 90a-h, синтезированных на основе каркаса 88l

Недостатком предложенного метода синтеза является стадия получения диоксолана **83** с использованием 3-х эквивалентов трифторметансульфокислоты и выход на данной стадии не превышает 43,5%.

1.6. Синтез 2-бромметил-2-арил-1,3-диоксоланов

α-Бромкетали карбонильных соединений являются ценными синтонами в синтезе ряда практически важных веществ, например, фунгицидов [126, 127]. Возможны несколько путей синтеза α-бромдиоксоланов: 1) бромирование кетонов в α-положение и последующая их реакция с алкандиолами; 2) кетализация и затем бромирование; 3) одновременное проведение этих двух процессов (*one-pot synthesis*). Синтез фенацилбромидов и 1,3-диоксоланов подробно описан в предыдущих разделах, поэтому в этом разделе будут рассмотрены только методы прямого синтеза α-бромкеталей на основе ароматических метилкетонов или косвенным путем: бромированием диоксоланов или кетализации α-бромкетонов.

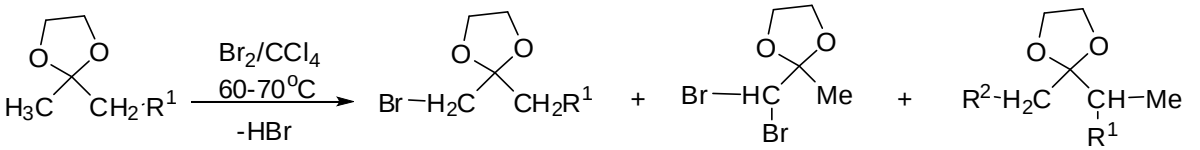
В работе [131] описывается однореакторное (*one pot*) бромацетилирование кетона **1a** при действии этиленгликоля и трибромида фенилтриметиламмония (Рис.1.37.).



1a **77** **91**

Рис.1.37. Однореакторный (*one pot*) синтез 2-бромметил-2-арил-1,3-диоксолана

Выход 2-бромметил-2-фенил-1,3-диоксолана **91** составляет 86%. Селективность процесса авторы связывают с меньшей электрофильностью источника брома по сравнению с молекулярным бромом. Последний, использовался для прямого бромирования 2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-1,3-диоксоланов **92 a,b** (Рис. 1.38) [132].



92a R^1=H
92b R^1=Me

93a R^1=H (95%)
93b R^1=Me (34%)

94 3%

95a R^1=R^2=Br, 25%
95b R^1=Br,R^2=H, 41%

Рис.1.38. Бромирование 2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-1,3-диоксоланов

В указанных условиях исходное **92a** при взаимодействии с Br_2 приводит к 2-бромметил-2-метил-1,3диоксолан **93a** с примесью 2,2-дибромметил-2-метил-1,3-диоксолана **94**. В случае **92b** реакция протекает более сложно давая смесь 2-бромметил-2-этил-1,3-диоксолана **95b**, 2-бромметил-2-(*α*-бромэтил)-1,3-диоксолана **95a** и 2-(*α*-бромэтил)-2-метил-1,3-диоксолана **95b**. Предполагается, что в ходе реакции образуется комплекс **96**, в котором нуклеофильный атом брома ориентирован на протон в *α*-положение боковой цепи (Рис. 1.39). В ходе реакции комплекс **96** распадается с отщеплением молекулы HBr и образованием 2-(*α*-бромалкил) -1,3-диоксоланов **93a,b**.

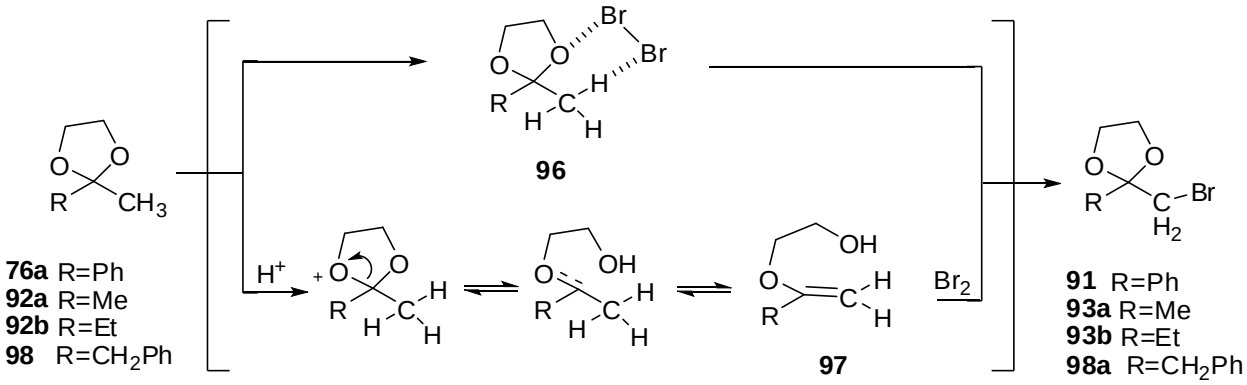


Рис.1.39. Предполагаемый механизм бромирования 1,3-длиоксоланов

Другие авторы [133, 134] полагают, что бромирование **98** протекает через катализируемую кислотой стадию образования винилоксиэтанола-1 **97**, с последующим присоединением Br_2 по двойной связи до **98а**. при замене брома на фенилтриметиламмоний трибромид удается повысить выход вещества **91** с 54% до 76%.

Авторы [135] разработали простой и эффективный метод синтеза α-галогенацеталей кетонов непосредственно из различных арилкетонов в одностадийном процессе (one pot), используя NBS/NCS (*N*-бром/хлорсукцинимид). Реакцию проводили в гликолях в качестве реакционного реагента и растворителя в мягких условиях и без использования других катализаторов. Был предложен механизм галоацетализации, где при галогенировании кетон образует кислоту *in situ*, которая катализирует образование кеталей. Данный метод применим для большого количества субстратов, обеспечивает мягкие условия реакции, прост в использовании и безопасен при работе, а также обеспечивает высокий выход продуктов, что делает его новым и эффективным способом синтеза *α*-галогенацеталей арилкетонов в планировании органического синтеза.

Коллектив авторов [136] описал применение нового трибромидного реагента на основе гидроксида поливинилбензилтриметиламмония (ПВТМАТБ, полимер Amberlite 717). Получение ПВТМАТБ отражено на Рисунке 1.40. Данный реагент был использован напрямую для *α*-бромирования и *α*-бромоацетализации ацетофенонов без каких-либо других катализаторов в мягких условиях. Были исследованы влияние растворителей и количество трибромидной смолы в реакции. При оптимальных условиях было получено большинство *α*-бромо- и *α*-бромоацеталей ацетофенонов с отличными выходами более 90%. При оптимизации реакции бромирования наилучший выход получен при использовании водного метанола. *α*-Бромирование проводили 2,5 ммоль

соответствующего ацетофенона, 1,0 г смолы ПВТМАТБ, 5 мл смеси метанола и воды. при 65°С в течение 1 часа, *α*-бромацетализацию проводили в 5 мл этиленгликоля при комнатной температуре в течение 24 часов (Рис. 1.40).

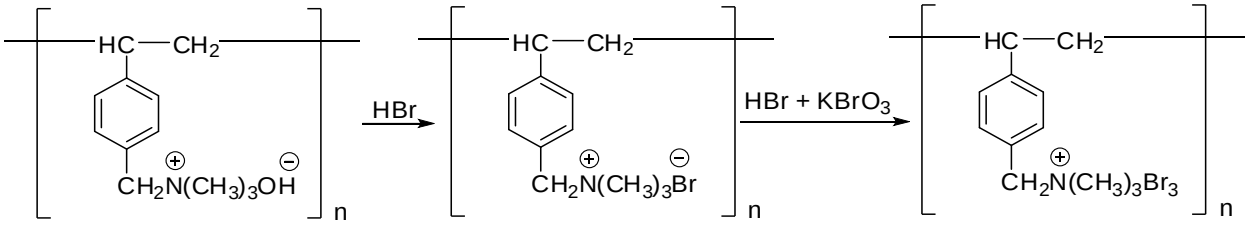
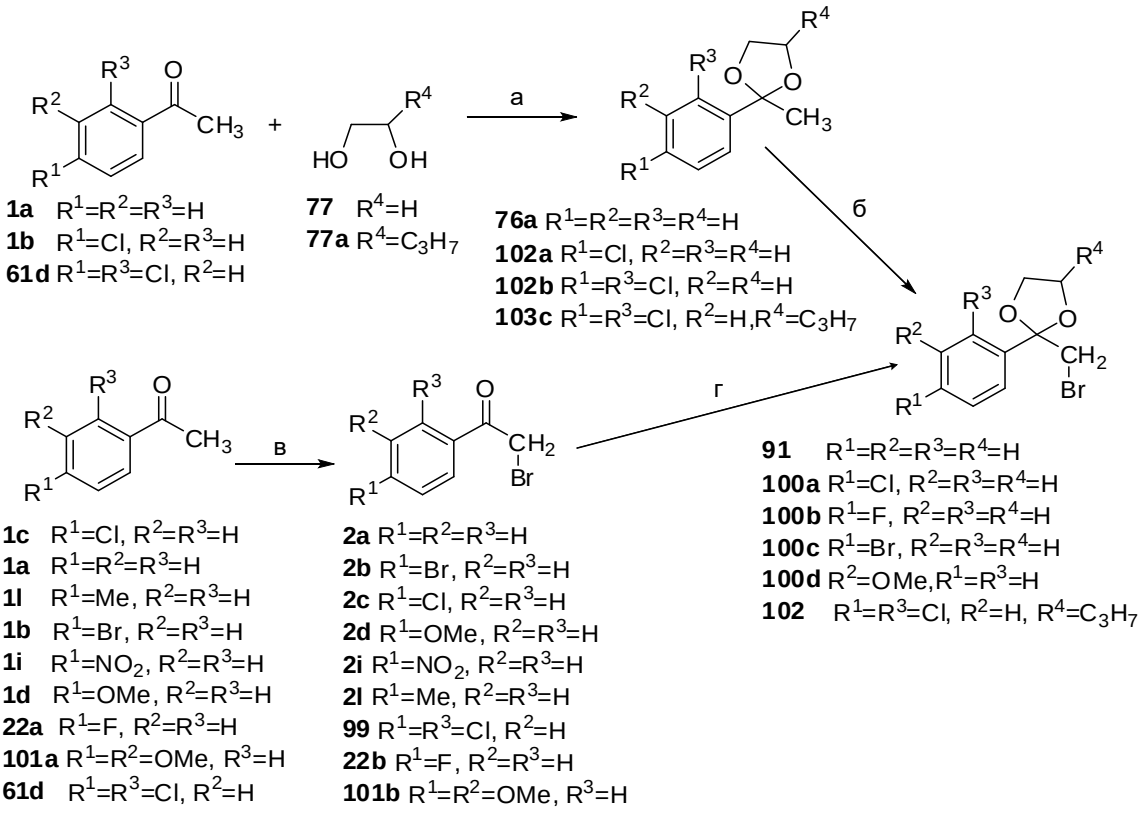


Рис.1.40. Получение поли(винилбензилтриметиламмонийтрибромида)

В статье [137] исследовано количество DBUH-Br3 (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен-гидробромид-пербромид), а также влияние различных растворителей и температуры на время реакции и выход *α*-бромоацеталей. Лучший результат был получен при использовании дихлорметана в качестве растворителя при условиях кипячения с обратным холодильником и соотношении реагентов 1 ммоль ацетофенона, 3 ммоль этиленгликоля и 1 ммоль DBUH-Br_3. Выход α-бромоацеталей составил от 85 до 89%.

При изучении пути синтеза **1а** → **2а** → **91** выяснилось, что бромирование **1а** в бензоле при 20-30 ^{0}С протекает хорошо, а продуктом реакции 85% является известный бромид **2а** [6, 7]. Так же установлено, что кетализация **2а** до продукта **91** в присутствии п-толуолсульфокислоты требует не менее чем 2-х кратного избытка этиленгликоля **77**. Спектральные характеристики вещества **91** выход 60% полностью совпали с литературными (Рис. 1.41) [131].

По альтернативному пути **1а** → **76а** → **91** кетализация кетона **1а** до **76а** проходит за 6 часов при небольшом избытке 20% этиленгликоля с тем же катализатором выход 98%. Строение подтверждается спектральными данными и элементным анализом. Согласно спектральным данным в его молекуле присутствуют 1,3-диоксолановая группировка, метильная группа и ароматическое кольцо. Бромирование метилдиоксолана **76а** в растворе бензола протекает с не высоким выходом 28% давая вещество, спектральные и аналитические характеристики которого полностью совпадают с установленными для **91**. Из полученных данных видно, что первый путь по сравнению со вторым более рационален, общий выход по стадиям 51% и 27%, соответственно.



Реагенты и условия реакции: а) этиленгликоль, 20 % избыток, бензол, кипячение с насадкой Дина–Старка; б) бромирование бромом в бензоле; в) бромирование бромом в бензоле при 20–30°С; г) этиленгликоль, 2-кратный избыток, бензол, кипячение с насадкой Дина–Старка

Рис.1.41. Альтернативные пути получения бромдиоксолана

В синтезе бромдиоксолана **100a** можно исходить из диоксолана **102a**. Установлено, что бромирование последнего в бензоле дает целевой продукт с выходом 69%. Структура продукта **100a** подтверждается спектральными данными. В его ИК-спектре имеются интенсивные полосы при 1020-1245 $см^{-1}$, принадлежащие 1,3-диоксолановой группе, а ^1H ЯМР -спектре наряду с четырехпротонным мультиплетным сигналом при 7.09-7.76 м.д. ароматика, наблюдаются два синглетных сигнала: четырехпротонный при 4.10 м.д. диоксолан, и двухпротонный метиленовой группы при 4.04 м.д. Общий выход продукта **100a** составил 69%.

При бромировании ацетофенонов **1b, 22a, 61d** не было отмечено различий в выходе продуктов **2b, 22b, 99** по сравнению с **91** и **100a**. Отмечено, что в случае 4-нитроацетофенона **1i** выход известного [4] бромида **2i** составил 90%. Бромирование 4-

метилацетофенона **1b** молекулярным бромом проходит достаточно селективно выход 88% и приводит к описанному другими авторами [18] продукту **2b**.

Было исследовано влияние положения и числа метоксильных групп в ароматическом кольце ацетофенонов **1d** и **101a** на выход ω-фенацилбромидов **2d** и **101b**. Самый высокий выход составил 79% в случае **101b**. Его строение подтверждается наличием характеристичных сигналов в ^{1}H-спектре: двух метоксильных групп при 3.82 и 3.85 м.д., сигнала двух протонов метиленовой группы при 4.12 м.д. и трех протонный сигнал замещенного бензольного кольца в области 6.90-7.56 м.д. Отличительной чертой ^{1}H-спектра 4-метоксипроизводного **2d** по сравнению с таковым для **101b** является наличие одного синглетного трехпротонного сигнала метоксильной группы при 3.79 м.д. Это, наряду с данными ИК-спектра и результатами элементного анализа, полностью подтверждает структуру синтезированного продукта **2d**. Изменение положения метоксильной группы в ароматическом кольце с четвертого на третье не привело к значительному изменению положения её сигнала в ^{1}H-спектре вещества **2d**. Таким образом, можно заключить, что выход фенацилбромидов **2d,101b** практически не зависит от положения и числа метоксигрупп в ароматическом кольце.

С целью упрощения процесса, представляло интерес провести синтез бромдиоксолана **91** не выделяя промежуточный продукт **2a**. Однако введение этиленгликоля сразу после бромирования не приводит к желаемому результату, т.к. в реакционной массе остается значительное количество бромистого водорода, который, вероятно, реагирует с гликолем с образованием бромгидринов, т.е. требуется увеличить и без того большой избыток этиленгликоля, и выход целевого продукта уменьшается.

При оптимизации реакции кетализации по изучению влиянии количества этиленгликоля, установлено, что для успешного завершения реакции достаточно 5% избытка гликоля.

Замена бензола на четыреххлористый углерод не повлияла на выход целевого продукта **91**. Аналогичный подход был использован при синтезе 4-пропил-1,3-диоксалана **102** общий выход 60% [138]. 2- бромметил -2- 2,4-дихлорфенил -4-пропил-1,3-диоксолан **102** является синтоном в синтезе действующего вещества фунгицида «Тилт».

1.7. Синтезы на основе *α*-бромкеталей

α-Бромдиоксоланы ароматических метилкетонов являются промежуточными соединениями в синтезе важных препаратов используемых в сельском хозяйстве и медицине. Анализ литературных данных показал, что наиболее активными являются

вещества с 2,4-дихлорфенильным фрагментом [139,140]. Данные продукты **105a-x** были синтезированы в основном из кетона **99** через *α*-бромкетали **104** (Рис.1.42) [141].

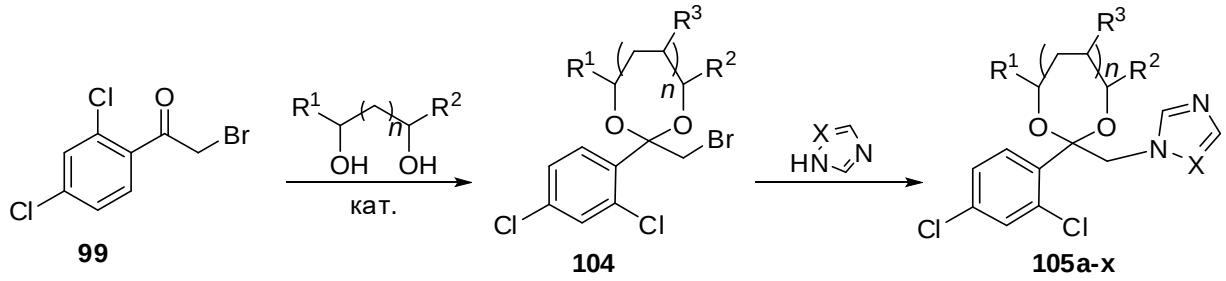


Рис.1.42. Схема синтеза производных азолов через *α*-бромкетали

Гомологи **105 a-x** и ссылки на соответствующие литературные источники даны в приложении в Таблице 1.2.

Из приведенных данных в Таблице 1.2. видно, что получению промежуточных соединений **104** на основе ароматических метилкетонов, пригодных для синтеза гетероатомных, в том числе гетероциклических органических веществ уделено достаточно большое внимание.

В то время как методы получения соответствующих производных с различными заместителями в ароматическом ядре не исследованы, разработка новых путей синтеза гетероциклических соединений на основе легкодоступных замещенных ароматических метилкетонов остается актуальной и перспективной.

Установлено, что алкилирование 1,2,4-триазола бромидом **102** в ДМСО в присутствии K_2CO_3 дает смесь 4 изомерных продуктов по С-2 и С-4 углеродным атомам с общим выходом 65% (Рис. 1.43).

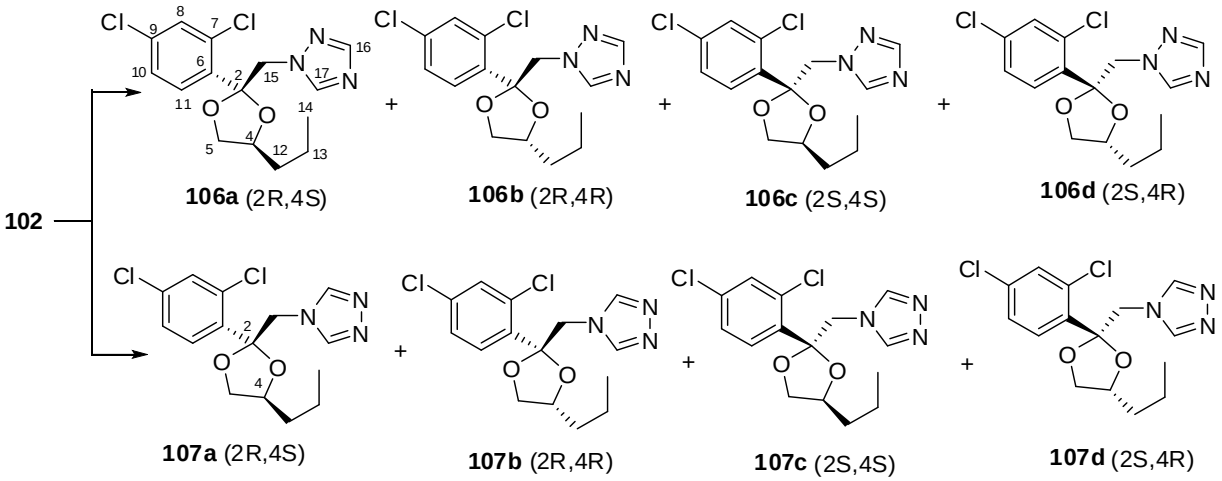


Рис.1.43. Стереохимия 4 изомерных продуктов по С-2 и С-4 углеродным атомам и по 4 атому азота

Полное название с учетом стереохимии **106a** 1-{[(2R,4S)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил]метил}-1*H*-1,2,4-триазол, а **107a** 4-{[(2R,4S)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил]метил}-4*H*-1,2,4-триазол.

С помощью ГЖХ установлено, что наряду с основным продуктом **106a-d**, в смеси присутствует вещество **107a-d** до 7%. Эти данные хорошо согласуются с данными протонного спектра выделенного образца, где наряду с характеристичными синглетными сигналами 1,2,4-триазольного фрагмента продукта **106a-d** при 7.63 и 8.03 м.д., наблюдается синглетный сигнал триазола **107a-d** при 9.00 м.д., соотношение которых сопоставляет 9:1. Однако, ^{1}H ЯМР -спектроскопия не указывала на соотношение изомерных пар **106a,d** и **106c,b** так и **107a,d**, **107c,d**, соответственно. Ответ на этот вопрос мы получили после анализа спектров ЯМР ^{13}C индивидуальных образцов **106a-d**, **107a-d**, выделенных после хроматографирования на колонке с SiO_2. Эти данные с учетом результатов элементного анализа указывают на то, что исследуемые вещества имеют строение **106a-d** и **107a-d**, соответственно. Спектральные и аналитические характеристики продукта **106a-d** достаточно хорошо совпали с литературными [142].

1.8. Ассиметрический синтез производных имидазола

Разные энантиомерные формы лекарственных и агрохимических препаратов имеют различную активность, иногда взаимоисключающую. Поэтому подготовка энантиомерно чистых соединений является весьма трудоемкой задачей как для лаюоратории, так и для промышленности, Однако, благодаря прогрессу в асимметричном органическом синтезе и технологиях аналитического разделения, во многих случаях стало возможным эффективно получать оба энантиомера из рацемата. Это позволило изучать фармакодинамические и фармакокинетические свойства обоих энантиомеров.

Миконазол **108** и эконазол **109** являются противогрибковыми препаратами, которые повреждают грибковые организмы, действуя на биосинтез эргостерола. Эти соединения обычно используются для лечения *Candida albicans Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei* и грибковых инфекций кожи у людей и животных, рисунок 1,8.1 хорошо переносимы в клинической практике и проявляют биологическую активность непосредственно после применения. Эти два соединения относятся к семейству производных имидазола, которое также включает изоконазол, кетоконазол, сертаконазол и сульконазол; все они хорошо известны благодаря своей высокой активности против

различных видов грибов. Терапевтические свойства их энантиомеров (Рис. 1.44.), а также азольных препаратов [143, 144, 145, 146], таких как флуконазол, генаконазол, итраконазол, позаконазол, равуконазол и вориконазол, обычно различаются, как и в случае с сертаконазолом **110**, где энантиомер (R) в 2 раза более активен, чем рацемическая форма, как против грибов, так и против дрожжей [147].

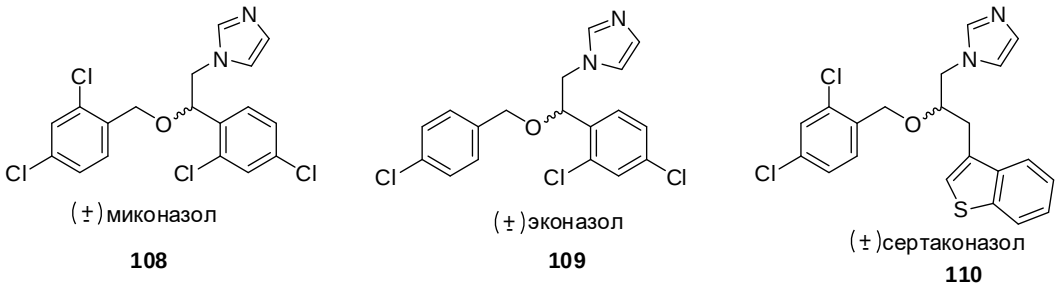


Рис.1.44. Структура миконазола, эконазола, и сертаконазола

Этот факт позволяет использовать (R)-сертаконазол в дозах, вдвое меньших, чем те, которые используются для рацемического препарата, что снижает риск побочных эффектов и неспецифических токсичностей, вызванных введением неактивного (S)-энантиомера.

Авторы [148] описали удобный подход для синтеза энантиочистых эпимеров миконазола и эконазола с использованием алкогольдегидрогеназ **A** и **T**.

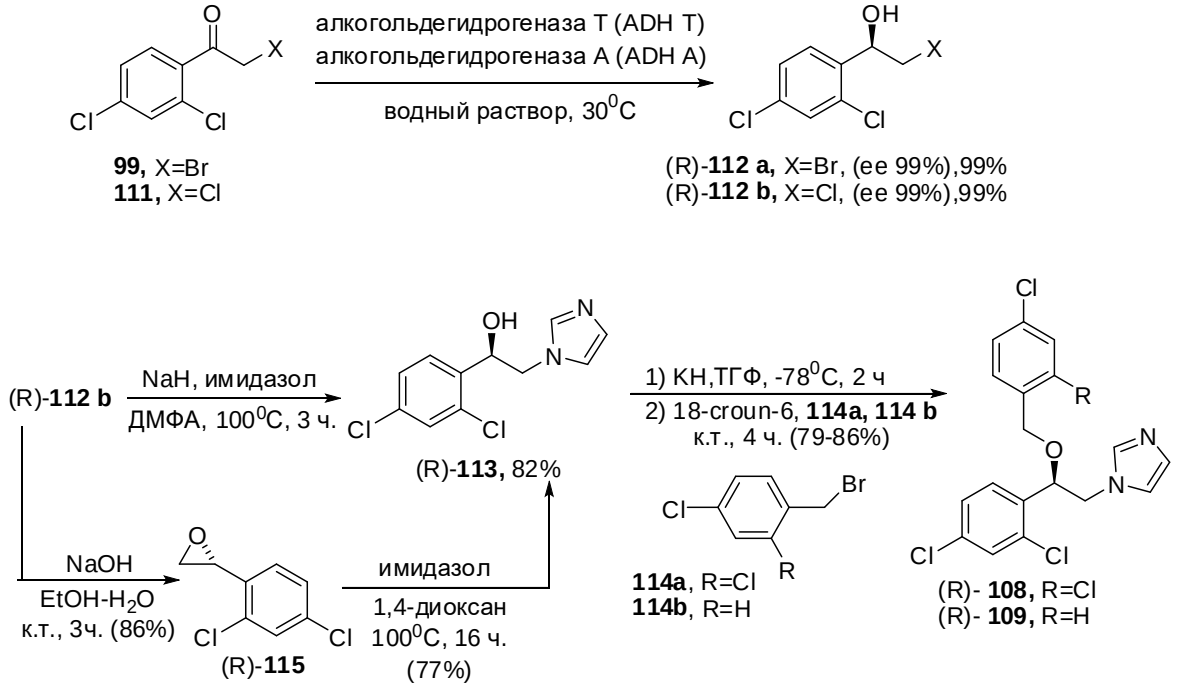


Рис.1.45. Стереоселективный синтез (R) –Миконазола 108 и (R) –эконазола 109 из эпимерного спирта (R) -112b

В результате был получен (R)-2-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)этанол, который затем химически модифицировали для синтеза желаемых лекарств в энантиочистой форме. Упомянутый спирт успешно использовали для производства S-энантиомеров на основе стереоинверсии хирального центра в условиях реакции Мицунобу. Этот новый хемоэнзиматический путь предлагает явные преимущества по сравнению с уже описанными, так как не требует использования опасных или токсичных катализаторов для введения хиральности. Биологическая активность синтезированных рацематов и энантиомеров была изучена в отношении роста *Candida krusei, Cryptococcus neoformans, Penicillium chrysogenum* и *Aspergillus niger*, что привело к значительно разным значениям МИК для каждого энантиомера миконазола и эконазола. Хотя активность рацемического миконазола в основном присутствует в R-энантиомере, S-энантиомер эконазола, в свою очередь, проявил более высокую ингибирующую активность в отношении *Cryptococcus neoformans, Penicillium chrysogenum* и особенно *Aspergillus niger*. Экспериментальные результаты подчеркивают важность разработки методов асимметричного синтеза лекарств, используя ферменты как идеальные средства для введения хиральности. Схема синтеза и условия проведения реакции синтеза (R)- эпимеров миконазола **108** и эконазола **109** представлена на Рисунке 1.45, а синтез (S)- эпимеров миконазола **108** и эконазола **109** показана на Рисунке 1.46.

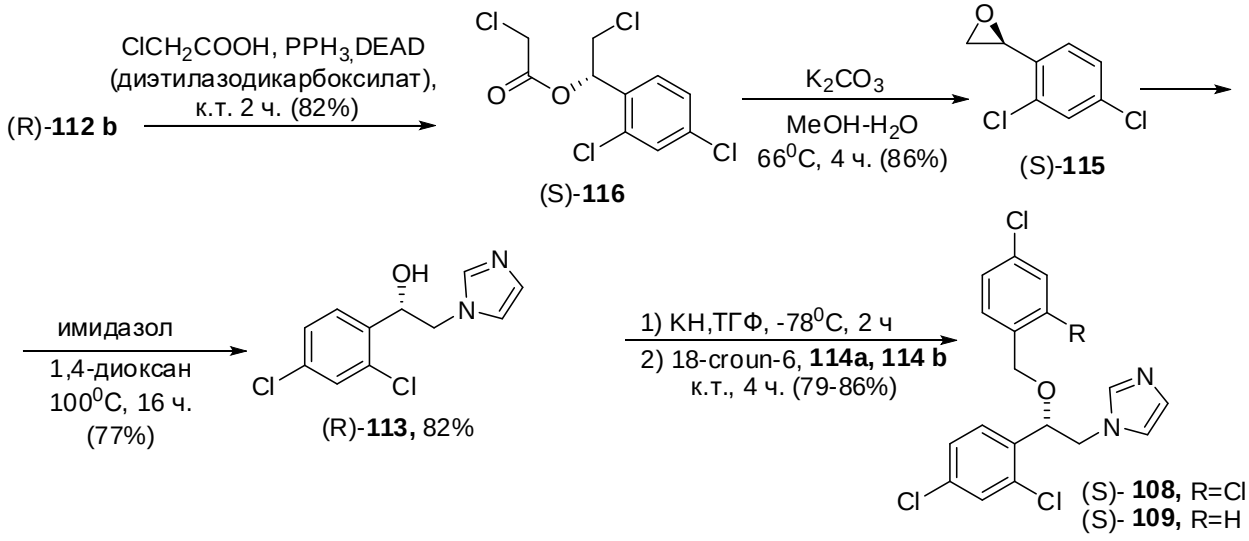


Рис.1.46. Стереоселективный синтез (S) –Миконазола 108 и (S) –эконазола 109 из эпимерного спирта (R) -112b

(R)-2-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)этанол **112b** был получен с использованием кеторедуктазы, клонированной из *Scheffersonyces stipitis* CBS 6045 [149]. Эта кеторедуктаза проявила высокую энантиоселективность (99,9% ее) по отношению к гидрофобному субстрату 2-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)этанону **111**. Благодаря хорошим каталитическим свойствам SsCR удалось получить (R)-2-хлор-1-(2,4-дихлорфенил)этанол **112b** с количественным выходом без использования дополнительных кофакторов в процессе восстановительной реакции. При расширении биореакции удалось выделить (R)-спирт **112b** с выходом 88,2% и энантиомерной чистотой 99,9%. Авторы [150] для аналогичных целей использовали мутантную короткоцепочечную дегидрогеназа/редуктаза из *Novosphingobium aromaticivorans* (NaSDR). Выход (R)-спирта **112b** составил 99% с энантиомерной чистотой 99,95%. Данное исследование предоставляет практический метод для масштабных промышленных применений.

Исследовано применение [151] энантиомерно-чистых рутениевых(II) катализаторов, содержащих *N*-функционализированный TsDPEN лиганд. Приведены примеры гидрирования *α*-гетероциклических производных ацетофенона. Выход и энантиомерная чистота спиртов показана на Рисунке 1.47.

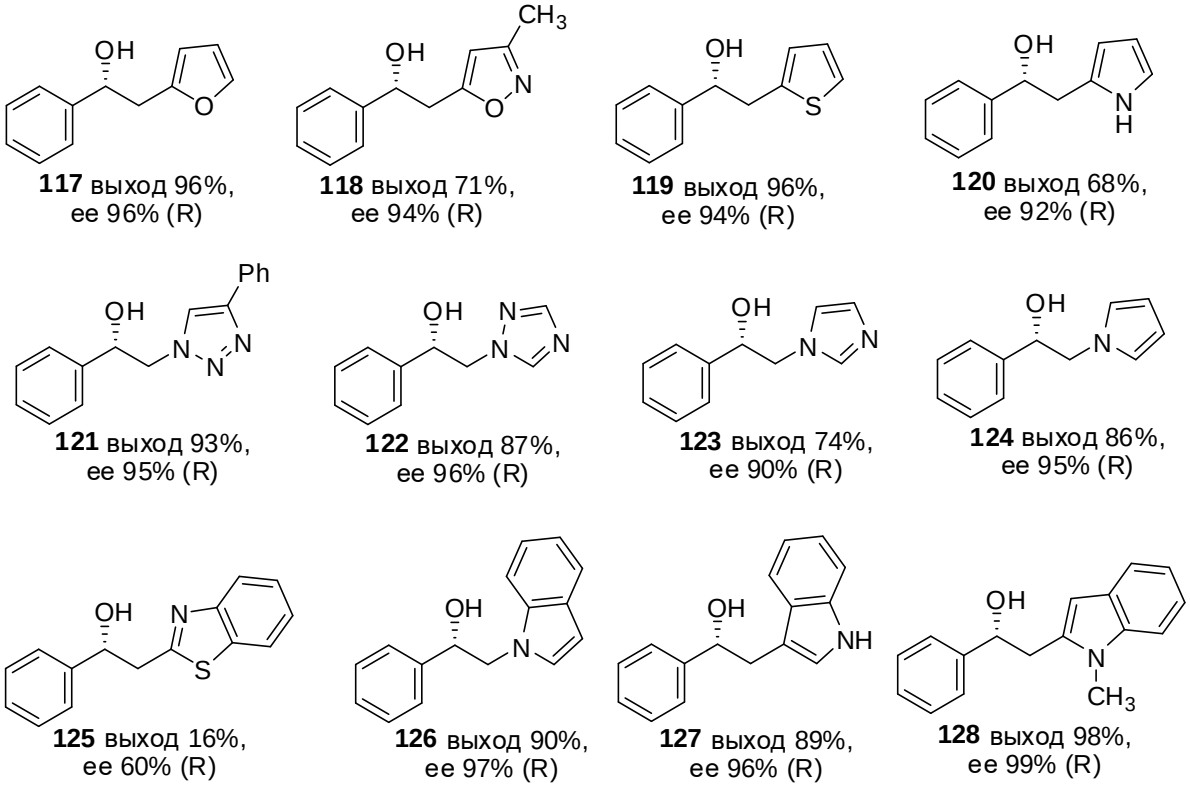


Рис.1.47. Выход и энантиомерная чистота спиртов полученных при гидрировании *α*-гетероциклических производных ацетофенона

Восстановление бензотиазолсодержащего кетона **125** прошло с низким выходом и плохой энантиоселективностью, всего 60% ее. Вероятно, это связано с плохой растворимостью субстрата, поскольку другие реакции были гомогенными.

Энантиочистые вицинальные галогидрины (*vic-halohydrins*) являются важными строительными блоками для синтеза различных природных и фармацевтических препаратов, и биокаталитические методы их синтеза вызывают значительный интерес. В данном обзоре [152] особое внимание уделяется применению биокаталитических подходов как эффективной альтернативы обычным химическим реакциям. Рассматриваются асимметричные восстановления, катализируемые кеторедуктазами, кинетическая резолюция, катализируемая липазами или эстеразами, стереоселективная биотрансформация, катализируемая галогидриндегалогеназами, асимметричное гидроксилирование, катализируемое монооксигеназами цитохрома P450, асимметричное дегалогенирование, катализируемое галогеналкандегалогеназами, и конденсация альдегидов, катализируемая альдолазами. Хотя многие хиральные вицинальные галогидрины были успешно синтезированы с использованием *wild-tipe* (диких типов) катализаторов - это белки-ферменты, которые существуют в природе и не подвергались изменениям в лаборатории или в процессе эволюции. Однако, эффективность этих катализаторов может быть недостаточной для некоторых приложений, так как они могут иметь низкую энантиоселективность. Чтобы улучшить эти свойства, можно использовать различные методы, такие как рациональный и полурациональный дизайн белков или направленная эволюция, чтобы получить модифицированные катализаторы с улучшенной эффективностью и энантиоселективностью.

1.9. Четвертичные аммонийные соли азолов

Бактериальные биопленки представляют собой микробные сообщества, удерживаемые вместе экстрацеллюлярной матрицей, состоящей из экзополимерных веществ (EPS), полисахаридов, белков, липидов, экстрацеллюлярной ДНК и других продуктов разложения бактерий. Полимеры удерживаются вместе сложной сетью водородных связей, ионных и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, которые критически важны для целостности биопленки. Бактериальные биопленки могут быть обнаружены во многих инфекциях, включая легкие пациентов с муковисцидозом, ожоги, зубные и ушные инфекции и т.д. Их наличие привело к значительному повышению устойчивости бактерий к антибиотикам. Они являются серьезной проблемой для здоровья, поскольку каждый год

только в США происходит 17 миллионов новых инфекций, связанных с биопленками, что приводит к до 550 000 смертей ежегодно [153, 154]. Поэтому возрастает интерес к разработке новых стратегий и агентов для предотвращения образования биопленок или уничтожения уже образованных биопленок.

Авторы [155] разработали и синтезировали аналоги миконазола, содержащие замещенный имидазолиевый фрагмент. Структурная модификация миконазола привела к получению соединения с высокой эффективностью в предотвращении формирования и разрушении бактериальных биопленок. Это достигается за счет накопления в матрице биопленки, проникновения в бактериальную мембрану и образования реактивных форм кислорода в цитоплазме. Было показано, что превращение миконазола в миконазолиевый катион увеличивает активность соединения и способствует нарушению предварительно сформированных биопленок и ингибированию формирования новых биопленок *S. aureus*. Миконазолиевый бромид показал свою эффективность против MRSA, даже при очень низких концентрациях (6 мкм). В группе ведутся работы по дальнейшему изучению активности этой катионной версии миконазола против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что *S. aureus* и грибок *C. albicans* принадлежат к разным филогенетическим группам, они обычно сосуществуют в качестве сложных полимикробных биопленок в организме человека. Было показано, что **108c** также активен против *C. albicans*. В настоящее время ведутся исследования, чтобы определить способность миконазолиевого бромида **108c** ингибировать и уничтожать полимикробные биопленки. Синтез имидазолиевых солей представлен на Рисунке 1.48.

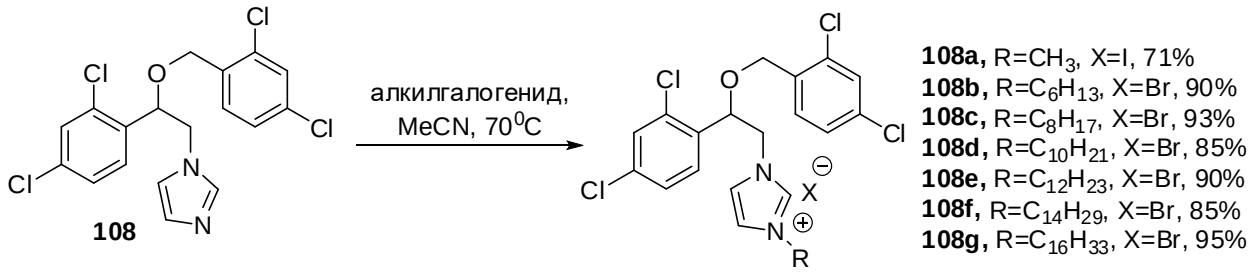


Рис.1.48. Синтез миконазолиевых солей 108a-g

В статье [156] предложен простой и удобный метод синтеза комплексов серебра(I) с использованием миконазола, нитрата и перхлората серебра(I). Разработанный метод синтеза является простым и удобным. В данной работе авторы продемонстрировали

использование двух лекарств - миконазола и нитрата серебра(I) - для непосредственного синтеза комплексов и оценки их цитотоксичности. Результаты исследования показали, что комплексы ионов серебра(I) с биологически активным лигандом миконазолом ингибируют рост раковых клеток HepG2. Исследуемые соединения оказались намного более токсичными для раковых клеток, чем миконазол. Кроме того, полученные комплексы серебра(I) более эффективно удаляли раковые клетки HepG2, чем цисплатин. Миконазол и серебряные соли не оказали токсического воздействия на исследуемые клеточные линии. Гепатические раковые клетки HepG2 оказались более чувствительными к действию комплексов серебра(I), чем фибробласты. Результаты указывают на более высокую эффективность удаления раковых клеток HepG2 и меньшую токсичность для фибробластов Balb/c 3T3 в $[Ag(MCZ)_2NO_3]$ по сравнению с комплексом серебра(I) метронидазола $[Ag(MTZ)_2NO_3]$ (Рис. 1.49).

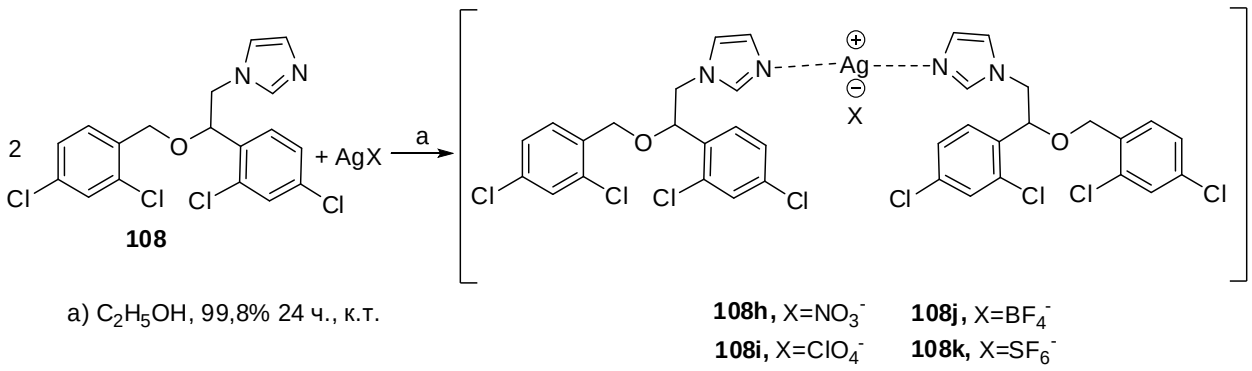


Рис.1.49. Синтез комплексов серебра миконазола 108h,108i, 108j и 108k

Тот же коллектив авторов в статье [157] провел оценку антимикробной активности всех полученных комплексов серебра(I) с миконазолом против шести штаммов грам-положительных бактерий *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, *M. luteus* ATCC 10240, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 10876, *E. faecalis* ATCC 29212, пяти штаммов грам-отрицательных бактерий *S. Typhimurium* ATCC 14028, *E. coli* ATCC 25922, *P. mirabilis* ATCC 12453, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *P. aeruginosa* ATCC 9027, и дрожжей *C. glabrata* ATCC 90030, *C. albicans* ATCC 102231, *C. parapsilosis* ATCC 22019.

Результаты были сравнены с результатами применения миконазола, серебряной соли сульфадиазина, соответствующих серебряных солей и серебряных солей миконазола. Комплексы серебра(I) проявляли значительную активность против грам-положительных

бактерий, которая была намного лучше, чем у серебрянной соли сульфадиазина и солей серебра Наивысшую антимикробную активность наблюдали у комплекса, содержащего нитратный контр-ион. Все комплексы Ag(I) с миконазолом приводили к намного более высокой степени ингибирования роста дрожжей, чем серебрянная соль сульфадиазина, соли серебра и миконазол. Более того, синтезированные комплексы серебра(I) проявляли хорошую или умеренную активность против грам-отрицательных бактерий по сравнению с миконазолом

1.10. Выводы по Главе 1

Анализ научной литературы по использованию ароматических метилкетонов в синтезе гетероциклических биологически активных веществ показал следующее:

1. Перспективным направлением является разработка и оптимизация условий синтеза новых замещённых 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов для изучения взаимосвязи «структура-активность»;
2. Не исследованы пути синтеза четвертичных аммонийных солей солей 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов, отсутствуют данные по их биологической активности;
3. Мало изучены продукты взаимодействия замещённых 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с ароматическими альдегидами в условиях реакции Кнёвенагеля;
4. Отсутствуют данные по синтезу хроменолов содержащих фрагмент замещённых 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов;
5. Не известен метод получения гибридных соединений, содержащих в своем составе биологически активных соединений на основе 1*H*-1,2,4-триазолов, 2*H*-хроменолов, 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, дигидроабиетиновой кислоты и β-циклодекстрина.

2. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ АРИЛ-2-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАНОНОВ

Грибковые патогены и инфекции становятся всё более значимой проблемой для общественного здоровья на мировом уровне. Наибольшей угрозе подвергаются люди с хроническими заболеваниями или ослабленной иммунной системой (**ВИЧ**), такими как хронические заболевания легких, туберкулез (**ТБ)**, рак и сахарный диабет [158].

Число случаев инвазивных грибковых заболеваний (**ИГЗ**) растет, поскольку численность группы риска продолжает увеличиваться. Это объясняется множеством факторов, включая достижения в современной медицине и доступность терапий и вмешательств, которые ослабляют иммунную систему, такие как химиотерапия и иммунотерапия при раке, а также трансплантация органов.

Пандемия коронавирусной болезни **COVID-19** была связана с увеличением числа сопутствующих инвазивных грибковых инфекций. Часто сообщались, что три группы грибковых инфекций, связанных с **COVID-19** - аспергиллез, мукормикоз и кандидемия, усложняли лечение. [159]. И, наконец, есть доказательства того, что как частота, так и географическое распространение грибковых инфекций расширяются в мировом масштабе из-за изменений климата [160, 161].

Поднимающейся и недостаточно признанной мировой угрозой для общественного здоровья являются инвазивные грибковые заболевания, а также быстрое возникновение резистентности к антимикотическим препаратам и, во многих случаях, ограниченный доступ к качественной диагностике и лечению [162, 163]. Резистентность к антимикотическим препаратам имеет серьезные последствия для здоровья человека. Обычно это приводит к продленной терапии и пребыванию в больнице, а также к увеличенной потребности в дорогих и часто высокотоксичных антимикотических препаратах второй линии. Эти препараты часто недоступны в странах с низким и средним уровнем дохода [164, 165], что может привести к увеличению смертности. Проблемы, вызванные множественной резистентностью патогена *Candida auris*, подчеркивают эти вопросы: не только *C. auris* вызывает увеличение заболеваемости и смертности среди заболевших, но и этот патоген сложно устранить из больниц, даже при интенсивных стратегиях профилактики инфекций [166-169]. Возникновение резистентности частично обусловлено неправильным использованием антимикотических препаратов в рамках

концепции "One Health" [170]. Например, сельское хозяйство ответственно за рост уровня азол-резистентных инфекций, вызванных *Aspergillus fumigatus*, с отчетами о 15-20% уровнях азол-резистентности в некоторых регионах Европы и более чем 80% в образцах окружающей среды в Азии [166, 171, 172, 173]. В настоящее время в клинической практике используются только четыре класса системных антимикотических препаратов (азолы, эхинокандины, пиримидины и полиены), и только несколько других находятся в стадии разработки [174, 175, 176, 177]. Несмотря на то, что существующие антимикотические препараты эффективны, они ассоциированы с множеством побочных эффектов. Использование этих препаратов также требует специализированных навыков, и взаимодействия между препаратами весьма распространены [178]. Такие взаимодействия, вместе с необходимостью длительных курсов терапии, дополнительно влияют на безопасность пациента и его прогноз.

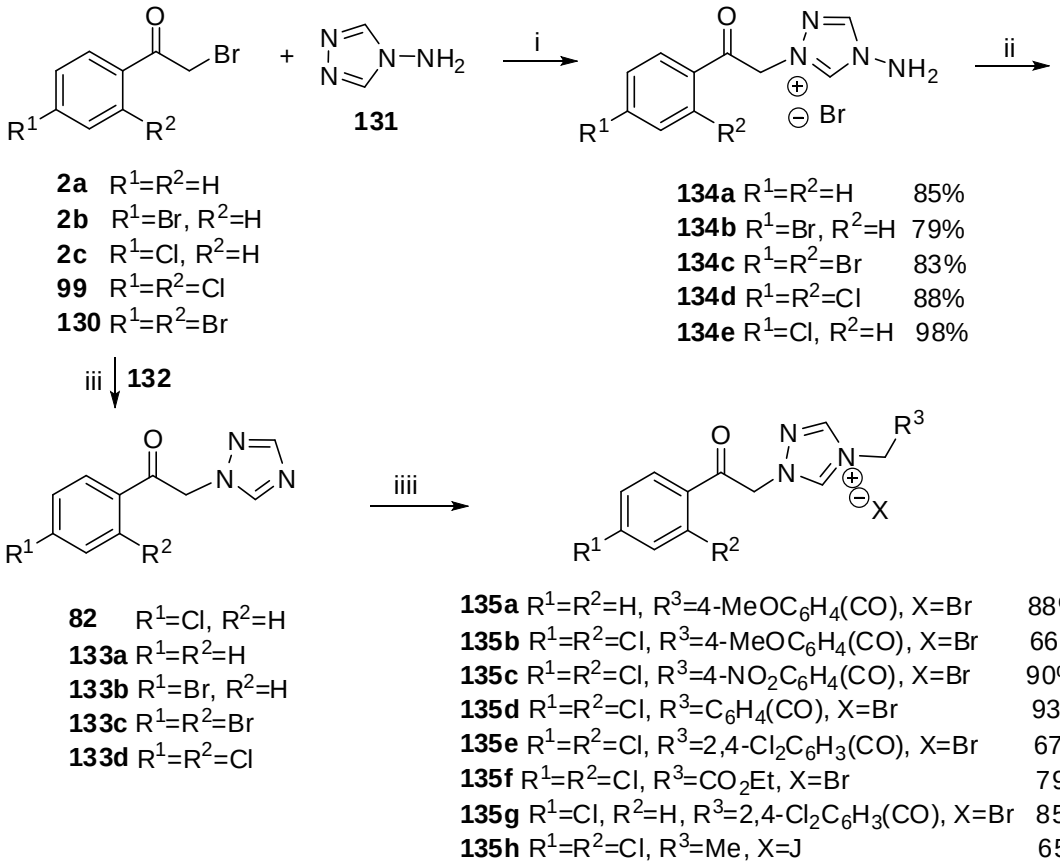
Одной из перспективных групп для поиска новых антимикотиков являются четвертичные аммонийные соли замещенных 1,2,4-триазолов, поскольку было доказано, что многие из них обладают выраженным противогрибковым действием.

Однако, как показало дальнейшее исследование специальной литературы, методы получения четвертичных аммонийных солей, замещенных 1,2,4-триазолов и изучение их биологической активности не носят систематического характера, что является бесспорным пробелом в изучении этой интересной группы органических соединений.

Таким образом, разработка эффективных методов получения четвертичных аммонийных солей, замещенных 1,2,4-триазолов, изучение их строения, свойств и биологической активности представляется весьма актуальным, поскольку позволит обогатить представления об этом классе соединений.

2.1. Синтез четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов

Чтобы расширить область поиска новых биологически активных веществ на основе уже известных арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов **133a-d** и **82 (**Рис. 2.1), были синтезированы три типа четвертичных аммонийных солей **135a-h** с этилиодидом, этиловым эфиром монобромуксусной кислоты и арилэтанонгалогенидами **2a-c, 99** и **130**. (фенацилбромидами).



2a $R^1=R^2=H$
2b $R^1=Br$, $R^2=H$
2c $R^1=Cl$, $R^2=H$
99 $R^1=R^2=Cl$
130 $R^1=R^2=Br$

134a $R^1=R^2=H$ 85%
134b $R^1=Br$, $R^2=H$ 79%
134c $R^1=R^2=Br$ 83%
134d $R^1=R^2=Cl$ 88%
134e $R^1=Cl$, $R^2=H$ 98%

82 $R^1=Cl$, $R^2=H$
133a $R^1=R^2=H$
133b $R^1=Br$, $R^2=H$
133c $R^1=R^2=Br$
133d $R^1=R^2=Cl$

135a $R^1=R^2=H$, $R^3=4\text{-}MeOC_6H_4(CO)$, X=Br 88%
135b $R^1=R^2=Cl$, $R^3=4\text{-}MeOC_6H_4(CO)$, X=Br 66%
135c $R^1=R^2=Cl$, $R^3=4\text{-}NO_2C_6H_4(CO)$, X=Br 90%
135d $R^1=R^2=Cl$, $R^3=C_6H_4(CO)$, X=Br 93%
135e $R^1=R^2=Cl$, $R^3=2,4\text{-}Cl_2C_6H_3(CO)$, X=Br 67%
135f $R^1=R^2=Cl$, $R^3=CO_2Et$, X=Br 79%
135g $R^1=Cl$, $R^2=H$, $R^3=2,4\text{-}Cl_2C_6H_3(CO)$, X=Br 85%
135h $R^1=R^2=Cl$, $R^3=Me$, X=J 65%

Реагенты и условия реакции: i) 4-амино-1,2,4-триазол, MeCN, к.т, 1 ч; ii) водный раствор HCl, $NaNO_2$, 5°C, 1 ч, 3 ч при комнатной температуре, затем NH_4OH до pH = 8-9. iii) 1*H*-1,2,4-триазол, Et_3N, MeCN, 7 ч, к.т; iiii) 1-арил-2-бромэтаноны, этил-2-бромацетат или йодэтан, MeCN, 7 ч. кипячение.

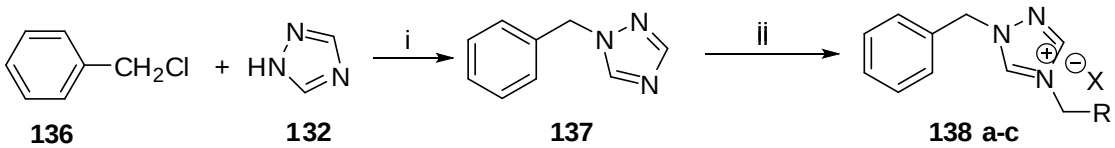
Рис.2.1. Схема синтеза четвертичных аммонийных солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов 135a-h

Помимо этого, были получены четвертичные аммонийные соли **138a-c** на основе 1-бензил-1*H*-1,2,4-триазола **137**, при взаимодействии с бензилхлоридом **136**, фенацилбромидом **2a** и 2,4-дихлорфенацилбромидом **99** при кипячении в ацетоне с хорошими выходами **(**Рис. 2.2).

Используемые для синтеза химикаты фирмы Merck имели квалификацию реактива и использовались без предварительной очистки.

Температуру плавления определяли на приборе «Boëtius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). ЯМР спектры ^1H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 МГц) для 2 % растворов в $CDCl_3$ и в

$(CD_3)_2SO$. Химические сдвиги даны в миллионных долях относительно пика дейтерированного растворителя (7,27 м.д. для $CDCl_3$ и 2,50 м.д. для $(CD_3)_2SO$).



136 **132** **137** **138 a-c**

138a R=C_6H_5, X=Cl 59%
138b R=C_6H_5(CO), X=Br 74%
138c R=2,4-$Cl_2C_6H_3$(CO), X=Br 81%

Реагенты и условия реакции: i) бензилхлорид, K_2CO_3, ацетон, к. т., 24 ч; ii) бензилхлорид, фенацилбромид и 2,4-дихлорфенацилбромид, ацетон, кипячение с обратным холодильником, 8 ч.

Рис. 2.2. Синтез четвертичных аммонийных солей на основе 1-бензил-1*H*-1,2,4-триазола 138a-c

Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Для колоночной хроматографии использовали силикагель (SiO_2) L40/100, 100/160 μ (ЧССР), 40/63μ (Fluka) и окись алюминия второй степени активности (ЧССР). Для ТСХ использовали пластинки Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka). Температура выражена в градусах Цельсия. Проявление пластинок осуществлялось под УФ-лампой, раствором церийаммоний фосфата, раствором $KMnO_4$ в 5% водном растворе H_2SO_4 или парами йода. Растворы веществ в органических растворителях высушивали безводным сульфатом натрия или магния. Высушивание, фильтрование и отгонку растворителя проводили в вакууме водоструйного насоса.

Строение полученных соединений было подтверждено спектральными данными ИК-спектроскопии, ЯМР ^1H и ^{13}C и элементным анализом.

ИК-спектр солей показал полосы поглощения в диапазоне 1652-1726 $см^{-1}$ для соединений **82, 133a-d, 134a-e, 135a-h,** и **138b-c**, что характерно для валентного колебания карбонильной группы. Наличие полос поглощения в диапазоне 1504–1595 $см^{-1}$ для соединений **82, 133a-d, 134a-e, 135a-h,** и **138a-c** свидетельствует о наличии связи C=N. Изучение спектров ЯМР ^{13}C обсуждаемых соединений дополнительно подтвердили образование функционализированных солей 1*H*-1,2,4-триазола. Пики в спектрах ЯМР ^{13}C для соединений **82, 133a-d, 134a-e, 135a-h,** и **138b-c** в области 189,0–191,0 м.д. типичны для карбонильной группы.

В спектрах ^{1}H ЯМР протоны триазольного кольца проявляются в виде широких синглетов при 9,33–9,43 м.д. и 10,17–10,61 м.д., в то время как химические сдвиги протонов метиленовой группы зависят от заместителей и резонируют от 3,90 до 6,42 м.д. Подробно проанализированные спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C, рассмотрены в экспериментальной части.

Чистота триазолиевых солей была подтверждена ВЭЖХ система ацетонитрил : вода = 70 : 30, метанол:вода = 70:30 и метанолом в качестве подвижной фазы со скоростью потока 1,0 мл/мин в диапазоне 2,5 мг/л, 50 мг/л и 100 мг/л. Анализы ВЭЖХ проводили при комнатной температуре в изократических условиях.

2.2. Методы синтеза и исследования некоторых производных ароматических метилкетонов

Способ получения 2,4-дихлорацетофенона 61d

Для получения исходного 2,4-дихлорацетофенона (**61d**) необходимо использовать м-дихлорбензол. Существует несколько лабораторных методов получения м-дихлорбензола, а именно, хлорированием м-динитробензола хлором или исходя из м-диаминобензола диазотированием с использованием одновалентной меди. Данные методы очень энергозатратные и малоэффективные с низким выходом нужного продукта. При хлорировании бензола, основными продуктами реакции являются смесь о- и п-дихлорбензолов. Нами был предложен метод для получения м-дихлорбензола изомеризацией полихлоридов бензола. Процесс проходит под действием безводного хлористого алюминия, активированного водой. Изомеризация проходит при 170 °C, мольное соотношение реагентов ДХБ:$AlCl_3$:H_2O = 1:0,4:0,15, продолжительность изомеризации 2 часа. Выход 89-92% содержание 60% - мета ДХБ, 30% - пара ДХБ и 10% - орто ДХБ (Рис. 2.3).

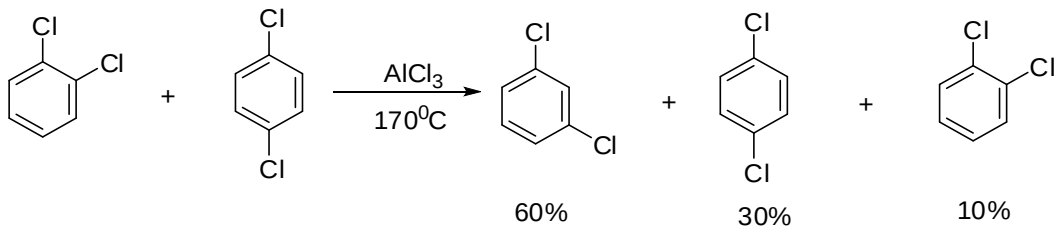


Рис.2.3. Изомеризация смеси полихлоридов под действием хлористого алюминия

Разделить полученную смесь на индивидуальные компоненты практически очень трудно, из-за близости температур кипения. Поэтому реакционную массу, после обработки, используют для проведения следующей стадии.

Процесс ацетилирования изомерной смеси дихлорбензолов проводят с использованием уксусного ангидрида и безводного хлористого алюминия (соотношение реагентов ДХБ:$AlCl_3$:$(CH_3CO)_2$ = 1:2,05:0,15:1,25) при температуре 75 °С, в течение 4 часов, затем медленный подъем температуры, до 100 °С. После стандартной обработки реакции и перегонки полученного 2,4-дихлорацетофенона в вакууме, выход составил 75-80%. Также, в качестве побочного продукта образуется 3,4-дихлорацетофенон, его выход не превышает 5-8% (Рис. 2.4). Смесь 2,4-дихлорацетофенона (**61d**) и 3,4-дихлорацетофенона (**78a**) легко разделяется при перегонке в вакууме.

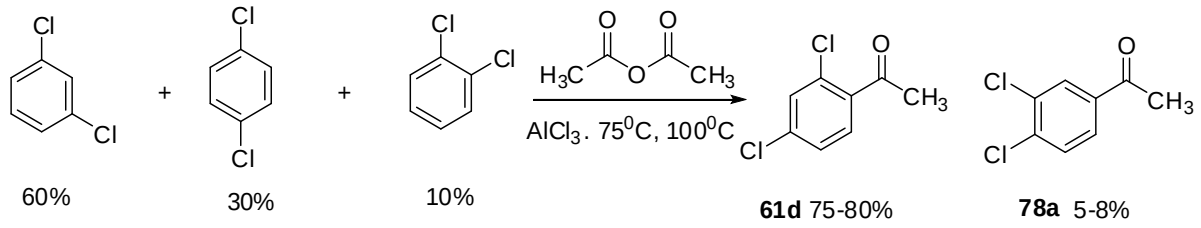


Рис.2.4. Ацилирование смеси дихлорбензолов. Получение 2,4-дихлорацетофенона 61d

Общая методика бромирования ароматических метилкетонов

В трехгорлую колбу, емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой наливают 11,7 мл (12 гр, 0,1 моль) ацетофенона, 120 мл диэтилового эфира и 2 капли концентрированного раствора соляной кислоты. В капельную воронку наливают 5,6 мл (17,6 гр 0,11 моль) брома. В реакционную массу добавляют несколько капель брома и ждут полного обесцвечивания, затем при охлаждении льдом медленно добавляют бром, прибавляя последующую каплю после обесцвечивания предыдущей. После добавления всего количества брома, реакционную массу перемешивают в течение 45 минут. Переносят в делительную воронку, промывают водой, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия с добавлением сульфита натрия (для удаления избытка брома). Сушат безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель на роторном испарителе. Полученный, фенацилбромид можно использовать без очистки.

Общая методика синтеза фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов

Метод А). К раствору 0,76 г (11 ммоль) 1*H*-1,2,4-триазола и 1,39 мл (11 ммоль) триэтиламина в 20 мл ацетонитрила прибавляют раствор 2,34 г (10ммоль) п- хлорфенацил бромида (**2c**) в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при 20 ^{o}C в течение 7 часов (до полного исчезновения п-хлорфенацилбромида). Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют хлороформом и высушивают безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя выход составил 1,04 г (47% кристаллического продукта).

Метод Б). В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой наливают раствор 0,92 г (11 ммоль) 4-амино-1,2,4-триазола **131** в 30 мл ацетонитрила, а затем добавляют при перемешивании раствор 2,33 г (10 ммоль) 4-хлорфенацилбромида **2c** в 10 мл ацетонитрила.

Реакционную смесь кипятят 40 минут. После охлаждения, выпавшие кристаллы, отфильтровывают, промывают холодным ацетонитрилом и высушивают. Согласно методике было получено 2,77 г вещества. Из маточника после отгонки растворителя получили еще 0,34 г продукта. Выход 3,11 г. (98%).

Диазотирование полученной соли: в трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой приливают 50 мл воды и суспендируют 3,17 г (10 ммоль) вещества, полученного в предыдущем опыте. Затем добавляют 2 г (37% раствора соляной кислоты) и нагревали до полного растворения соли. К полученному раствору добавляют 1,36 г (10 ммоль) ацетата натрия, охлаждают до 0 ^{o}C и медленно при перемешивании в течение 1 часа добавляют раствор 0,83 г (12 ммоль) нитрита натрия в 10 мл воды, поддерживая температуру в пределах +5 - 0 ^{o}C. К окончанию добавления нитрита натрия реакционная масса густеет. Перемешивание при этой температуре продолжают еще в течение 1 часа, после чего температуру повышают до 20 ^{o}C. При этом наблюдается выделение газа. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 3 часов, обрабатывают раствором аммиака до pH = 8-9 и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя, при пониженном давлении, получено 2,06 г. Выход составляет 93% продукта (в пересчете на исходный фенацилбромид 91%).

Общая методика синтеза четвертичных аммонийных солей (135a-h)

Раствор 1-арил-2-бромэтанола, этил-2-бромацетата или йодэтана (11 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли к раствору 1-замещенного-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона (10 ммоль) в MeCN (30 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в

течение 7 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме. Иногда, по необходимости, отгоняли половину растворителя, фильтровали выпавший осадок и кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Общая методика синтеза 1-бензил-4-замещенных 1*H*-1,2,4-триазол-4-иум галогенидов (138 a-c)

К раствору 1*H*-1,2,4-триазола **132** (10 ммоль) и K_2CO_3 (0,15 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляют бензилхлорид **136** (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего добавляют ацетон (10 мл). Органический слой после фильтрации упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeCN (25 мл) с последующим добавлением 10 ммоль бензилхлорида **136**, 2-бром-1-фенилэтанона **2a** или 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этанона **99**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Выпавший осадок фильтруют, промывают ацетонитрилом и высушивают при комнатной температуре.

Спектральные характеристики полученных соединений

1-(4-Хлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанон (82). Метод A: выход 1,03 г (47%), метод B: выход 2,05 г (93%), белые кристаллы (пентан). т.пл. 156–158°C. Вычислено для $C_{10}H_8ClN_3O$: C 54,19; H 3,64; Cl 16.00; N 18,96%. Найдено C 54.11; H 3,49; Cl 15,91; N 18,88%. МС: вычислено для m/z 221,64, найдено 221,0, 207, 193, 165, 152, 139, 125, 111, 98, 85, 75, 63, 50, 40.

1-Фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанон (133a). Выход 1.85 г, (90%), белые кристаллы (гексан), т.пл. 107–108°C, Вычислено для $C_{10}H_9N_3O$: C 64,16; H 4,85; H 22,45%. Найдено C 64.01; H 5,03; N 22,62%. МС: вычислено для m/z 187,2 найдено 186,9, 159, 105, 91, 77, 65, 51, 39, 32.

1-(4-Бромфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанон (133b). Метод A: выход 1,58 г, (60%), метод B: выход 2,05 г, (78%), белые кристаллы (MeCN), т.пл. 163–164°C. Вычислено для $C_{10}H_8BrN_3O$: C 45,14; H 3,03; Br 30,03; N 15,79%. Найдено C 44,98; H 2,88; Br 30,12; N 15,66%. МС: вычислено для m/z 264,99 найдено 264,9, 238, 207, 195, 182, 170, 154, 130, 117, 104, 90, 76, 63, 50, 38.

1-(2,4-Дибромфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанон (133c). Метод А: Выход 1,84 г (54%), Метод В: Выход 2,97 г (87%), белые кристаллы (этанол). т.пл. 143–145°С. Вычислено для $C_{10}H_7Br_2N_3O$: С 34,81; Н 2,05; Br 46,32; N 12,18%. Найдено С 34,74; Н 2,11; Br 46,18; N 11,99%. МС: вычислено для m/z 344,9, найдено 344,8, 302, 317, 277, 262, 248, 234, 207, 181, 168, 153, 129, 103, 89, 75, 55, 40.

1-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанон (133d). Метод А: выход 1,43 г, 56%, метод В: выход 2,17 г (85%), белые кристаллы (MeCN), т.пл. 115–117°С. Вычислено для $C_{10}H_7Cl_2N_3O$: С 46,90; Н 2,76; Cl 27,69; N 16,41%. Найдено С 46,99; Н 2,59; Cl 27,47; N 16,32%.%. МС: вычислено для m/z 256,09 найдено 255,0, 227, 207, 185, 172, 158, 145, 134, 122, 109, 98, 85, 75, 55, 40.

4-Амино-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-иум бромид (134a). Выход 2.4 г (85%), белые кристаллы (MeCN), т.пл. 185–187°С.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3150, 3122,3075, 3033, 2928, 2912, 1687, 1645, 1593, 1579, 1557, 1449, 1414, 1399, 1352, 1313, 1306, 1232, 1200, 1185, 1150, 1090, 1081, 1043, 1008, 953, 924, 870, 854, 825, 687, 677.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц); 10,17 (1Н, с), 9,33 (1Н, с), 8,08 (2Н, д, J = 7,5 Гц), 7,79 (1Н, т, J = 7,4 Гц), 7,65 (2Н, т, J = 7,7 Гц), 7,17 (2Н, с), 6,30 (2Н, с).

^{13}С ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,9, 145,6, 144,6, 135,3, 133,9, 129,6, 128,8, 58,9.

Вычислено для $C_{10}H_{11}BrN_4O$: С 42,42; Н 3,92; N19.79; Br, 28,22%. Найдено С 42,34; Н 3,95; № 19.67. Br, 28,11%. МС: рассчитано для m/z 203,22, найдено: 203.

4-Амино-1-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-иум бромид (134b). Выход 2,86 г, (79%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 223–224°С. Вычислено для $C_{10}H_{10}Br_2N_4O$: С 33,18; Н 2,78; 44,14 Br, N 15,48%. Найдено С 32.00; Н 2,59; Br, 44,24; N 15,31%.

4-Амино-1-(2-(2,4-дибромфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-иум бромид (134c). Выход 3.65 г (83%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 212–213°С.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3222, 3138, 3097, 3033, 2992, 2948, 2888, 1718, 1704, 1639, 1575, 1563, 1548, 1470, 1402, 1367, 1353, 1318, 1274, 1217, 1162, 1146, 1073, 1055, 998, 986, 872, 817, 783, 725, 710.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6,400 МГц): 10,32 (1Н, с), 9,37 (1Н, с), 8,12 (1Н, д, J = 1,6 Гц), 8,01 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,88 (1Н, дд, J = 8,4.1,6 Гц), 7,25 (2Н, уш. с), 6,24 (2Н, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 191,9, 145,7, 144,5, 137,1, 134,6, 132,6, 131,6, 127,4, 121,3, 60,1.

Вычислено для $C_{10}H_9Br_3N_4O$: C 27,24; H 2,06; Br 54,37, N 12,71%. Найдено C 27,31; H 1,89; Br, 54,30; N 12,55%.МС: рассчитано для m/z 361,01, найдено: 361.

4-Амино-1-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-иум бромид (134d). Выход 3.09 г (88%), белые кристаллы (MeCN), т.пл. 196–198°C. Вычислено для $C_{10}H_9BrCl_2N_4O$: C 34,12; H 2,58; Br 22,70; Cl 20,14; N 15,92%. Найдено C 34.00; H 2,37; Br 22,69; Cl 20,22; N 16,06%.

4-Амино-1-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-иум бромид (134e). Выход 3.1 г (98%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 201–202°C. Вычислено для $C_{10}H_{10}BrClN_4O$: C 37,82; H 3,17; Br 25,16.; Cl 11,16; N 17.64. Найдено C 37,77; H 2,98; Br 25,15; Cl 11,16; N 17.49.

4-(2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтил)-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромид (135a). Выход 3.66 г (88%), белые кристаллы (MeCN), т.пл. 215–216°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3170, 3130, 3074, 2992, 2930, 2904, 2837, 1978, 1833, 1710, 1699, 1686, 1595, 1585, 1573, 1552, 1504, 1446, 1425, 1361, 1351, 1336, 1272, 1238, 1225, 1182, 1155, 1145, 1137, 1007, 988, 958, 854, 835, 817, 761, 683, 673, 665.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,17 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,11 (2H, дд, J= 1,3, 8,6 Гц), 8,08 (2H, д, J = 8,9 Гц), 7,80 (1H, т, J = 7,4 Гц), 7,66 (2H, т, J = 7,7 Гц), 7,19 (2H, д, J = 8,9 Гц), 6,48 (2H, с), 6,25 (2H, с), 3,9 (3H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,9, 189,1, 164,8, 146,3, 145,7, 135,3, 133,89, 131,2, 129,6, 128,9, 120,7, 114,9, 59, 56,3, 54,4.

Вычислено для $C_{19}H_{18}BrN_3O_3$: C 54,82; H 4,36; Br 19.20; N 10,09%. Найдено C 54,67; H 4,23; Br 19.00; N 10,17%. МС: вычислено для m/z 415,27, найдено: 382 (M-MeOH).

1-(2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил)-4-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромистый (135b). Выход 3.2 г (66%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 209–211°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3555, 3381, 3055, 2976, 2924, 2897, 1702, 1688, 1603, 1576, 1553, 1519, 1466, 1423, 1371, 1344, 1324, 1240, 1226, 1213, 1162, 1115, 1102, 1066, 1020, 1004, 980, 828, 806, 753, 744, 707, 663.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,18 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,14 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,07 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,89 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,73 (1H, дд, J = 8,5, 2,0 Гц), 7,19 (2H, д, J = 8,8 Гц), 6,38 (2H, с), 6,24 (2H, с), 3,90 (3H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,7, 189,0, 164,8, 146,4, 145,8, 138,8, 133,3, 132,7, 132,4, 131,4, 131,2, 128,4, 126,7, 114,9, 60,4, 56,3, 54,4. Вычислено для $C_{19}H_{16}BrCl_2N_3O_3$: C 47,04; H 3,32; Br 16,47; Cl 14,62; N 8,66%. Найдено C 47,22; H 3,24; Br 16,55; Cl 14,39; N 8,79%. МС: вычислено для m/z 485,16; 404 (M-HBr).

1-(2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил)-4-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромид (135c). Выход 4.5 г (90%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 228–229°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3138, 3091, 3067, 2980, 2903, 2833, 1703, 1689, 1602, 1583, 1573, 1552, 1519, 1433, 1408, 1372, 1346, 1335, 1321, 1286, 1224, 1214, 1168, 1115, 1066, 1002, 983, 886, 854, 814, 751, 745, 687, 659.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,17 (1H, с), 9,31 (1H, с), 8,48 (2H, д, J = 8,8 Гц), 8,33 (2H, д, J = 8,8 Гц), 8,13 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,90 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,74 (1H, дд, J = 8,5, 2,0 Гц), 6,38 (2H, с), 6,33 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,7, 190,2, 151,1, 146,3, 145,8, 138,8, 138,6, 133,3, 132,7, 132,4, 131,5, 130,2, 128,4, 124,7, 60,5, 55,2. Вычислено для $C_{18}H_{13}BrCl_2N_4O_4$: C 43,23; H 2,62; Br 15,98; Cl 14,18; N 11,20%. Найдено C 43,22; H 2,54; Br 16.15; Cl 14.00; N 11,27%. МС: рассчитано для m/z 500,13, найдено: 419 (M-HBr).

1-(2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромид (135d). Выход 4.23 г (93%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 189–202°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3583, 3402, 3055, 3019, 2964, 2928, 2892, 1986, 1696, 1633, 1595, 1578, 1551, 1532, 1592, 1464, 1446, 1379, 1353, 1343, 1253, 1232, 1210, 1159, 1182, 1103, 1064, 991, 965, 869, 850, 841, 803, 761, 688, 659.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,19 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,14 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,1 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,89 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,81 (1H, тт, J = 5,4, 2,0 Гц), 7,74 (1H, дд J = 8,5, 2,0 Гц), 7,68 (2H, т, J = 7,4 Гц), 6,39 (2H, с), 6,31 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,8, 190,7, 146,4, 145,8, 138,8, 135,2, 133,9, 133,3, 132,7, 132,4. 131,4, 129,7, 128,7, 128,4, 60,5, 54,8. Вычислено для $C_{18}H_{14}BrCl_2N_3O_2$: C 47,50; H 3,10; Br 17,56; Cl 15,58; N 9,23%. Найдено C 47,69; H 3,09; Br 17,71; Cl 15,39; N 9,16%. МС: рассчитано для m/z 455,13, найдено: 374,05 (M-HBr).

1,4-Бис(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромид (135e). Выход 3,51 г (67%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 215–216°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3091, 3003, 2912, 1984, 1726, 1712, 1704, 1583, 1555, 1468, 1391, 1372, 1348, 1339, 1282, 1216, 1183, 1159, 1110, 1078, 1065, 1031, 1010, 991, 931, 866, 844, 812, 738, 713, 659.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,20 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,14 (2H, м), 7,9 (2H, м), 7,75 (2H, м), 6,39 (2H, с), 6,21 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,7, 190,3, 146,3, 145,8, 139, 138,8, 133,5, 133,3, 133,1, 132,8, 132,4, 131,6, 131,5, 128,43, 128,36, 60,5, 56,4. Вычислено для $C_{18}H_{12}BrCl_4N_3O_2$: C 41,26; H 2,31; Br 15,25; Cl 27.06; N 8,02%. Найдено C 41.11; H 2,29; Br 15,26; Cl 25,17; N 7,93%. МС: рассчитано для m/z 524,02, найдено 444 (M-HBr).

1-(2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромид (135f). Выход 3.06 г (79%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 159–160°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3156, 3138, 2983, 2936, 1746, 1695, 1583, 1554, 1464, 1435, 1395, 1370, 1351, 1338, 1236, 1207, 1169, 1111, 1074, 1066, 1022, 1003, 984, 891, 864, 815, 766, 725, 658.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,23 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,12 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,88 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,72 (1H, дд, J = 8,5, 1,9 Гц), 6,36 (2H, с), 5,49 (2H, с), 4,26 (2H, кв, J = 7,2), 1,27 (3H, т, J = 7,2).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,6, 166,6, 146,2, 145,7, 138,8, 133,3, 132,7, 132,4, 131,4, 128,3. 62,7, 60,5, 49,1, 14,4. Вычислено для $C_{14}H_{14}BrCl_2N_3O_3$: C 39,74; H 3,34; Br 18,89; Cl 16,76; H 9,93%. Найдено C 39,66; H 3,29; Br 19.05; Cl 16,64; N 9,99%. МС: рассчитано для m/z 423,09, найдено 342 (M-HBr).

1-(2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил)-4-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий бромид (135g). Выход 4.15 г (85%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 227–229°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3555, 3380, 3087, 3067, 2980, 2900, 2833, 1984, 1694, 1601, 1583, 1553, 1519, 1374, 1340, 1322, 1284, 1216, 1170, 1114, 1066, 1000, 985, 864, 852, 815, 744, 737, 685, 658.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 9,89 (1H, с), 9,43 (1H, с), 8,55 (1H, с), 8,10 (2H, д, J = 8,9 Гц, J = 5,5 Гц), 8,07 (1H, с), 7,69 (2H, д, J = 8,9 Гц), 6,36 (2H, с), 6,28 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,2, 190,0, 147,3, 143,8, 139,0, 138,8, 132,4, 132,2, 133,1, 132,9, 132,1, 131,4, 131,9, 127,66, 128,22, 60,58, 56,2. Вычислено для

$C_{18}H_{13}BrCl_3N_3O_2$: C 44,16; H, 2,68; Br 16,32; Cl 21,72; N, 8,58%. Найдено C, 44,14; H,2,56; Br16,19; Cl, 21,59; N, 8,41%. МС: рассчитано для m/z 489,58, найдено 408 (M-HBr).

1-(2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-4-ий иодид (135h). Выход 2.25 г (65%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 170–171°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 1150, 1125, 3028, 2980, 2916, 2813, 2753, 1779, 1688, 1583, 1573, 1551, 1524, 1478, 1465, 1408, 1369, 1340, 1320, 1281, 1211, 1156, 1112, 1064, 1005, 984, 938, 897, 961, 814, 727, 705, 671, 665.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,16 (1H, с), 9,40 (1H, с), 8,09 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,88 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,72 (1H, дд, J = 8,5, 2,0 Гц), 6,24 (2H, с), 4,42 (2H, кв, J = 7,3 Гц), 1,51 (3H, т, J = 7,3 Гц).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,8, 145,1, 144,5, 138,8, 133,2, 132,7, 132,5, 131.4, 128.4, 60.1, 43.1, 15.1. Вычислено для $C_{12}H_{12}Cl_2IN_3O$: C 34,98; H 2,94; Cl 17,21; N 10,20%. Найдено C 35,11; H 3,23; Cl 17,39; N 10,34%. МС: рассчитано для m/z 365,05, найдено 364.

1,4-Дибензил-1H-1,2,4-триазол-4-ий хлорид (138a). Выход 1.68 г (59%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 184–185°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3547, 3162, 3051, 2972, 2902, 2833, 2325, 1704, 1688, 1649, 1601, 1573, 1553, 1519, 1480, 1464, 1423, 1408, 1374, 1344, 1322, 1288, 1229, 1175, 1155, 1115, 1066, 132, 1004, 985, 949, 889, 850, 830, 809, 745, 715, 686, 659.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц); 10,51 (1H, с), 9,40 (1H, с), 7,53 (2H, д, J = 7,7 Гц), 7,44 (8H, м), 5,64 (2H, с), 5,56 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 145,5, 143,3, 134, 133,7, 129,6, 129,3, 55,3, 51,1. Вычислено для $C_{16}H_{16}ClN_3$: C 67,25; H 5,64; Cl 12.41; N 14,70%. Найдено C 67,29; H 5,66; Cl 12,56; N 14,88%. МС: рассчитано для m/z 330,22, найдено: 250 (M-HBr).

1-бензил-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ия бромид (138b). Выход 2.21 г (74%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 206–207°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3170, 3103, 3058, 3039, 2905, 2869, 2837, 1700, 1583, 1569, 1552, 1520, 1478, 1455, 1446, 1433, 1397, 1367, 1338, 1278, 1240, 1215, 1172, 1155, 1144, 1109, 1072, 1030, 994, 965, 945, 919, 897, 868, 848, 818, 806, 779, 761, 723, 696, 685.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,61 (1H, с), 9,45 (1H, с), 8,10 (2H, д, J = 7,3 Гц), 7,78, (1H, т, J = 7,4 Гц), 7,64 (2H, т, J = 7,8 Гц), 7,55 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,46 (2H, т, J = 6,8 Гц), 7,42 (1H, т, J = 6,7 Гц), 6,42, (2H, с), 5,90 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 191,0, 146,5, 144,1, 135,2, 133,84, 133,8, 129,7, 129,5, 129,4, 129,3, 128,8, 55,3, 54,9. Вычислено для $C_{17}H_{16}BrN_3O$: C 57,00; H 4,50; Br 22,31; N 11,73%. Найдено: C 57,15; H 4,29; Br 22,49; N 11,96%. МС: рассчитано для m/z 360,25, найдено: 278 (M-HBr).

1-Бензил-4-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-4-ия бромид (138c). Выход 3.09 г (81%), белые кристаллы (этанол), т.пл. 215–216°C.

ИК (ν/см $^{-1}$): 3174, 3134, 3063, 2988, 2936, 2841, 1756, 1712, 1698, 1597, 1582, 1567, 1555, 1449, 1427, 1374, 1346, 1337, 1274, 1215, 1183, 1155, 1115, 1072, 1005, 995, 981, 955, 922, 856, 838, 818, 801, 760, 753, 686, 771, 662.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 10,09 (1H, с), 9,26 91H, с), 8,11 (3H, м), 7,93 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,80 (1H, т, J = 7,4 Гц), 7,76 (1H, дд, J = 2,0, 8,5 Гц), 7,67 (2H, т, J = 7,7 Гц), 6,43 (2H, с), 6,14 (2H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): 190,3, 172,5, 146,1, 138,9, 135,2, 133,9, 133,5, 133, 132,1, 131,5, 129,6, 128,8, 128,4, 59, 56,4. Вычислено для $C_{17}H_{14}BrCl_2N_3O$: C 47,80; H 3,30; Cl 16,60; N 9,84%. Найдено C 47,97; H 3,24; Cl 16,59; N 10,01%. MS: рассчитано для m/z 427,12, найдено 346 (M-HBr).

2.3. Биологическая активность синтезированных четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов

Все синтезированные соединения протестированы на противогрибковую активность против ряда патогенных грибов методом последовательного микроразведения в питательной среде. Полученные результаты представлены в Таблице 2.1.

В качестве тестовых микрорганизмов были выбраны типичные патогенные грибы способные к быстрому размножению и выработке резистентности: *Aspergillus fumigatus* - вызывающий аспергиллёзы и иммунодефицитные состояния, *Aspergillus versicolor* – способен вызывать раздражения слизистых, *Aspergillus ochraceus* – возбудитель онихомикоза, аспергиллёза, отомикоза, антромикоза, *Aspergillus niger* – вызывает заболевания человека (мукормикоз), животных (аспергиллёзы) и растений (шира хлопка), *Trichoderma viride* и *Penicillium funiculosum* – возбудители гнили растений, *Penicillium. ochrochloron* – продуцирует тремортин токсичный для человека и животных, *Penicillium cyclpoium var verucosum* – продуцирует сильный нейротоксин. В качестве эталонов использовали кетоканазол, и бифоназол - действующие вещества коммерчески доступных фунгицидных препаратов.

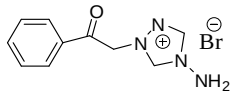
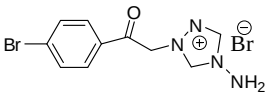
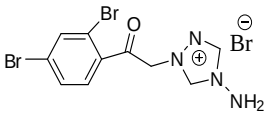
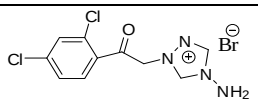
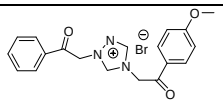
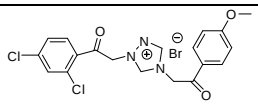
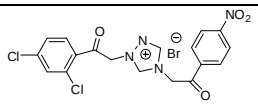
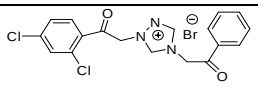
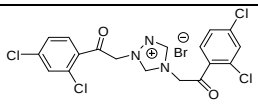
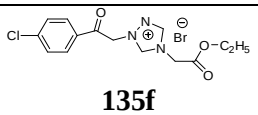
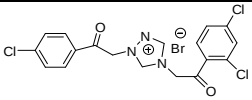
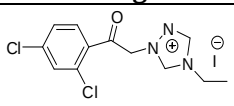
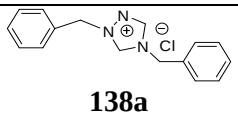
Полученные данные позволяют заключить, что четвертичные аммонийные соли замещенных 1,2,4-триазолов проявляют структурно-зависимую фунгицидную активность на исследованных патогенных грибах. Все соединения показали хорошую активность с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) и минимальной фунгицидной концентрацией (МФК) МИК/МФК в диапазоне 0,0003–0,2/0,0006–0,4 мг/мл (0,0005–0,055/0,001–1,116 ммоль/мл). **МИК** (минимальная ингибирующая концентрация) и **МФК** (минимальная фунгицидная концентрация) - это термины, используемые в микробиологии и медицинской микологии для определения эффективности антимикробных препаратов (обычно антибиотиков или антифунгальных средств) в контроле роста и размножения микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

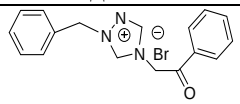
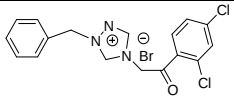
МИК (минимальная ингибирующая концентрация): Это наименьшее количество антимикробного препарата, которое ингибирует рост микроорганизмов, но не обязательно уничтожает их полностью. МИК определяется путем проведения серий разведений антимикробного средства в культурной среде, содержащей микроорганизмы. МИК обычно измеряется в микрограммах (мкг) или миллиграммах (мг) на миллитр (мл) или в других подходящих единицах концентрации.

МФК (минимальная фунгицидная концентрация): Это минимальное количество антимикробного препарата, которое уничтожает все микроорганизмы в культурной среде, включая устойчивые формы, такие как споры у грибов. МФК обычно выше МИК и указывает на более сильное действие антимикробного средства на микроорганизмы. Определение МФК также производится путем проведения серий разведений антимикробного препарата.

Порядок противогрибковой активности исследуемых образцов можно представить следующим образом: **135d** > **134c** > **135b** > **135dg** > **135e** > **134b** > **134d** > **135f** > **135c** > **135a** > **135h** > **138a** > **134a** > **138b**. Так соединение **135d** показало наилучшую активность среди всех протестированных с МИК и МФЦ в диапазоне 0,009–0,037 мг/мл и 0,0125–0,05 мг/мл соответственно, в то время как самая низкая активность проявилась у соединения **138b** (МИК/МФК в соотношении 0,025–0,20/0,05–0,40 мг/мл). Надо отметить, что все протестированные соединения показали значительно более высокую противогрибковую активность, чем эталонные коммерчески доступные фунгицидные препараты Кетоконазол и Бифоназол.

Таблица 2.1. Противогрибковая активность синтезированных соединений (МИК и МФК в мг/мл)

Соединение		*A.fum*	*A.v.*	*A.o.*	*A.n.*	*T.v.*	*P.f.*	*P.o.*	*P.v.c.*
 **134a**	мик	0.15	0.10	0.10	0.05	0.025	0.10	0.07	0.20
	мфк	0.20	0.20	0.20	0.10	0.05	0.20	0.10	0.40
 **134b**	мик	0.025	0.025	0.0125	0.025	0.05	0.05	0.025	0.05
	мфк	0.05	0.05	0.025	0.05	0.10	0.10	0.05	0.10
 **134c**	мик	0.025	0.0125	0.07	0.0	0.009	0.0125	0.0125	0.025
	мфк	0.05	0.025	0.10	0.10	0.0125	0.025	0.025	0.05
 **134d**	мик	0.05	0.05	0.025	0.037	0.015	0.03	0.025	0.05
	мфк	0.10	0.10	0.05	0.0	0.025	0.05	0.05	0.10
 **135a**	мик	0.07	0.006	0.05	0.025	0.025	0.05	0.05	0.10
	мфк	0.10	0.0125	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10	0.20
 **135b**	мик	0.037	0.015	0.025	0.05	0.009	0.037	0.037	0.037
	мфк	0.05	0.025	0.05	0.10	0.0125	0.05	0.05	0.05
 **135c**	мик	0.05	0.03	0.025	0.05	0.015	0.05	0.03	0.07
	мфк	0.10	0.05	0.05	0.10	0.025	0.10	0.05	0.10
 **135d**	мик	0.037	0.0125	0.025	0.037	0.009	0.02	0.0125	0.025
	мфк	0.05	0.025	0.05	0.05	0.0125	0.025	0.025	0.05
 **135e**	мик	0.07	0.0003	0.05	0.05	0.006	0.037	0.025	0.025
	мфк	0.10	0.0006	0.10	0.10	0.0125	0.05	0.05	0.05
 **135f**	мик	0.05	0.05	0.025	0.025	0.012	0.05	0.037	0.025
	мфк	0.10	0.10	0.05	0.05	0.025	0.10	0.05	0.05
 **135g**	мик	0.05	0.015	0.037	0.05	0.009	0.037	0.025	0.027
	мфк	0.10	0.025	0.05	0.10	0.0125	0.05	0.05	0.05
 **135h**	мик	0.10	0.07	0.05	0.05	0.037	0.07	0.05	0.07
	мфк	0.20	0.10	0.10	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10
 **138a**	мик	0.10	0.05	0.037	0.05	0.015	0.05	0.05	0.10
	мфк	0.20	0.10	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.20

Соединение		*A.fum.*	*A.v.*	*A.o.*	*A.n.*	*T.v.*	*P.f.*	*P.o.*	*P.v.c.*
 **138b**	мик	0.10	0.07	0.037	0.05	0.025	0.20	0.025	0.20
	мфк	0.20	0.10	0.05	0.10	0.05	0.40	0.05	0.40
 **138c**	мик	0.10	0.037	0.05	0.05	0.015	0.037	0.037	0.037
	мфк	0.20	0.05	0.10	0.10	0.025	0.05	0.05	0.05
Кетоконазол	мик	0.38	0.38	0.28	0.38	1.88	0.38	1.88	0.38
	мфк	0.94	0.94	0.38	0.94	2.82	0.94	2.82	0.57
Бифоназол	мик	0.48	0.32	0.48	0.48	0.48	0.64	0.64	0.32
	мфк	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.81	0.81	0.64

A.f.—A. fumigatus, A.v.—A. versicolor, A.o.—A. ochraceus, A.n.—A. niger, T.v.—T. viride, P.f.—P. funiculosum, P.o.—P. ochrochloron, P.v.c.—P. cyclpoium var verucosum.

Согласно проведенному исследованию противогрибковый потенциал Кетоконазола составил МИК/МФЦ в диапазоне 0,28–1,88/0,38–2,82 мг/мл, тогда как МИК и МФК бифоназола находится в пределах 0,32–0,64/0,64–0,81 мг/мл. Это же исследование выявило, что противогрибковый потенциал соединения **82** в десять раз сильнее, чем у кетоконазола и от двух до двенадцати раз выше, чем у бифоназола. Соединение **135d** является более сильным противогрибковым средством, чем препараты сравнения и обладает от 50 до 209 раз большим ингибирующим и фунгицидным потенциалом в отношении всех протестированных микромицетов.

В ходе анализа была исследована чувствительность патогенных грибов к экспериментальным веществам и было найдено, что различные штаммы грибов обладают различным уровнем чувствительности. Так, для грибов вида *A. fumigatus* с самой высокой резистентностью, уровень чувствительности к тестируемым соединениям можно выразить следующим образом: **134b** = **134c** > **135d** = **135b** > **134d** = **135c** = **135f** = **135g** > **135e** = **135a** > **134a** = **138a** = **135h** = **138b**, в то время как для наиболее чувствительных патогенных грибов вида *T. viride* эта последовательность выглядит как: **135e** > **134c** = **135e** = **135g** = **135b** > **135f** > **134d** = **135c** > **138a** > **134a** = **135a** = **138b** > **135h** > **134b**. Но как оказалось, даже соединения **135h** и **138a-b**, к которым *A. fumigatus* проявил самый низкий уровень чувствительности, продемонстрировали в два-пять раз лучший противогрибковый потенциал по сравнению с Кетоконазолом и Бифоназолом. Так же надо отметить, что почти все разновидности грибов *Aspergillus* кроме *A. versicolor* оказались чувствительными к соединению **134b**, в то время как разновидности *Penicillium* в основном к соединению **134c**.

Соединения **134c**, **135d**, **135g** и **135b** (МИК/МФЦ при 0,009/0,0125 мг/мл), а также соединение **135e** (МИК/МФЦ 0,0006/0,00125 мг/мл) показали превосходную активность против *T. viride*, в то время как соединение **135c** показало наилучшую активность среди всех протестированных соединений, а также против *A. versicolor* с МИК и МФЦ при 0,0003 мг/мл и 0,0006 мг/мл соответственно, затем следует соединение **135a** (МИК/МФЦ при 0,0006/0,0125 мг/мл). Хорошая активность в отношении *A.versicolor* была также показана соединениями **134c** и **135d** с МИК/МФЦ при 0,0125/0,025 мг/мл. Следует отметить, что такая же хорошая активность наблюдалась у соединения **134c** в отношении *P. funiculosum* и *P. ochraceus*.

Была изучена и установлена закономерность связи структура - фунгицидная активность. Анализ взаимосвязи структура-активность выявил, что наличие в качестве заместителя (2,4-дихлорфенил)этанона в положении *N*-1 триазольного фрагмента, а также 1-фенилэтанона в положении *N*-4 у триазола, **135d**, положительно влияет на противогрибковую активность, в то время как замена (2,4-дихлорфенил)этанона на (2,4-дибромфенил)этанон и 1-фенилэтанон на аминогруппу при *N*-4 у триазола привели к менее активному соединению **134c**.

Замена 1-фенилэтанона в соединении **135d** на 1-(4-метоксифенил)этанон, соединение **135b**, привела к снижению биологической активности. Наконец, наличие бензильной группы в качестве заместителя по *N*-1 триазольного кольца и 1-фенилэтанона по *N*-4, соединение **138b**, оказывают очень негативное влияние на противогрибковую активность. Среди соединений с 2,4-дихлорбензольным фрагментом в 1-арилэтаноне N-1 триазольного кольца, порядок активности можно представить следующим образом: **135d** > **135b** > **135e** > **134d** > **135f** > **135c** > **135h**. В общем, предполагается, что эти группы являются наиболее активными. Таким образом, наличие 1-фенилэтанона в качестве заместителя при *N*-4 триазольного кольца, как уже было сказано, благоприятно для активности. Противоположное действие наблюдается при замене радикалов при *N*-4 на 1-(4-нитрофенил)этанон, соединение **135c**, и этильную группу соединение **135h**. С другой стороны, дибромзамещенное соединение **134c** более предпочтительно, чем бромзамещенное соединение **134b**. В случае незамещенного ароматического фрагмента в положении *N*-1 триазольного кольца порядок активности следующий: **135a** > **138a** > **134a** > **138b**. Этот факт свидетельствует о том, что присутствие 1-(2,4-дихлорфенил)этанона при *N*-4 триазола оказывает положительное влияние на противогрибковую активность, тогда как присутствие 1-фенилэтанона в соединении **138b** имеет отрицательную единицу.

Таким образом, активность соединений зависит не только от их природы, но и от положения заместителей в триазольном кольце.

2.4. Новые комплексы меди(II) с изоконазолом: синтез и строение

В последнее время исследования в разработке новых соединений на основе металлов с биологически активными молекулами привлекают огромный интерес. Такие координационные соединения металлов обладают большим потенциалом для разработки новых терапевтических и диагностических препаратов, которые могут снизить побочные эффекты, избежать резистентности и улучшить селективность в лечении широкого спектра важных заболеваний человека. Их фармакологические свойства в качестве противовирусных, антимикробных, противовоспалительных, антигиперлипидемических, противоопухолевых, противодиабетических, мочегонных и противотромботических средств были особо подчеркнуты и широко исследованы (см. некоторые недавние обзоры и книги, [179-184]). Более того, координационные соединения металлов представляют превосходную основу для создания следующего поколения действительно полезных металлосодержащих лекарственных препаратов и диагностических средств. Они позволяют сочетать особенности металлов, такие как, широкий набор координационных чисел и геометрий, изменяемые окислительно-восстановительные состояния, способность связываться с различными органическими лигандами, а также выбирать или разрабатывать органические лиганды с донорно-акцепторными группами для настройки оптимальной стабильности и биологической активности *in vitro*.

Кроме того, координационные соединения могут объединять в одной молекуле ион металла, биологически активные и дополнительные лиганды, чтобы создать смешанные координационные комплексы с нужными свойствами [185, 186]. С другой стороны, некоторые координационные соединения металлов использовались для доставки молекул CO и NO в живых организмах [187], а также в качестве мощных зондов для передачи заряда через ДНК [188] и ингибиторов ферментов [189]. Также следует отметить значительные регулирующие и биостимулирующие эффекты координационных соединений в ориентированном синтезе биологически активных веществ, включая ферменты (целлюлазу, протеазу и амилазу), при помощи микроорганизмов.

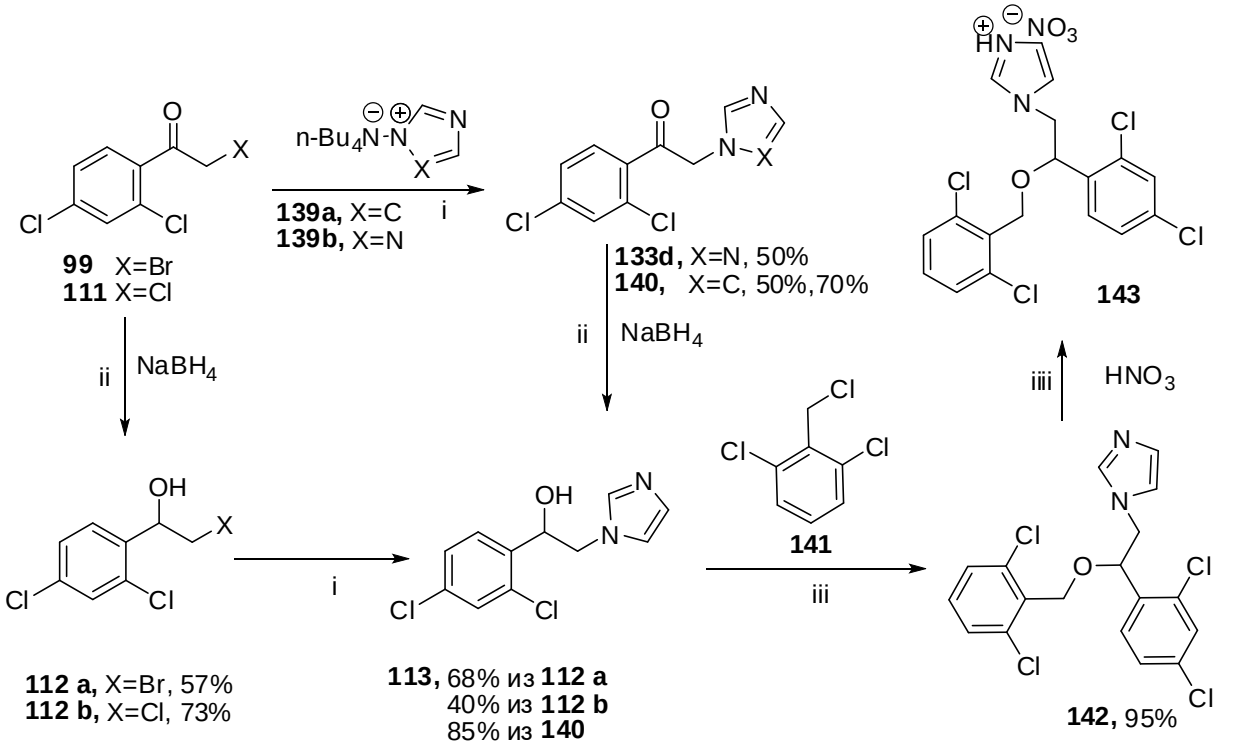
Нитрат Изоконазола **143** является хорошо известным противогрибковым препаратом, относящийся к семейству производных *N*-замещенного имидазола, которые показали мощную активность против различных грибковых и дрожжевых инфекций и широко используются в лечении людей. и животных [190]. Кроме того, нитрат

изоконазола **143** показал более мощную противогрибковую активность по сравнению с другими производными имидазола против некоторых патогенных видов Candida [191] и имеет доказанную эффективность в лечении дерматомикозов [192]. Координация нитрата изоконазола с ионами металлов, может привести к улучшению его свойств, Насколько нам известно, нет публикаций о координационных комплексах с изоконазолом, Ион меди, является важным элементом для многих биологических систем [193] и координационные соединения меди показали, что могут использоваться в качестве терапевтических средств с противогрибковым и противораковым действием [194], три новых комплекса Cu(II) с изоконазолом (L) были синтезированы. К ним относятся два мононуклеарных комплекса $[CuCl_2(L)_2]$ **144** и $[Cu(CH_3OO)_2(L)_2]\cdot 2H_2O$ **145** и координационный полимер $[Cu(pht)(L)_2]_n$ **146** (где H_2pht – о-фталевая кислота). Более того, был разработан и усовершенствован синтез нитрарата изоконазола **143**, двумя способами классическим и с использованием ионных жидкостей (Рис. 2.5). Все соединения были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК, спектроскопия ЯМР ^{1}H, ^{13}C, термогравиметрический и рентгеноструктурный анализы.

ИК-спектр свободного лиганда изоконазола показывает полосы средней интенсивности при 1582 и 1561 $см^{-1}$, вызванные растяжением связи C=N в ароматических кольцах. В комплексе **144** эти полосы незначительно смещены к более высоким значениям 1585 и 1564 см $см^{-1}$, что указывает на координацию атома азота имидазола в комплексе Cu(II). В этой области ИК-спектры соединений **145** и **146** показывают интенсивные полосы в диапазоне 1615–1563 $см^{-1}$, вызванные асимметричными растяжениями координированных карбоксилатных групп ацетатных и фталатных лигандов, которые перекрывают полосы растяжения υ(C=N) фрагмента имидазола в качестве лиганда изоконазола. Симметричные растяжения координированных карбоксилатных групп наблюдаются в области 1415–1374 $см^{-1}$. ИК-спектры всех комплексов **144-146** также показывают поглощения, вызванные растяжением связи C-H в ароматических кольцах в диапазоне 3289–2817 $см^{-1}$. Присутствие молекул растворителя в виде воды также в **145** вызвало появление полос поглощения с максимумами при 3659 $см^{-1}$.

Термогравиметрический анализ всех комплексов проводился в атмосфере азота в диапазоне температур от 25 до 800 °C. Данные ТГА показывают, что комплекс **144** стабилен до примерно 185 °C, после чего начинает разлагаться в одном этапе с общей потерей массы 65.9% до получения конечных продуктов (наблюдается 34.1%). При этом наблюдается эндотермический эффект при 196 °C. Координационный полимер **146** также стабилен до примерно 200°C, после чего происходит разложение органических лигандов в

два неопределенных этапа с общей потерей массы 70.0% до получения конечных продуктов (наблюдается 30.0%). При этом наблюдается эндотермический эффект при 219 °C. Для комплекса **145** наблюдается потеря молекул растворителя в виде воды с потерей массы 4.25% (рассчитано 3.43%) до 200 °C, после чего происходит разложение органической части в два неопределенных этапа до получения конечных продуктов (наблюдается 29.2%).



Реагенты и условия реакции: i) CH_3CN абс., соотв. ионная жидкость.кипячение. ii) 2-пропанол, $NaBH_4$. 3–5°C. 2 ч. iii) NaH, 1,4-диоксан, кипячение. iiii) ацетон, HNO_3 (86%), к.т. 12 ч.

Рис. 2.5. Синтез азотнокислой соли изоконазола 143

Синтез тетрабутиламмоний 1-*H*-имидазола (139a) (Рис. 2.5).

К раствору NaOH (0,4 г, 10 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл) добавляли 1-*H*-имидазол (0,68 г, 10 ммоль) с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 20 мин. Затем при комнатной температуре добавляли н-Bu_4NBr (3,09 г, 10 ммоль). и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин. Выпавший осадок фильтруют, растворитель упаривают на роторном испарителе в вакууме. Остаток сушили над P_2O_5 в вакуум-эксикаторе. Выход 3,02 г, 98%. ИК (KBr, $см^{-1}$): 3101 (ш), 2989 (ш), 2958 (с), 2874 (м), 1679 (с), 1587 (с), 1491 (с), 1473 (с), 1465 (с), 1379 (с), 882 (с), 738 (с).

ЯМР ^{1}H (ДМСО-d6, м.д.): 7,58 (с, 1H). 6,97 (с, 2H,), 3,18 (т, J = 8,0 Гц, 8H), 1.53–1.61 (м, 8H), 1.26–1.35 (м, 8H), 0,93 (т, J = 8,0 Гц, 12H).

ЯМР ^{13}C (ДМСО-d6, м.д.): 135,91, 122,20, 58,01, 23,56, 19,68, 13,96.

Общая методика восстановления

Синтез галогенгидринов **112a, 112b**. К раствору соответствующего кетона (5,5 ммоль) **99** или **111** в 2-пропаноле (25 мл) при 3–5 °C добавляли $NaBH_4$ (0,21 г, 5,5 ммоль) тремя порциями. Смесь перемешивали при комнатной температура в течение 2ч. Затем реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным Na_2SO_4. растворитель упаривают на роторном испарителе в вакууме. Полученный сырой продукт кристаллизовали из подходящего растворителя.

2-Хлор-1-(2,4-дихлорфенил)этанол (112b). Выход 73%. т.пл. 53°C (из ацетона). ИК (KBr, см$^{-1}$): 3600 (ш), 3200 (ср), 1475 (с), 1100 (м), 815 (с), 750 (м).

ЯМР ^{1}H (ДМСО-d6, м.д.): 7,60 (с, 1H). 7,31 (д, J = 1,94 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 1,94 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 5,0–5,2 (м, 1H,), 3,32– 3,8 (м, 2H,).

ЯМР ^{13}C (ДМСО-d6, м.д.): 137,20, 133,20, 132,14, 130,01, 129,20, 99,12, 69,14, 48,7. Вычислено для $C_8H_7Cl_3O$ (225,5): C, 42,61; H, 3,13; Найдено: C 42,62; H, 3,13%.

2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этанол (112a). Выход 57%. т.пл. 72–74°C (из гексана).

ЯМР ^{1}H (ДМСО-d6, м.д.): 7,60 (с, 1H). 7,31 (д, J = 1,94 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 1,94 Гц, 1H), 5,46 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 5,02–5,25 (м, 1H), 3,39–4,1 (м, 2H). Вычислено для $C_8H_7BrCl_2O$ (269,95): C, 35,59; H, 2,61; Найдено: C 35,47; H, 2,76%.

Синтез 1-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанола (113)

Метод А. Раствор галогенгидринов **112a** и **112b** (1,0 экв.) и ионная жидкость **139** (1,0 экв.) в безводном MeCN кипятили 10–12 ч. ТСХ контроль за ходом реакции.. После окончания реакции, 3/4 объема растворителя удаляли в вакууме, остаток выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, отгоняли, полученный сырой продукт кристаллизовали из ацетона в виде белых кристаллов. Выход 68% из **112a**. Выход 40% из **112b**. Т.пл. 142–143°C. ИК (KBr, см$^{-1}$): 1512 (ср), 1079 (с), 845 (с), 733 (ср).

ЯМР ^{1}H (ДМСО-d6, м.д.): 7,59 (с, 1H). 7,42–7,46 (м, 2H). 7,03 (с, 1H), 6,83 (d, J = 4 Гц, 1H), 6,03 (д, J = 4 Гц, 1H) 5,06–5,08 (м, 1H), 4,16 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,0–4,06 (м, 2H).

ЯМР ^{13}C (ДМСО-d6, м.д.): 137,14, 136,20, 132,99, 130,11, 130,01, 129,68, 128,04, 126,12, 118,44, 63,88, 53,22. $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$ (257,12): C, 51,38; H, 3,92; N 10,89; Найдено C, 51,39; H, 3,92; N, 10,90%.

Метод Б. К раствору кетона **140** (1,4 г, 5,5 ммоль) в 2-пропаноле (25 мл) при 3–5 °C добавляли $NaBH_4$ (0,21 г, 5,5 ммоль) тремя порциями. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч (контроль ТСХ). Затем удаляли 50% растворителя при пониженной температуре. и давлении. После добавления 3% раствора HCl (3 мл) реакционную массу нейтрализовали карбонатом натрия и выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе с получением вязкой массы, которую кристаллизовали в ацетоне с получением **113**. Выход: 1,19 г, 85%.

Синтез 1-[2-(2,6-дихлоробензилокси)-(2,6-дихлорофенил)этил]-1*H*-имидазола (142) и его соли (143)

К суспензии 60% дисперсии NaH в минеральном масле (0.25 г, 7.5 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота прибавляли капельно раствор **113** (1.28 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 1 часа. Затем добавляли 1,3-дихлор-2-(хлорметил)бензол **141** (1 г, 5 ммоль) в диоксане (5 мл), и кипятили с обратным холодтльником в течение 2.5 часов. Растворитель удаляли в вакууме, после чего реакционную массу разбавили водой (100 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органические фазы объединили, сушили безводным сульфатом натрия и профильтровали. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из ацетона. Получено 1.45 г эфира **142**, выход: 70%. Т.пл. 115-116°C.

К раствору основания **142** (1.2 г, 2.8 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавили концентрированную HNO_3 (86%, 5 мл), и перемешивали в течение 12 часов. Выпавший белый осадок **143** фильтровали, промывали ацетоном и сушили над P_2O_5 в вакууме. Выход составил 1.35 г, 98%. Т.пл. 203-204°C. ИК-спектр (KBr, $см^{-1}$): 1381 (шир.), 1380 (шир.), 1510 (ср.), 1150 (ср.), 810 (с), 720 (с).

ЯМР ^1H (DMSO-d6, ppm): 14.6 (с, 1H), 9.04 (с, 1H), 7.72 (с, 1), 7.60 (с, 2H), 7.48–7.59 (м, 2H), 7.30–7.42 (м, 3H), 5.12–5.20 (м, 1H), 4.62 (д, J = 10.8 Гц, 2H), 4.40–4.50 (м, 2H)

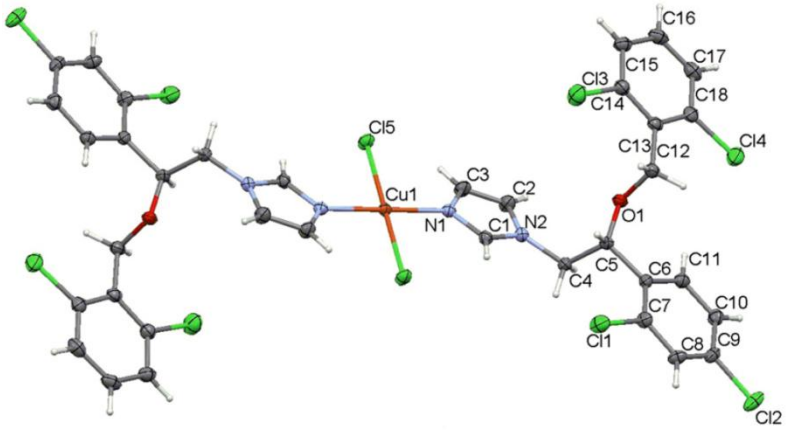
ЯМР ^{13}C (DMSO-d6, ppm): 138.10, 137.79, 135.35, 133.12, 131.88, 131.22, 130.00, 129.41, 128.21, 128.16, 127.13, 125.18, 118.29, 74.31, 71,80, 50,99. Вычислено для $C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_4$ (479,14): C, 45,12; H, 3,16; N, 8,77; Найдено C, 45,40; H, 3,15%.

Синтез комплексов меди(II) и их предварительная характеристика

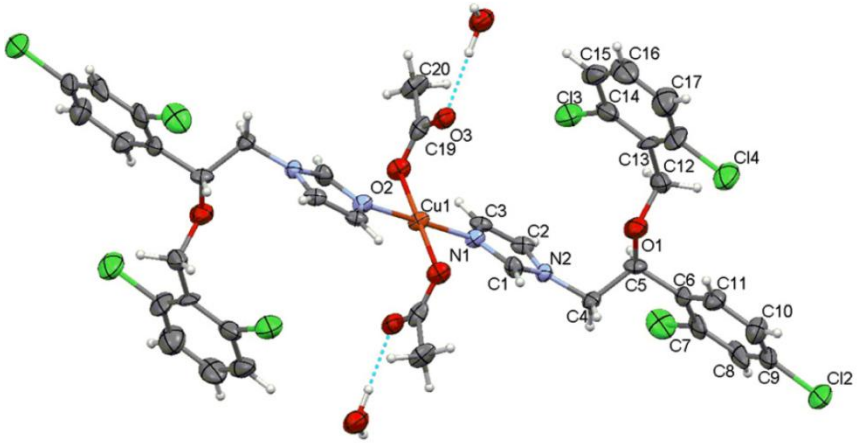
Реакция $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ с нитратом изоконазола **143** в растворе воды:этанола (1:4) при комнатной температуре приводит к образованию кристаллического продукта с формулой $[CuCl_2(L)_2]$ **144** с выходом примерно 52%. Использование $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ или дигидрата фталата меди(II) в реакции с нитратом изоконазола **143** в метаноле приводит соответственно к образованию $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2] \cdot 2H_2O$ **145** и $[Cu(pht)(L)_2]_n$ **146** с выходами около 58% и 81%. Комплексы **144-146** были охарактеризованы методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, термогравиметрического анализа и анализа кристаллической структуры методом рентгеноструктурного анализа для подтверждения однородности полученных твердых веществ (Рис. 2.6). Общий метод получения изоконазола **142** состоит из нескольких стадий. Для получения 1-(2,4-дихлорофенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанола **113** необходимо провести реакции между 1*H*-имидазолом и 2-бромо- или 2-хлоро-1-(2,4-дихлорофенил)этанонами **99** и **111**, с последующим восстановлением 1-(2,4-дихлорофенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанона **140**. Было показано, что ионная жидкость, производное 1*H*-1,2,4-триазола **139b**, может успешно применяться в качестве синтетического эквивалента соли Na^+ (K^+ или $Li^{+)}$ 1,2,4-триазола **132**. При взаимодействии **139b** с 2-бромо-1-(2,4-дихлорофенил)этаноном **99** был получен 1-(2,4-дихлорофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **133d**. Последующие исследования по получению технологически полезных материалов, называемых "специальными ионными жидкостями", в качестве реагентов для "зеленой химической технологии" подтвердило стратегические преимущества использования этих материалов.

Реакция кетонов **99** или **111** с 1 экв. ионной жидкости **139a** при кипячении в MeCN привела к образованию замещенного имидазола **140** с выходами 50% и 70% соответственно. С другой стороны, кетоны **99** и **111** превращались в рацемические галогидрины **112a** и **112b** реакцией с $NaBH_4$ в 2-пропаноле. Добавление 2-хлоро-1-(2,4-дихлорофенил)этанола **112b** или 2-бромо-1-(2,4-дихлорофенил)этанола **112a** в ионную жидкость **139a** приводило к получению **113** с выходами 68% и 40% соответственно.

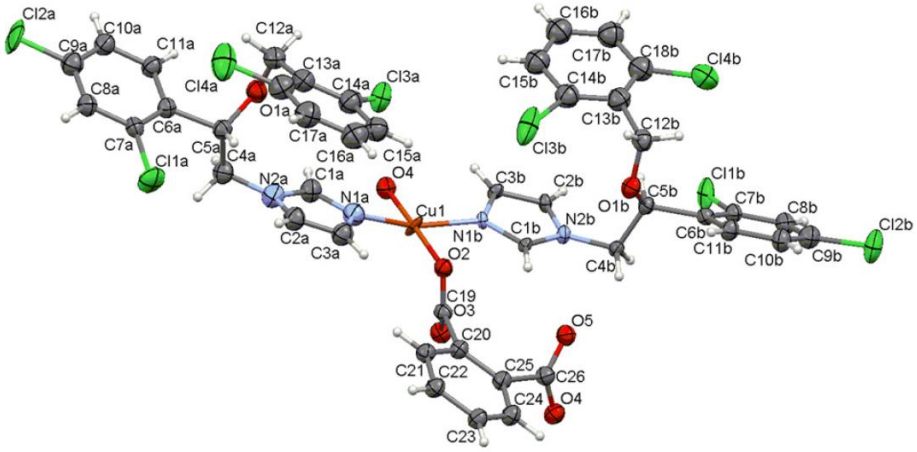
Наконец, 2,6-дихлорбензиловый эфир **142** был получен взаимодействием спирта **113** и 1,3-дихлор-2-(хлорметил)бензола **141** в присутствии 1,25 экв. NaH при кипячении в 1,4-диоксане в течение 1,5 часов с выходом 95%. Изоконазол **142** легко превращается в соответствующую азотнокислую соль **143** при воздействии избытка HNO_3 в ацетоне при комнатной температуре с практически количественным выходом. Наш метод предлагает простой и альтернативный способ для процедуры, разработанной другими [195].



144



145



146

Рис. 2.6. Структуры комплексов $[CuCl_2(L)_2]$ (144), $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\cdot 2H_2O$ (145) и $[Cu(pht)(L)_2]_n$ (146)

2.5. Биологическая активность полученных комплексов 144-146

Биологическую активность комплексных соединений можно объяснить наличием в их составе атомов металлов, которые выступают в качестве комплексообразователей и микроэлементов, таких как кобальт (Co), медь (Cu), железо (Fe), марганец (Mn), цинк (Zn), никель (Ni), молибден (Mo) и др. Олигоэлементы представляют собой вещества, которые находятся в организме в небольших количествах. Они взаимодействуют с белками, ферментами, витаминами или гормонами, выступают в качестве ингибиторов окислительных процессов и активно участвуют в регуляции важных биохимических процессов в живых организмах [196]. Медь является одним из наиболее распространенных элементов в биологических системах [197]. В ферментологии медь, в некоторой степени, схожа с железом, поскольку она участвует в работе ряда оксидаз, оксигеназ и низкомолекулярных белков, переносящих электроны и напоминающих ферредоксины. Кроме того, один класс супероксиддисмутаз содержит медь, а также полифенолоксидазы и тирозиназы. Медь является биоактивным металлом, необходимым для роста микроорганизмов, так как является кофактором для множества ферментов. Известно, что наличие меди способствует усвоению железа и его включению в цитохромы [198]. Исходя из вышеизложенного, исследования биологических свойств синтезированных координационных соединений меди являются очень перспективными с теоретической и практической точек зрения.

Биологическая активность координационных соединений **144-146** в отношении биосинтеза ферментов (*β*-глюкозидаза, ксиланаза и эндоглюканаза) грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10* была протестирована. Для оценки и объяснения биологической активности координационного соединения требуются знания о вкладе иона металла, лиганда и целостной комплексной молекулы, а также синергетическое действие двух и более компонентов, дополнительно к координационным соединениям **144-146.** Поэтому нитрат изоконазола **143** также был подвергнут скринингу. Результаты представлены в Таблицах 2.2 – 2.4.

Результаты исследования показывают, что добавление как свободного изоконазольного лиганда так и координационного соединения **144**, в котором ионы Cu(II) координируются с изоконазольным и Cl группам, в культивированную среду микромицета *Aspergillus niger CNMN FD 10,* вызывать выраженное угнетающее действие на ферментативную активность всех видов гидролазы (*β*-глюкозидаза, эндоглюканаза и ксиланаза) по сравнению к контролю (Рис. 2.7 – 2.9). Тормозящий эффект усиливается с увеличением концентрации **144**. Это может быть связано с наличием атомов хлора в

лиганде, а также в координационной сфере металла в комплексе **144**. Ионы хлора и некоторые его соединения являются одними из сильнейших противомикробных средств.

Таблица 2.2. Влияние концентраций 144–146 и изоконазола нитрата 143 (L) в культивированой культуре на биосинтез *β*-глюкозидазы грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10*

Соединение	Концентрация (мг/мл)	Активность энзимов Ед/мл			
		6 дней	7 дней	8 дней	9 дней
144	1	1.62	1.87	1.30	0.29
	5	0.56	0.92	0.51	0.30
	10	0.36	0.36	0.38	0.28
145	1	**2.28**	2.20	1.58	0.75
	5	**2.21**	2.05	1.71	0.72
	10	0.23	0.15	0.81	0.47
146	1	**2.26**	2.05	1.69	0.20
	5	**2.25**	2.02	1.63	0.56
	10	0.44	0.89	1.42	0.35
143(L)	1	0.22	1.82	1.54	0.06
	5	0.14	0.75	0.54	0.05
	10	0.11	0.61	0.20	0.06
Контроль	0	2.09	**2.25**	1.75	0.72

Максимальное накопление ферментов выделено жирным шрифтом.

Таблица 2.3. Влияние 144–146 и изоконазола нитрата 143 (L) на биосинтез ксиланазы грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10*

Соединение	Концентрация (мг/мл)	Активность энзимов Ед/мл			
		6 дней	7 дней	8 дней	9 дней
144	1	11.42	27.41	22.12	0.29
	5	7.01	23.39	12.87	0.30
	10	5.62	11.78	12.15	0.28
145	1	34.85	**38.00**	21.47	0.75
	5	27.09	35.43	27.99	0.72
	10	18.61	26.76	19.58	0.47
146	1	32.82	**39.09**	21.51	0.20
	5	30.46	31.99	20.16	0.56
	10	10.44	24.44	18.31	0.35
143(L)	1	10.34	15.05	15.77	0.06
	5	5.26	20.67	10.33	0.05
	10	1.63	18.68	8.16	0.06
Контроль	0	22.55	28.29	**38.73**	0.72

Максимальное накопление ферментов выделено жирным шрифтом.

Таблица 2.4. Влияние концентраций 144–146 и изоконазола нитрата 143 (L) в культивированой культуре на биосинтез эндоглюканазы грибковым штаммом *Aspergillus niger CNMN FD 10*

Соединение	Концентрация (мг/мл)	Активность энзимов Ед/мл			
		6 дней	7 дней	8 дней	9 дней
144	1	1.62	1.87	1.30	0.29
	5	0.56	0.92	0.51	0.30
	10	0.36	0.36	0.38	0.28
145	1	**2.28**	2.20	1.58	0.75
	5	**2.21**	2.05	1.71	0.72
	10	0.23	0.15	0.81	0.47
146	1	**2.26**	2.05	1.69	0.20
	5	**2.25**	2.02	1.63	0.56
	10	0.44	0.89	1.42	0.35
143(L)	1	0.22	1.82	1.54	0.06
	5	0.14	0.75	0.54	0.05
	10	0.11	0.61	0.20	0.06
Контроль	0	2.09	**2.25**	1.75	0.72

Максимальное накопление ферментов выделено жирным шрифтом.

В случае добавления координационных соединений **145** и **146,** где координированные к металлу ионы хлора заменены на карбоксильные группы, с концентрацией 1,0 мг/л в питательную среду *Aspergillus niger CNMN FD 10* так же отмечен положительный эффект. Максимальное накопление ферментов выявляли на 24–48 ч раньше и значительно больше, чем в контроле. Следовательно, максимальное накопление *β*-глюкозидаз в контроле составило 2,35 ед/сут. мл на 7-й день культивирования и 2,36 ЕД/мл **145**, и 2,38 ЕД/мл. мл **146** на 6-й день культивирования (Рис. 2.7). Максимальный биосинтез ксиланаз в контроле (38,73 ед/мл) был наблюдается на 8-й день культивирования, а на оптимизированных средах–39,09 ЕД/мл **145** и 38,00 ЕД/мл **146** на 7-й день культивирования, что на 24 ч. раньше (Рис. 2.8). Максимальное накопление эндоглюконазы в контроле–5,4 ЕД/мл (на 8-й день культивирования), но на оптимизированных средах–5,42 ЕД/мл **145** и 5,36 ЕД/мл. **146** на 6-й день культивирования, сокращение биологического цикла к 48 ч (Рис. 2.9). Однако увеличение концентрации координационных соединений до 10,0 мг/л вызывает значительное снижение ферментативной активности всех изученных ферментативных комплексов. Возможно, это явление вызвано токсичностью тестируемых соединений **144-146**. Результаты коррелируют с литературными данными и показывают, что токсичность зависит от концентрации вещества. Для металлов характерна очень узкая граница между концентрациями, необходимых для жизнедеятельности организмов и их токсичностью

[199]. Таким образом, результаты данного исследования показали, что координационные соединения Cu(II) **145** и **146** в оптимальной концентрации (1,0 мг/л) способствуют ускорению биосинтеза *β*-глюкозидазы, ксиланазы и эндоглюканазы из микромицетов *Aspergillus niger CNMN FD 10* на протяжении 24-48 часов. Это экономически выгодно, поскольку значительно снижает энергозатраты на промышленное производство указанных ферментов, сокращает технологические циклы и имеет значение для биотехнологии. Такой подход предлагает несколько экономических преимуществ, включая увеличение количества продукта в единицу времени и снижение потребления энергии, что способствует повышению технологической рентабельности и снижению себестоимости конечного продукта.

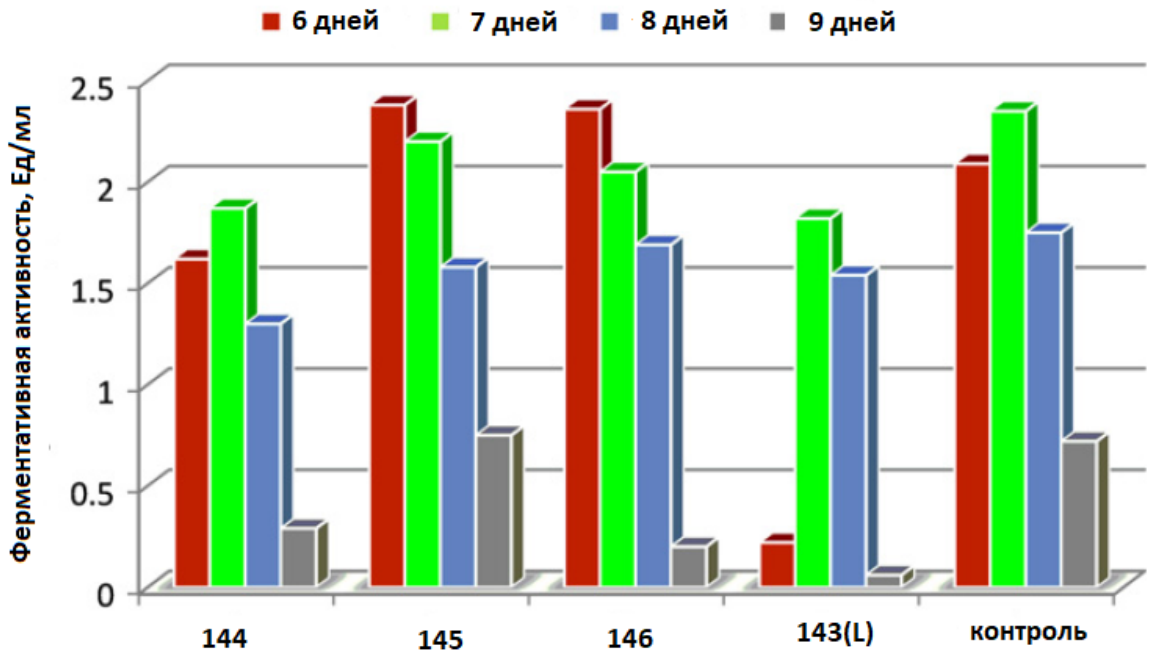


Рис. 2.7. Активность *β*-глюкозидазы, полученная при концентрации соединений 1,0 мг/л в питательной среде на 6, 7, 8 и 9 сутки культивирования

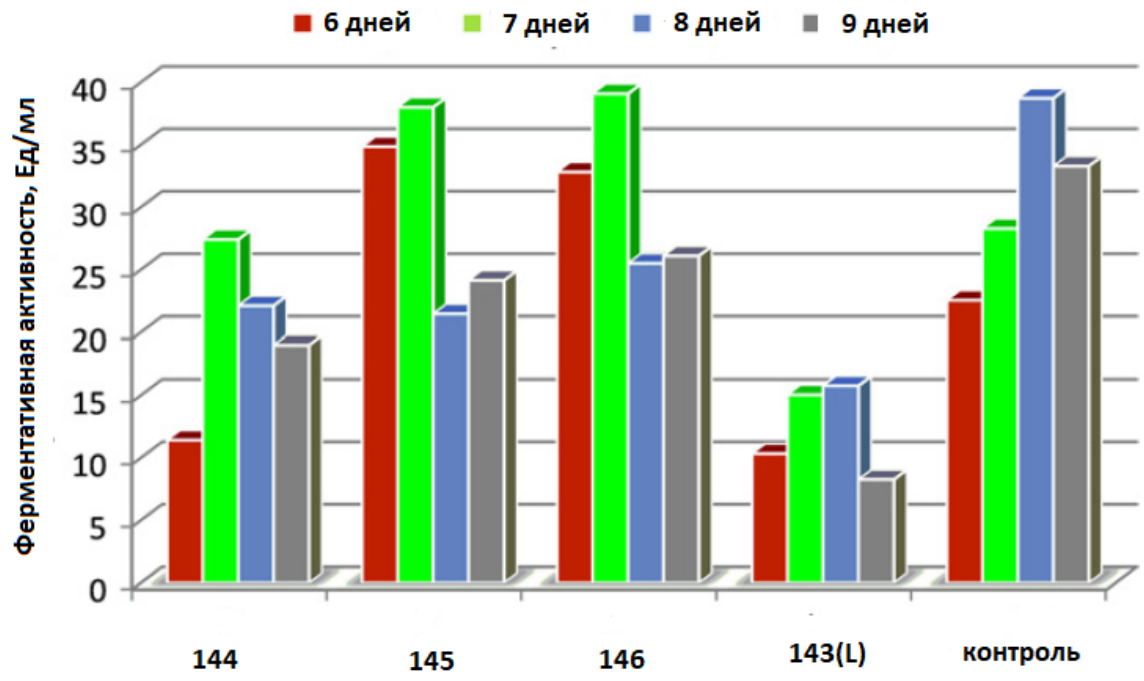


Рис. 2.8. Активность *β* -ксиланазы, полученныя при концентрации соединений 1,0 мг/л в питательной среде на 6, 7, 8 и 9 сутки культивирования

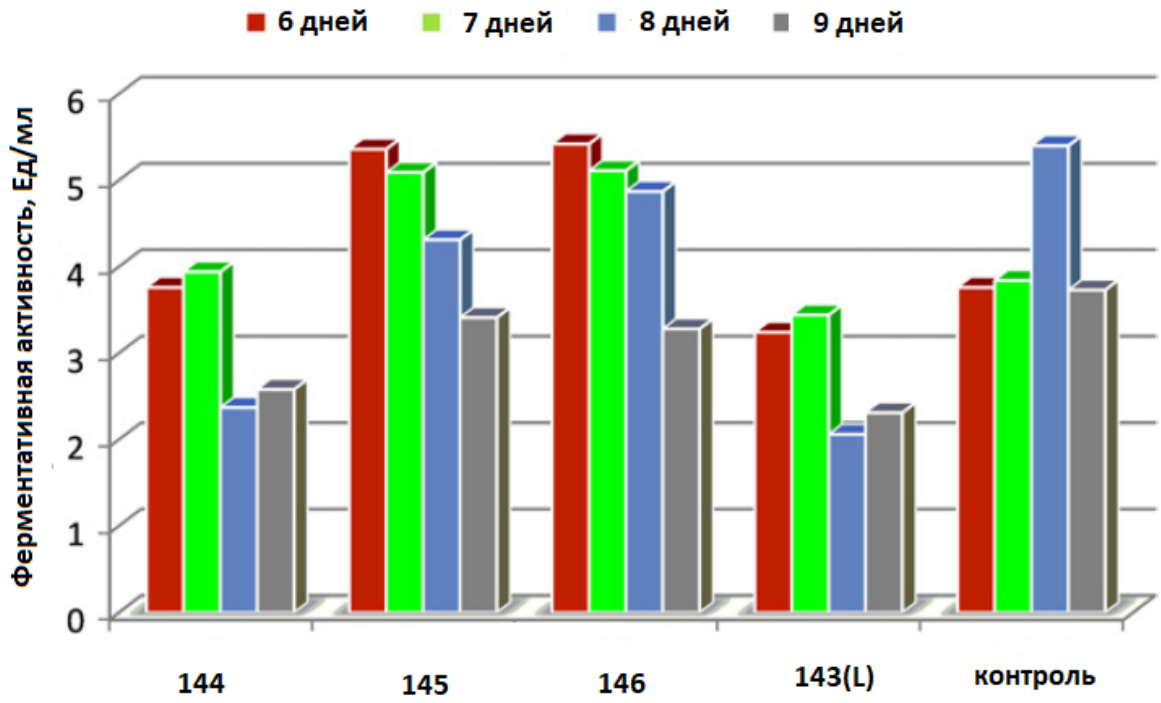


Рис. 2.9. Активность *β*-эндоглюканазы, полученная при концентрации соединений 1,0 мг/л в питательной среде на 6, 7, 8 и 9 сутки культивирования

Следует отметить, что ферменты играют важную роль в качестве биокатализаторов в органическом синтезе, проявляя большую специфичность по сравнению с традиционными органическими реакциями. Они широко используются в химической промышленности для синтеза определенных химических веществ, полимеров, разработки фармацевтических ингредиентов и новых терапевтических средств [200]. Кроме того, ферменты применяются в разработке экологически адаптированных бытовых и промышленных моющих средств, в текстильной промышленности, нефтегазовой отрасли, производстве биополимеров и топливного этанола, обработке бумаги и в пищевой промышленности [201].

Был разработан метод синтеза координационых соединений Cu(II) с противогрибковым препаратом нитратом изоконазола **143**(L), и получено два моноядерных комплекса $[CuCl_2(L)_2]$ (**144)** и $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\cdot 2H_2O$ (**145)** и один одномерно-координированный полимер $[Cu(pht)(L)_2]_n$ (**146)**. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов показал, что во всех комплексах изоконазол координируется с Cu(II) атомом N-имидазольного фрагмента. Формация бесконечной зигзагообразной цепи через мостиковый фталатный лиганд наблюдалось в **146**. Исследование биосинтетической способности микромицетов *Aspergillus niger CNMN FD 10* в присутствии приготовленных координационных соединений **144-146**, также как и противогрибкового препарата нитрата изоконазола **143** показало, что комплексы **145** и **146** ускоряют биосинтез ферментов (*β*-глюкозидазы, ксиланазы и эндоглюканазы) и их регулирующее и биостимулирующее действие на биосинтез ферментов можно исследовать. Комплекс **144** и нитрат изоконазола **143** проявляли выраженный ингибирующий эффект на ферментативную активность. Мощная биологическая активность этого семейства соединений Cu-изоконазол подчеркивают необходимость улучшения их свойств, растворимость и для дополнительных исследований включая взаимодействие с другими биологически значимыми структурами. Проводится синтез других комплексов металлов с изоконазолом и исследуется их биологическая активность.

Выше изложенный материал опубликован в работах [202-218].

2.6. Выводы по Главе 2

1. Был разработан синтез 2,4-дихлорацетофенона исходя из смеси полихлоридов бензола с использованием безводного хлорида алюминия с выходом 80%.
2. Впервые исходя из доступных ароматических метилкетонов разработаны и оптимизированы методы получения арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и их

четвертичных аммонийных солей. Показано влияние заместителей в ароматическом ядре на выход конечного продукта.

3. Был разработан и оптимизирован метод синтеза нитрата изоконазола с использованием ионных жидкостей в условиях «Green Chemistry».
4. Впервые были получены два моноядерных комплекса $[CuCl_2(L)_2]$, $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\cdot 2H_2O$ и один одномерно-координированный полимер $[Cu(pht)(L)_2]_n$ и была исследована их биологическая акитвность.

3. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА И 2*H*-ХРОМЕНОЛА И ОЦЕНКА *IN SILICO* И *IN VITRO* ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Факторы, стимулирующие практический интерес к исследованию химических соединений, содержащих фрагмент 1,2,4-триазола, обусловлены его уникальными свойствами. Данная молекулярная структура представляет собой компактное и устойчивое гетероциклическое соединение, в котором атомы азота способны выступать как доноры водородных связей, а также как акцепторы активных центров рецепторов в биологических системах. Это объясняется разнообразием слабых взаимодействий, включая водородные связи, гидрофобные эффекты и координационные связи. Кроме того, структурный фрагмент 1,2,4-триазола демонстрирует высокую стабильность, как к химическим воздействиям, так и к метаболическому разложению. Это позволяет рассматривать его как надежную основу для разработки химических соединений с улучшенными свойствами. Важным аспектом является также способность данного структурного фрагмента повышать растворимость лигандов, что влияет на их биологическую активность. Следует подчеркнуть, что наличие фрагмента 1,2,4-триазола в молекуле может значительно оптимизировать фармакокинетические параметры препарата. Это охватывает процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения, благодаря полярной природе данного фрагмента. Эти изменения могут сказываться также на фармакодинамических характеристиках препарата, дополнительно обогащая его профиль активности.

3.1. Синтез производных винил-1,2,4-триазолов

В свете вышеперечисленных свойств, исследования химических соединений, включающих в своей структуре фрагмент 1,2,4-триазола, представляют интерес для научного сообщества и обещают важные приложения в различных областях, связанных с медициной, биологией и химией.

Устойчивость к антибиотикам, а также появление новых вирусных инфекций [219] становится серьезной угрозой для здоровья населения, и существует острая необходимость в поиске новых и улучшенных противомикробных, противовирусных и противогрибковых препаратов [220]. Соединения, содержащие в своей структуре 1,2,4-триазольное кольцо, характеризуются разнонаправленной биологической активностью и входят в состав многочисленных биологически активных молекул обладающим широким

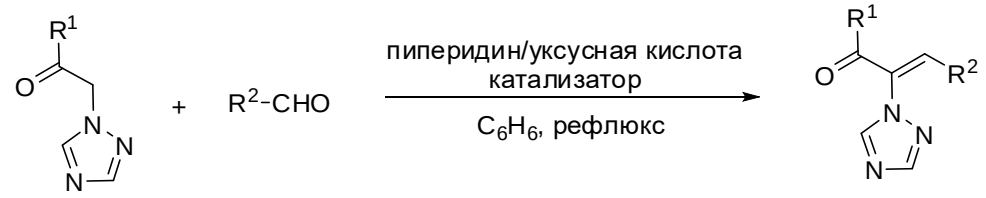
спектром действия, таким как антибактериальная [221-223], обезболивающая [224], противогрибковая [225], противовоспалительная [226, 227]. противоопухолевая [228-234], антипролиферативная [235-238], противовирусная [239] и противотуберкулезная активность [240, 241].

На основе представленных данных был осуществлен синтез новой группы производных 1,2,4-триазола (Рис. 3.1). Эти винил-1,2,4-триазолы были получены путем конденсации триазолилкетонов с ароматическими альдегидами. Была исследована их противогрибковая и антибактериальная активность.

Винилтриазолы **149 a–g** были синтезированы реакцией соответствующих триазолилкетонов с бензальдегидами в бензоле в присутствии уксусной кислоты и пиперидина (1:1) в качестве катализатора. Выход продуктов варьировал от 42% для **149f** до 93% для **149b**. Важно подчеркнуть, что в указанных условиях все соединения были получены с высокой степенью стереоселективности, как подтверждено экспериментальными данными, полученными при использовании NOESY. Эти данные показывают, что виниловые протоны не взаимодействуют с протонами 1,2,4-триазола, что позволяет заключить, что полученные соединения соответствуют Z-изомеру.

Для изучения стереоселективности реакции, влияния заместителей в ароматических кольцах и выход винилтриазолов были использованы различные триазолилкетоны и салициловые альдегиды.

3.2. Методы синтеза и исследования производных винил-1,2,4- триазола



133a $R^1=C_6H_5$
147 R^1=4-Ph-C_6H_4
82 R^1=4-Cl-C_6H_4
148 R^1=2-naphtyl
133d R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3

149a $R^1=C_6H_5$, R^2=3-OH-C_6H_4 78%
149b R^1=4-Ph-C_6H_4, R^2=4-NMe_2-C_6H_4 93%
149c R^1=4-Cl-C_6H_4, R^2=2-OH,5-NO_2-C_6H_3 76%
149d R^1=2-naphtyl, R^2=4-NMe_2-C_6H_4 80%
149e R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, $R^2=C_6H_5$ 82%
149f R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=4-NO_2-C_6H_4 42%
149g R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=3,5-(^{t}Bu)$_2$-4-OH-C_6H_2 82%

Рис.3.1. Схема синтеза винилтриазолов 149a-g

Общая методика получения винилтриазолов 149a-g.

В одногорлую колбу, снабженную насадкой Дина-Старка с обратным холодильником помещают 1,87 г (10 ммоль) 1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **133a**, 1,34 г (11 ммоль) 3-гидроксибензальдегида, катализатор (1 мольный % смесь 1:1 уксусной кислоты и пиперидина) и 50 мл бензола. Смесь кипятили в течении 10 часов. ТСХ контроль за ходом реакции. По окончании реакции, реакционную массу промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, после отгонки растворителя, полученный продукт кристаллизовали из этанола. Выход 2,26 г (78.3%). При необходимости полученный продукт кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Спектральные характеристики полученных соединений 149a-g

(Z)-3-(3-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149a).** Выход 78%, белые кристаллы (этанол), т.пл. 190°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3129, 3061, 3027, 1649, 1594, 1450, 1429, 1323, 1278, 1250, 1130, 1072, 866, 844, 788, 728, 697, 661.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 9.87(1H, s), 8.66(1H, s), 8.26(1H, s), 7.76(2H,dm, J=7.5 Hz), 7.67(1H,tm, J=7.5Hz), 7.60(1H,s), 7.55(2H,tm, J=8 Hz), 7.13(1H, t, J=8.1Hz), 6.82(1H, ddd, J=8, 2.5, 0.7 Hz) , 6.4 (1H, dm, J=7.5 Hz), 6.31(1H, t, J=2 Hz).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 191.6, 157.8, 152.9, 146.5, 142.6, 136.8, 133.5, 132.8, 132.2, 130.5, 129.5, 129.3, 121.8, 119.0, 116.8. Найдено C 70.17, H 4.54%, вычислено для $C_{17}H_{13}N_3O_2$: C 70.09, H 4.50%.

(Z)-1-(дифенил-4-ил)-3-(4-(диметиламино)фенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149b).** Выход 93%, желтые кристаллы (ацетон), т.пл. 183-185°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3110, 3096, 2906, 12643, 1603, 1560, 1523, 1501, 1379, 1333, 1296, 1187, 1170, 1130, 1065, 999, 813, 743, 680.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.71(1H, s), 8.33(1H, s), 7.85(2H,dm, J=8.3 Hz), 7.82-7.76(4H, m) 7.70 (1H, s), 7.53(2H,tm, J=7.4 Hz), 7.44(1H, tm, J=7.5 Hz), 6.70 (2H, d, J=9 Hz), 6.61(2H, d, J=9 Hz), 2.97 (6H,s).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 190.7, 153.0, 152.9, 146.5, 144.3, 143.9, 139.4, 136.9, 133.4, 130.0, 129.6, 128.8, 127.6, 127.4, 127.2, 118.2, 112.1, 40.0. Найдено C 76.18, H 5.68%, вычислено для $C_{25}H_{22}N_4O$: C 76.12, H 5.62%.

(Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149c).** Выход 76%, желтоватые кристаллы (этанол), т.пл. 217-218°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3631, 3058, 2536, 1659, 1583, 1509, 1440, 1402, 1339, 1270, 1213, 1129, 1091, 857, 828, 745, 667.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 9.39(1H, br, s), 8.73(1H, s), 8.27(1H, s), 8.12(1H,dd, J=9, 2.8 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H,s), 7.62(2H, d, J=8.5 Hz), 7.26(1H,d,J=2.8 Hz), 7.03(1H, d, J=9 Hz).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 190.0, 163.3, 153.0, 146.6, 139.7, 138.5, 135.5,134.7, 133.4, 131.6, 129.4, 128.4, 125.7, 119.2, 117.0. Найдено C 55.15, H 3.04%, вычислено для $C_{17}H_{11}ClN_4O_4$: C 55.07, H 2.99%.

(Z)-3-(4-(Диметиламино)фенил)-1-(нафталин-2-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149d).** Выход 80%, желтые кристаллы, т.пл. 173-175°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3121, 3096, 2908, 1648, 1614, 1550, 1523, 1501, 1426, 1381, 1329, 1287, 1189, 1164, 1125, 1063, 1002, 812, 776, 760, 699, 681.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.73(1H, s), 8.36(1H, br, s), 8.34(1H,s), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 8.07(1H, d, J=8.6 Hz), 8.04(1H, d, J=8 Hz), 7.77(1H, dd, J=8.5, 1.5 Hz), 7.74(1H, s), 7.68(1H, ddd, J=8.2, 6.7, 1.5, Hz), 7.63(1H, ddd, J=8.0, 6.8, 1.3, Hz), 6.70(2H, d, J=9.2), 6.61(2H, d, J=9.2), 2.20(6H, s).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 191.2, 153.0, 152.9, 146.6, 144.7, 135.4, 134.9, 133.5, 132.5, 130.1, 129.7, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127.5, 125.6, 118.3, 112.1, 40.0. Найдено , C 76.18, H 5.68%, вычислено для $C_{23}H_{20}N_4O$: C 76.12 , H 5.62%.

(Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149e).** Выход 82%, кристаллы кремового цвета (этанол), т.пл. 114-115°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3142, 3092, 1664, 1629, 1583, 1500, 1447, 1419, 1369, 1269, 1239, 1196, 1141, 1094, 1003, 902, 871, 838, 771, 699, 671;

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.71(1H, s), 8.31(1H, s), 7.77(1H, d, J=1.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.66(1H,d, J=8.3 Hz), 7.58(1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.43(1H,tm, J=7.5 Hz), 7.32(2H, tm, J=7.7 Hz), 6.90(2H, d, J=7.3Hz).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz) 190.2, 153.1, 146.5, 145.2, 136.6, 135.6, 132.8, 132.7, 131.7, 131.2, 131.1, 131.0, 130.2, 129.5, 128.2. Найдено C 59.37, H 3.24%, вычислено для $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O$: C 59.32, H 3.22%.

***(Z)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он* (149f).** Выход 42%, кристаллы кремового цвета (изопропанол), т.пл. 127-128°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3063.8, 1678.5, 1638.4, 1584.7, 1523.1, 1506.6, 1342, 1305.1, 1268.4, 1242.2, 1134.9, 1087.7, 994.5, 835.9, 780.3, 687.8, 668.6.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.72(1H, s), 8.27(1H, s), 8.13(1H, d,d, J=8.9, 1.9, Hz), 7.82 (1H, s), 7.78(1H, td, J=3.9, 1.6 Hz), 7.71(2H, d, J=8.3Hz),7.59(1H, dt, J=8.3, 1.9 Hz)7.21(2H, d, J=8.9 Hz).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 189.9, 153.2, 148.7, 146.7, 141.7, 137.9, 137.0, 135.1, 135.0, 132.0, 131.7, 131.5, 130.3, 128.2, 124.2. Найдено C 52.46, H 2.59%, вычислено для $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3$, C 52.52, H 2.64%.

***(Z)-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ан-1-он* (149g).** Выход 82%, кристаллы кремового цвета (изопропанол), т.пл. 225°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3064, 1679, 1638, 1585, 1523, 1507, 1342, 1305, 1268, 1242, 1135, 1088, 995, 836, 781, 688, 669.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.72 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, d,d, J=8.9, 1.9, Hz), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, td, J=3.9, 1.6 Hz), 7.71(2H, d, J=8.3Hz), 7.59 (1H, dt, J=8.3, 1.9 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.9 Hz).

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 189.9, 153.2, 148.7, 146.7, 141.7, 137.9, 137.0, 135.1, 135.0, 132.0, 131.7, 131.5, 130.3, 128.2, 124.2. Найдено C 63.56, H 5.76%, вычислено для $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$: C 63.64, H 5.79%.

При кипячении 1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **133a** с салициловым альдегидом **152c** в бензоле с использованием в качестве катализатора смеси пиперидина и уксусной кислоты 1:1 с азеотропной отгонкой образующейся воды образуется 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-3-она **149h** с выходом 60% (Рис 3.2). ИК (ν/cm^{-1}): присутствуют интенсивные полосы, характерные для винильной (1643 см$^{-1}$), C=N (1508 см$^{-1}$), и гидроксильной группы (1259 см$^{-1}$).

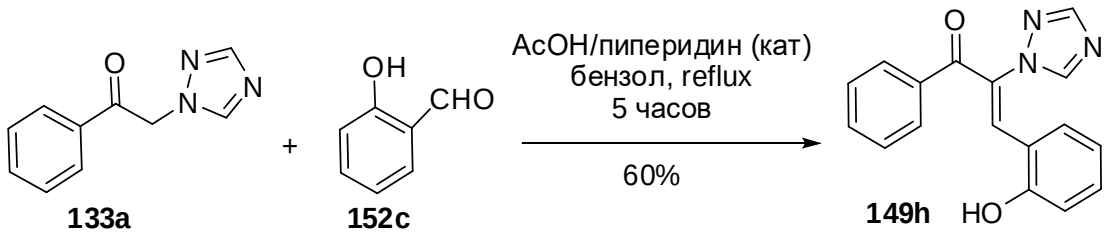


Рис. 3.2. Синтез (*Z*)-3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ял)проп-2-ен-3-она 149h

Спектр ^{1}H ЯМР содержит два синглета при δ_H 8.25 м.д., δ_H 8.64 м.д., протонов триазольного цикла и винильного протона при δ_H 7.91 м.д. и семь ароматических протонов. В спектре ^{13}C ЯМР видны сигналы карбонила при δ_C 191.99 м.д., четвертичного углерода при гидроксиле- δ_C 157.84 м.д., триазольные при δ_C 152.60 м.д., δ_C 146.0 м.д., винильного при δ_C 120.03 м.д. и ароматических: четвертичного при δ_C 138.08 м.д., и трех С-Н при δ_C 137.07 м.д., и δ_C 129.38 м.д., δ_C 129.33 м.д., четырех сигналов второго фенильного радикала при δ_C 133.32 м.д., δ_C 131.45 м.д., δ_C 128.76 м.д., δ_C 118.39 м.д., сигналы не дублируются, что говорит о том, что продукт реакции представляет собой единственный (*Z*)-изомер **149h**.

При использовании 5-нитросалицилового альдегида **152d** в реакции конденсации с 1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этаноном **133a** выход продукта (*Z*)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она **149i** составил 92% в аналогичных условиях в течение 7 часов (Рис. 3.3.).

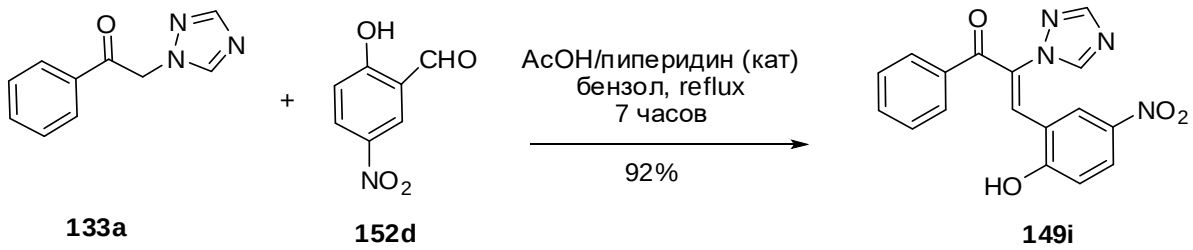


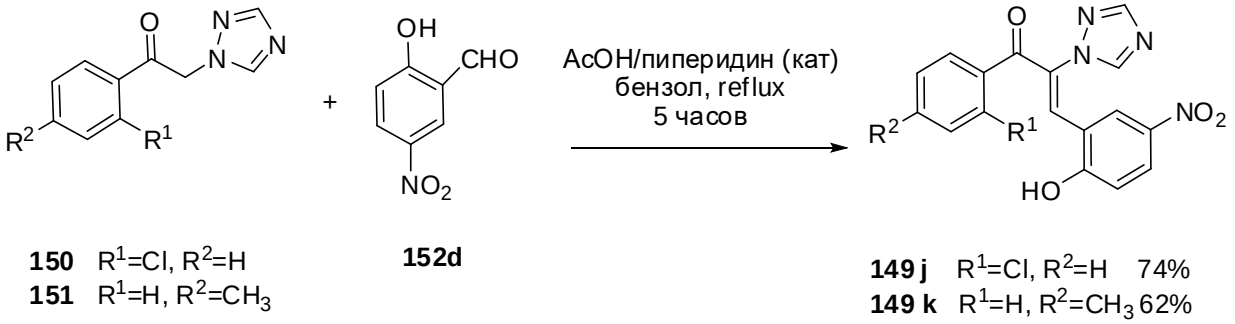
Рис. 3.3. (*Z*)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она (149i)

ИК (ν/см$^{-1}$): соединения **149i** присутствуют полосы характерные для кето-, нитро-, ν(C-C) при 1645 см$^{-1}$, ν_c(C-N) при 1512 см$^{-1}$ и ν_{ac}(C-N) триазольного цикла при 1341 см$^{-1}$,

1295 см$^{-1}$ гидроксильной группы. Спектр ^{1}H ЯМР содержит два синглета триазольного цикла при δ_H 8.78 м.д., δ_H 8.29 м.д., винильный протон при δ_H 7.76 м.д. три сигнала фенильного радикала δ_H 7.83 м.д., δ_H.7.70 м.д., δ_H 7.58 м.д. и три сигнала второго замещенного фенильного радикала при δ_H 8.14 м.д., δ_H 7.31 м.д., δ_H 7.05 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР присутствуют характерные для данной структуры сигналы атомов углерода в слабом поле: карбонила при δ_C 191.90 м.д., двух триазольных сигнала при δ_C 153.04 м.д., δ_C 146.58 м.д., четвертичного при гидроксиле при δ_C 163.36 м.д., четвертичного при нитрогруппе δ_C 139.71 м.д., винильный группы при δ_C 125.66 м.д., 129.69 м.д. и восемь ароматических сигналов. Четвертичный углерод винильной группы накладывается на сигнал фенильного радикала при δ_C 129.69 м.д. Приведенные данные соответствуют структуре **149i**.

Затем мы исследовали влияние природы заместителя в ароматическом кольце арилзамещенных триазолилметилкетонов на выход винилтриазола в реакции конденсации с 5-нитросалициловымадегидом.

В продолжение исследований, в реакцию Кнёвенагеля были вовлечены 1-(2-хлорофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **150** и 1-п-толил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **151** с 5-нитросалициловым альдегидом **152d** согласно схемы (Рис 3.4.).



150 R^1=Cl, R^2=H
151 R^1=H, R^2=CH_3

152d

149 j R^1=Cl, R^2=H 74%
149 k R^1=H, R^2=CH_3 62%

Рис. 3.4. Синтез 2-хлорфенил, 4-хлорфенил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов 159c, 149j и (*Z*)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-п-толил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она 149k

Строение полученных соединений **149j** и **149k,** были подтверждены спектральными данными.

2-хлорфенил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149j).** Выход 74%. ИК (ν/$см^{-1}$): полосы кетогруппы при 1609 $см^{-1}$, триазольного цикла при 1514 $см^{-1}$ и 1342 $см^{-1}$, нитро-группы 758 $см^{-1}$.

^{1}H ЯМР, δ_H 11.85 м.д. (уширенный) гидроксила, триазольных при δ_H 8.8 м.д., δ_H 8.33 м.д. (триазол), винильный протон δ_H 7.73 м.д. и ароматический синглет дизамещенного фенильного радикала при 7.19 м.д., однопротонные сигналы ароматических протонов: триплетные δ_H 7.55 м.д., δ_H 7.62 м.д. и дублетные в области δ_H 7.66 м.д., δ_H 7.69 м.д., δ_H 7.7 м.д., δ_H 8.16 м.д.

^{13}C ЯМР кето-группа (δ_C 190.5м.д.), фенольной группы (δ_C 163.3м.д.) и 1,2,4-триазола (δ_C 145.6м.д., δ_C 153.2м.д.,).

(Z)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-1-п-толил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он **(149k).** Выход 62%. ИК (ν/$см^{-1}$): максимумы карбонильной группы при 1604 $см^{-1}$, триазольного цикла при 1511 $см^{-1}$ и 1335 $см^{-1}$, гидроксила при 1186 $см^{-1}$, нитрогруппы 751 $см^{-1}$.

В спектре ^{1}H ЯМР гидроксил при δ_H 12.0 м.д., триазольных при δ_H 8.76 м.д., δ_H 8.28 м.д., ароматическими сигналами 4-хлор-замещенного фенила: двухпротонные двухпротонными дублетами при δ_H 7.74 м.д., δ_H 7.39 м.д., тремя сигнала при δ_H 8.15 м.д., δ_H 7.31 м.д. и δ_H 7.31 м.д. в области сильного поля при δ_H 2.41 м.д. трехпротонный синглетный сигнал метильной группы.

^{13}C ЯМР имеется сигнал при δ_C 21.7 м.д., подтверждающий наличие метильной группы, характерные сигналы карбонильного углерода при δ_C 190.6 м.д., триазольных при δ_C 153.0 м.д. и δ_C 146.6 м.д.

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что при замене водорода в исходном триазолилкетоне на 4-хлор **149c,** 2-хлор **149j** и 4-метил **149k** выход конечных винилтриазолов снижается с 74% до 62%. В сравнении с **133a,** выход **149i** равен 92%. Это указывает на то, что замещение атомов водорода в исходных триазолилкетонах другими функциональными группами приводит к снижению выхода желаемого винилтриазола.

При проведении реакции 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **133d** с 5-нитросалициловым альдегидом **152d** наряду с линейным продуктом **149f** был получен циклический продукт 2-(2,4-дихлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **153h** (Рис. 3.5).

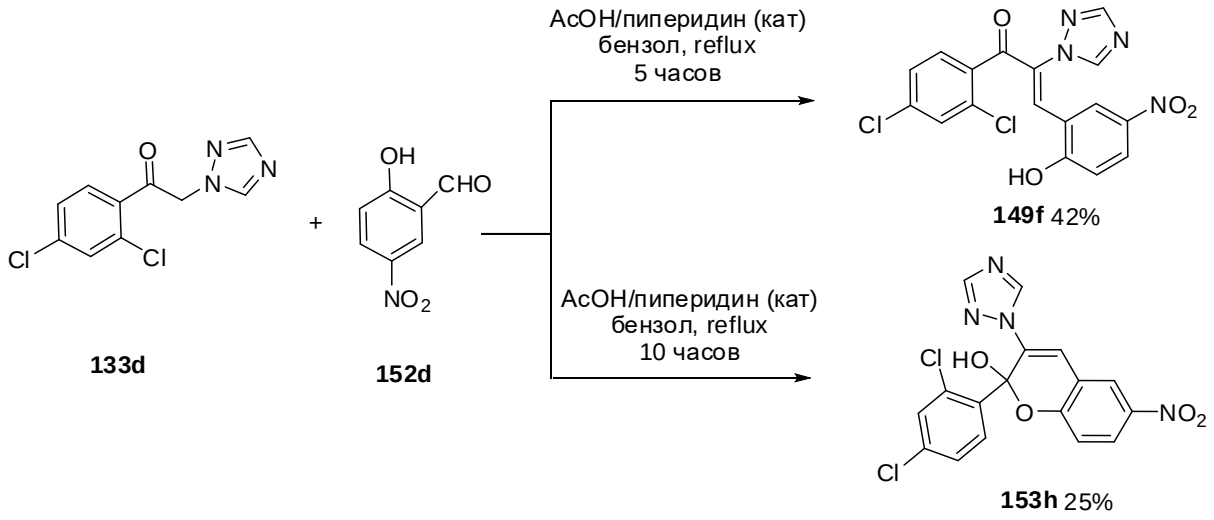


Рис.3.5. Синтез (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1–она 149f и 2-(2,4-дихлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола 153h

Структура 2-(2,4-дихлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153h** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рис.3.6).

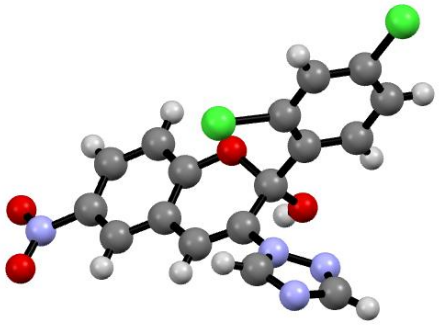


Рис.3.6. Кристаллическая структура соединения 153h

3.3. Токсичность и оценка биологической активности, полученных соединений 149 a-g

При разработке новых лекарств играет важную роль оценка токсичности химических соединений. Для выявления токсичности проводятся испытания на животных in vivo или на клетках in vitro, что является затратным и времязатратным процессом. Для преодоления этих трудностей было разработано множество методов предсказания токсичности *in silico*. Этот метод предоставляет более быстрый и экономически эффективный способ оценки токсичности по сравнению с традиционными тестами in vivo на животных и in vitro на клеточных культурах.

Кроме того, использование методов *in silico* способствует сокращению числа животных, задействованных в экспериментах. Существует несколько онлайн-программ, которые используют модели in silico для прогнозирования токсичности и других параметров, таких как средняя смертельная доза, канцерогенность, мутагенность и так далее. В данном исследовании была применена программа PROTOX [242, 243].

Программа PROTOX прогнозирует среднюю смертельную дозу (LD_{50}) у грызунов. По программе (GHS), или "Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals" (Глобальная система гармонизации классификации и маркировки химических веществ) [244], все химические соединения можно разделить на шесть категорий, в зависимости от токсичности соединений и значения LD_{50}. Система гармонизации классификации и маркировки химических веществ является международной системой, разработанной для стандартизации и унификации классификации и маркировки химических веществ и смесей. Она была разработана Организацией Объединенных Наций (ООН) с целью улучшения безопасности при обращении с химическими продуктами на мировом уровне.

GHS включает в себя определенные критерии и категории для классификации опасных свойств химических веществ и смесей, а также стандартные элементы маркировки, такие как пиктограммы, сигнальные слова, фразы предостережения и другие характеристики, которые должны быть использованы на этикетках и в сопроводительных документах. Целью GHS является предоставление понятной информации о безопасности химических продуктов, что помогает защищать здоровье и безопасность работников, потребителей и окружающей среды. GHS была внедрена многими странами и регионами во всем мире, и она служит основой для разработки и улучшения национальных и региональных систем классификации и маркировки химических веществ. Это важный инструмент для обеспечения безопасности в области химической промышленности и использования химических продуктов.

Токсичность химических соединений по категориям:

Категория I: $LD_{50} \leq 5$ мг/кг.

Категория II: $5 < LD_{50} \leq 50$ мг/кг.

Категория III: $50 < LD_{50} \leq 300$ мг/кг.

Категория IV: $300 < LD_{50} \leq 2000$ мг/кг.

Категория V: $2000 < LD_{50} \leq 5000$ мг/кг.

Категория VI: $LD_{50} > 5000$ мг/кг

Все протестированные соединения относились к IV категории. Следует отметить, что точность прогнозирования возрастает. по мере роста доверительных значений. В частности, надежные оценки считаются более 0,025. В Таблице 3.1.приведен оценочный прогноз токсичности, определенный с помощью программы Protox.

Таблица 3.1. Оценочный прогноз токсичности, определенный с помощью программы Protox

1	**2**	**3**	**Гепатотоксичность**	**Канцерогенность**	**Иммунотоксичность**	**Мутагенность**	**Цитотоксичность**
149a	1790	4	Неактивный 0.60	Неактивный 0.50	Неактивный 0.67	Неактивный 0.59	Неактивный 0.70
149b	1790	4	Неактивный 0.54	Неактивный 0.52	Неактивный 0.82	Неактивный 0.53	Неактивный 0.72
149c	1790	4	Неактивный 0.54	Неактивный 0.57	Неактивный 0.89	Неактивный 0.57	Неактивный 0.70
149d	474	4	Неактивный 0.63	Неактивный 0.52	Неактивный 0.61	Неактивный 0.53	Неактивный 0.70
149e	1790	4	Неактивный 0.50	Неактивный 0.63	Неактивный 0.87	Неактивный 0.65	Неактивный 0.78
149f	1790	4	Неактивный 0.54	Неактивный 0.52	Неактивный 0.81	Неактивный 0.53	Неактивный 0.72
149g	1790	4	Неактивный 0.60	Неактивный 0.62	Неактивный 0.61	Неактивный 0.66	Неактивный 0.63

1. Шифр соединения; 2. Предсказанная $ЛД_{50}$ мг/кг; 3. Предсказанный класс токсичности

Все протестированные соединения проявили хорошую антимикробную активность с значениями МИК и МБК, варьирующимися от 0.0002 до 0.0069 мМ. Антимикробная активность может быть представлена следующим образом: **149f > 149g > 149c > 149a > 149e > 149b > 149d**. Соединение **149f** оказалось наиболее активным среди всех протестированных, с МИК в диапазоне от 0.0006 до 0.0013 мМ и МБК 0,0013 мМ, за которым следуют соединения **149g** и **149c**. Соединение **149d** показало наименьшую антимикробную активность с МИК и МБК соответственно 0.0027-0.0054 мМ. Следует отметить, что чувствительность бактериальных штаммов к протестированным соединениям в целом различалась. Таким образом, антимикробная активность соединений против *B.subtilis* может быть представлена следующим образом: **149f > 149g > 149c > 149b > 149e > 149d > 149a**, в то время как против *P. fluorescens* как: **149f > 149a > 149c > 149b > 149d > 149e > 149g**. Чувствительность к видам Erwinia (*Erwinia amylovora, Erwinia carotovora*) к синтезированным соединениям оказалась различной по сравнению с *B.subtilis и P.fluorescens* и выглядит следующим образом: **149g > 149b > 149a > 149c > 149e = 149f > 149d и 149a > 149c = 149d > 149e = 149f > 149b > 149g**, в то время как *Xanthomonas campestris* проявила разную реакцию на протестированные соединения: **149c**

> 149a > 149e = 149f > 149d > 149b > 149g. Самой чувствительной бактерией оказалась *Xanthomonas campestris*, а наиболее устойчивой - *Erwinia amylovora*. Соединения **149f** и **149g**, проявили очень хорошую активность против *B.subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora* и *Xanthomonas campestris* с МИК и МБК от 0.0008 до 0.0017 мМ. Соединение **149f** также проявило активность против *Erwinia carotovora* (МИК и МБК составили 0.0013 μM. Соединение **149g** было практически равноценным ампициллину против *Pseudomonas fluorescens*. Следует отметить, что в целом соединения были более активны против грамотрицательных бактерий (Таблица 3.2).

Противогрибковая активность была оценена в отношении восьми различных видов грибов: *Aspergillus fumigatus, A. versicolor, A. ochramensis, A. niger, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, P. ochrochloron, P. verrucosum var. cyclopium.* Минимальная ингибирующая концентрация (MIC) и минимальная фунгицидная концентрация (MFC) были определены для каждого соединения в отношении всех восьми грибных штаммов. Результаты испытаний редставлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.2. Антимикробная активность 149a-g (МИК и МБК в мг/мл)

N.	**Активность**	**Виды бактерий**				
		***B.s.*[1]**	***P.a.*[1]**	***E.a.*[1]**	***E.c.*[1]**	***X.c.*[1]**
149a	МИК МБК	0.0069/ 0.0069	0.0017 0.0017	0.0017 0.0034	0.0017 0.0017	0.0017 0.0034
149b	МИК МБК	0.0025 0.0051	0.0025 0.0025	0.0025 0.0025	0.0025 0.0051	0.0051 0.0051
149c	МИК МБК	0.0027 0.0027	0.0013 0.0027	0.0027 0.0027	0.0027 0.0027	0.0013 0.0027
149d	МИК МБК	0.0054 0.0054	0.0027 0.0027	0.0027 0.0054	0.0027 0.0027	0.0027 0.0054
149e	МИК МБК	0,0029 0.0058	0.0029 0.0029	0.0029 0.0029	0,0029 0.0058	0.0029 0.0029
149f	МИК МБК	0.0013 0.0013	0.0006 0.0013	0.0013 0.0013	0.0013 0.0013	0.0013 0.0013
149g	МИК МБК	0.017 0.017	0.009 0.009	0.017 0.017	0.0045 0.009	0.017 0.017
Am[2]	МИК МБК	0.0002 0.0002	0.0086 0.0086	0.00025 0.0005	0.0001 0.0002	0.0002 0.0002
Ch[2]	МИК МБК	0.0003 0.0003	0.0005 0.0005	0.00015 0.0003	0.00025 0.0005	0.0001 0.0001

[1]*B.s.Bacillus subtilis, P.a. - Pseudomonas fluorescens, E.a. -Erwinia amylovora, E.c. - Erwinia carotovora, X.c. - Xantomonas campestris*

[2] Am.- Ampicillin, Ch. – Chloramphenicol

A. versicolor обитает в сырых внутренних помещениях и на продуктах питания и производит гепатотоксичный и канцерогенный микотоксин - стеригматоцистин. *A. niger* вызывает черную плесень на абрикосах, винограде, арахисе, помидорах и луках. Вероятность вызвать заболевание у человека этим грибом намного ниже, чем у других видов *Aspergillus. A. ochraceus* также является плесенью, часто загрязняющей продукты питания и производящей микотоксины *Ochratoxin A and Citrinin*. Её споры могут вызывать астму и другие заболевания легких у людей.

Trichoderma viride - это гриб, используемый как биофунгицид в сельском хозяйстве, рост которого регулируется такими сельскохозяйственными патогенами, как *Armillaria, Pythium и Rhizoctonia. Penicillium funiculosum* участвует в семенных фунгальных инфекциях растений и используется в биотехнологии для производства различных метаболитов. *Penicillium ochrochloron* - это не патогенный гриб, который используется в качестве производителя хитинолитических ферментов. *Penicillium verrucosum var. cyclopium* - это психрофильный гриб, вызывающий загрязнение пищи и регулирующийся с целью снижения порчи пищи с характерными микотоксинами, такими как иммуносупрессивный и тератогенный *Ochratoxin A.*

Результаты антимикотической активности синтезированных соединений **149a - 149g** представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3. Антимикотическая активность соединений 149a-g в мМ

Nr.	**Активность**	**Виды грибов**							
		***A.fum.*[1]**	***A.v.*[1]**	***A.o.*[1]**	***A.n.*[1]**	***T.v.*[1]**	***P.f.*[1]**	***P.o.*[1]**	***P.v.c.*[1]**
149a	МИК	0.38	0.26	0.19	0.52	0.19	0.26	0.26	0.38
	МБК	0.52	0.52	0.52	0.10	0.26	0.52	0.52	0.52
149b	МИК	0.25	0.25	0.13	0.25	0.09	0.18	0.13	0.25
	МБК	0.51	0.51	0.25	0.51	0.13	0.25	0.25	0.51
149c	МИК	0.20	0.10	0.10	0.15	0.10	0.15	0.10	0.20
	МБК	0.41	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.41
149d	МИК	0.14	0.14	0.07	0.14	0.07	0.19	0.14	0.14
	МБК	0.27	0.27	0.14	0.27	0.14	0.27	0.27	0.27
149e	МИК	0.16	0.08	0.10	0.16	0.05	0.22	0.16	0.22
	МБК	0.22	0.22	0.22	0.22	0.10	0.44	0.44	0.44
149f	МИК	0.10	0.10	0.07	0.14	0.07	0.14	0.10	0.14
	МБК	0.19	0.19	0.10	0.19	0.10	0.19	0.19	0.19
149g	МИК	0.08	0.08	0.06	0.08	0.03	0.12	0.08	0.16
	МБК	0.16	0.16	0.16	0.16	0.08	0.16	0.16	0.32
Ktz[2]	МИК	0.38	0.38	0.28	0.38	1.88	0.38	1.88	0.38
	МБК	0.94	0.94	0.38	0.94	2.82	0.94	2.82	0.57
Bfz[2]	МИК	0.48	0.32	0.48	0.48	0.48	0.64	0.64	0.32
	МБК	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.81	0.81	0.64

[1] *A.fum. - aspergillus fumigatus, A.v.- aspergillus versicolor, A.o. -aspergillus ochraceus, A.n. - aspergillus niger, T.v.-trichoderma viride, P.f.-penicillium funiculosum, P.o.-penicillium ochrochloron, P.v.c.- penicillium verrucosum* var. *cyclopium.*

[2] Ktz. – Ketoconazole, Bfz. – Bifonazole

Результаты оценки показали, что все соединения проявили хорошую антимикотическую активность с МИК, варьирующимися от 0.02 мМ до 0.52 мМ и МФК от 0.03 мМ до 0.52 мМ, что лучше, чем у стандартных препаратов кетоконазол (значения МИК и МФК от 0.28 мМ до 1.88 мМ и от 0.38 мМ до 2.82 мМ соответственно) и бифоназол (значения МИК и МФК от 0.32 мМ до 0.64 представлены в следующей последовательности: **149g > 149f > 149d > 149c > 149e > 149b > 149a.** Лучшая антимикотическая активность, как и в случае с антибактериальной активностью, проявляется у соединения **149f** с МИК от 0.01 до 0.014 мМ и МФК 0.019 мМ, в то время как соединение 149a показало наименьшую активность. Следует отметить, что, в отличие от бактерий, грибы проявили почти одинаковую чувствительность к протестированным соединениям с очень малыми различиями. Таким образом, антимикотическая активность соединений против *A. fumigatus* может быть представлена следующим образом: **149g > 149f > 149e > 149d > 149c > 149b > 149a**, в то время как против *A. niger*: **149g > 149e > 149f > 149c > 149d > 149a > 149b** и против *P. v. c.* как: **149f > 149d > 149g > 149c > 149e > 149b > 149a**. Почти все грибы оказались нечувствительными к соединению **149a**, за исключением *A. niger*, который не проявил чувствительности к соединению **149b**. Самым чувствительным грибом оказался *T. viride*, в то время как *P. v. c.* был наиболее устойчивым. Соединения **149e - 149g** проявили очень хорошую активность против *T. viride* с МИК от 0.03 до 0.08 мМ и МФК от 0.06 до 0.10 мМ, в то время как **149d** проявило активность против *A. ochraceus и T. viride* с МИК 0.07 мМ и МФК 0.14 мМ. Соединение **149c** проявило хорошую активность (МИК 0.10 мМ и МФК 0.20 мМ) против *A. versicolor, A. ochraceus* и *T. viride*. Кетоконазол проявил антимикотический потенциал на уровне 0.38-1.88 мМ и МФК 0.57-2.82 мМ, в то время как бифоназол показал МИК на уровне 0.32-0.64 мМ и МФК 0.64-0.81 мМ. Следует отметить, что все протестированные соединения оказались более активными антимикотиками, чем стандартные препараты. Выше изложенный материал был опубликован [245-255].

3.4. Синтез производных 2*H*-хроменола

Ранее было продемонстрировано, что при оптимизации процесса получения винилтразолов удалось синтезировать циклические соединения, представляющие собой производные хромена, а именно производные хроменола. Хромены принадлежат к классу гетероциклических соединений, состоящих из бензольного кольца, конденсированного с пираном, как показано на Рисунке 3.7. [256].

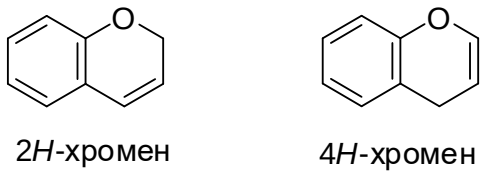


Рис. 3.7. Строение 2*H*-хромена и 4*H*-хромена

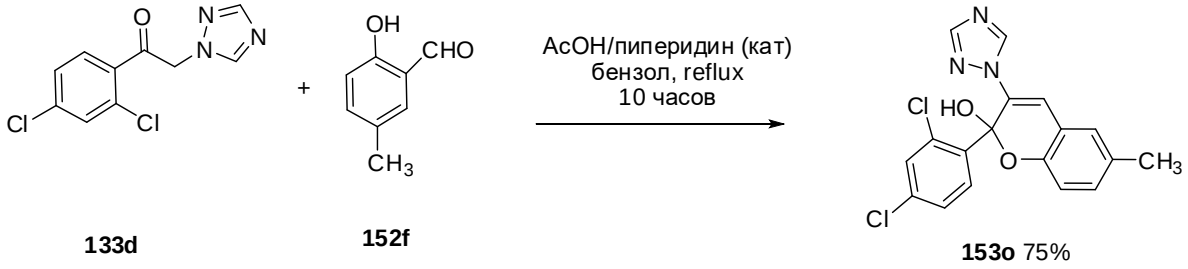
В зависимости от положения двойной связи в кольце, существуют 2*H*-хромены и 4*H*-хромены. Производные хроменов являются важными органическими соединениями, широко распространенными в природе [257]. Некоторые из них обладают разнообразной биологической активностью [258-260], включая противораковые свойства [261-264], антимикробное действие [265-266], и антивирусную активность против ВИЧ [267]. Эти соединения также находят применение в качестве природных инсектицидов [268] и используются в синтезе как промежуточные продукты для получения как природных, так и синтетических соединений [269]. Проектирование и разработка новых синтетических стратегий, а также внедрение эффективных и экологически безопасных методов синтеза таких ценных гетероциклических соединений представляют серьезную задачу для химиков-органиков. В настоящее время химики-синтетики проявляют интерес к разработке однореакторных и одностадийных процедур синтеза, которые не требуют использования органических растворителей и катализаторов [270-277]. Преимуществами таких методов являются более короткое время реакции и упрощенные процессы очистки [278].

Ранее было показано, что производные 1,2,4-триазола обладают разнообразной биологической активностью. С другой стороны, производные хроменов также известны своим широким спектром биологической активности. Исходя из этого, был проведен синтез ряда гетероциклических соединений, в молекулах которых, помимо фрагмента 1,2,4-триазола, также присутствует фрагмент хроменолов. Таким образом, были получены

гибридные молекулы, состоящие из нескольких структурных фрагментов, которые могут оказывать влияние на их биологическую активность.

3.5. Методы синтеза и исследования производных 2*H*-хроменола

Ниже приведен синтез функционализированных 2*H*-хромен-2-олов на основе 1-(2,4-дихлофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **133d**, с участием 2-гидрокси-5-метилбензальдегида **152f** и 2-гидрокси-3-метилбензальдегида **152g**. Выход реакции получения 2-(2,4-дихлорфенил)-6-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **153o** равен 75% (Рис. 3.8.).

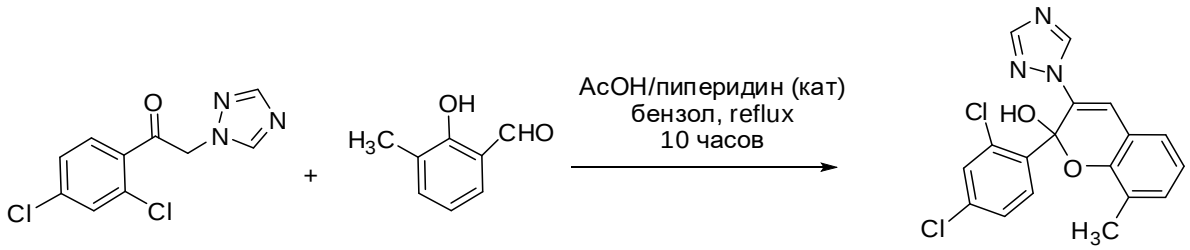


133d **152f** **153o** 75%

Рис. 3.8. Синтез 2-(2,4-дихлорфенил)-6-метил-3 -(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ола 153o

ИК (ν/cm^{-1}): присутствут пололосы ν(C=N) при 1586 см$^{-1}$ ν(OH), при 1238, ν(C-O-C) 1136 см$^{-1}$, при 1093 см$^{-1}$ δ(-CH-N) триазольного кольца, при 786 см$^{-1}$(C-Cl), а в спектре ^{1}H ЯМР трехпротонный синглетный сигнал метильной группы δH 2.20 м.д., девять протонов триазольного цикла, ароматических, винильного δ_H 7.27 м.д., В спектре ЯМР ^{13}C восемнадцать сигналов атомов углерода, δ_C 20.61 м.д. (Me), при δ_C 95.58 м.д. (C-OH), при δ_C 119.39 м.д. и 129.31 м.д. при δ_C 133.92 м.д. и δ_C 134.82м.д. (C-Cl). Спектральные данные указывают, что продукт реакции представляет собой вещество строения **153o**.

При получении 2-(2,4-дихлорфенил)-8-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ола взаимодействием 1-(2,4-дихлофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона **133d с** 2-гидрокси-3-метилбензальдегидом **152g** был получен самый высокий выход 99% (Рис. 3.9.).

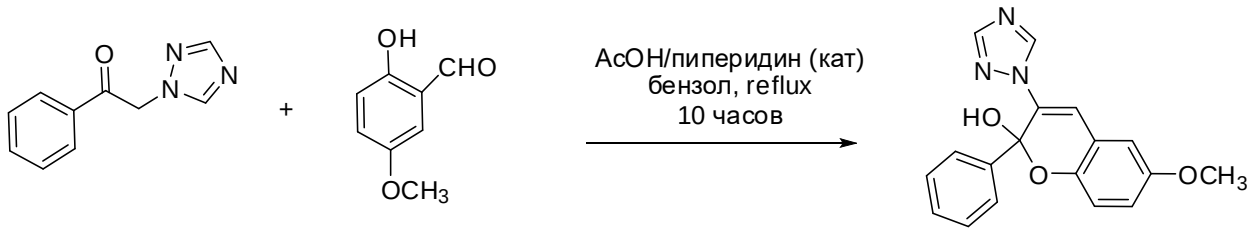


133d **152g** **153p** 99%

Рис. 3.9. Синтез 2-(2,4-дихлорфенил)-8-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола 153p

ИК (ν/cm^{-1}): имеются полосы, характерные для полукеталя (1207 см$^{-1}$), ν(C-N) при 1589 см$^{-1}$, триазольного цикла δ(-CH-N) при 1098см$^{-1}$ и хлора (779 см$^{-1}$). ^{1}H ЯМР трехпротонный синглетный сигнал метильной группы δH 2.13 м.д. уширенный синглетный сигнал ОН-группы при δ_H 8.74 м.д., два синглетных сигнала триазольного цикла при δ_H 7.95 м.д., δ_H 8.46 м.д., винильного протона при δ_H 7.48 м.д., шести ароматических. ^{13}C ЯМР восемнадцать сигналов атомов углерода, δ_C 15.64 м.д. (Me), при δ_C 95.73 м.д. (C-OH), при δ_C 119.78 м.д. – винильный углерод и 128.98 м.д. при δ_C 134.02 м.д. и δ_C 134.83 м.д. (C-Cl). Спектральные характеристики подтверждают структуру **153p** и хорошо согласуются с характеристиками его гомолога **153o**.

При взаимодействии 2-гидрокси-5-метоксибензальдегида **152h** с 1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этаноном **133a** в присутствии каталитического количества смеси пиперидин-уксусная кислота в кипящем бензоле выделили 2*H*-хромен-2-ол **153q** выход желаемого продукта составил всего 60% (Рис. 3.10.).



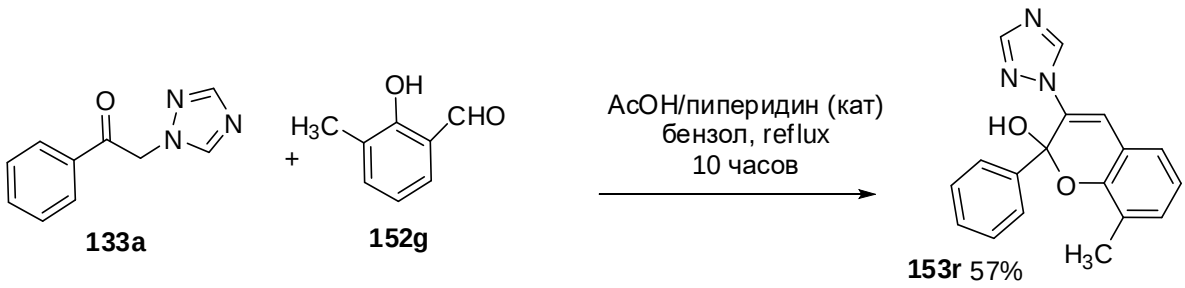
133a **152h** **153q** 60%

Рис. 3.10. Синтез 6-метокси-2-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола 153q

Структура **153q** установлена на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии. ИК (ν/cm^{-1}): есть полосы полукеталя при 1147 см$^{-1}$, метоксигруппы при 1449 см$^{-1}$, триазола

при δ (C-H)1040 см$^{-1}$, а в спектре ^{1}H ЯМР наблюдаются трехпротонный MeO группы при δ_H 3.74 м.д., винильный при δ_H 7.34 м.д., триазольные при δ_H 8.0 м.д. и δ_H 8.32 м.д., в слабом поле резонирует уширенный сигнал OH группы при δ_H 8.58 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР имеются шестнадцать сигналов: два триазольных, четвертичный при гидроксиле 97.62 м.д., сигналы ароматической части, сигнал MeO группы при δ_C 56.04 м.д.

При замене 2-гидрокси-5-метоксибензальдегида **152h** на 2-гидрокси-3-метилбензальдегидом **152g** выход меняется незначительно и составляет 57% (Рис. 3.11).



133a **152g** **153r** 57%

Рис. 3.11. Синтез 8-метил-2-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ола 153r

ИК (ν/cm^{-1}): присутствуют полосы триазольного цикла ν(C=N) при 1507 и 1383 см$^{-1}$, ν(OH) при 1227, ν(C-O-C) 1105 см$^{-1}$. а в спектре ^{1}H ЯМР наблюдаются четкий синглет OH-группы при δ_H 8.61 м.д., два протона триазольного цикла при δ_H 8.00 м.д., δ_H 8.36 м.д., винильный протон накладывается с мультиплетом ароматических протонов при δ_H 7.38-7.24 м.д., сигнал метильной группы при δ_H 2.13 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C имеются шестнадцать сигналов атомов углерода, среди которых следует выделить сигналы при δ_C 15.73 м.д. (Me), при δ_C 97.94 м.д. (C-OH), при δ_C 126.43 м.д. – винильный углерод и 130.85 м.д. при δ_C 141.47 м.д.-четвертичный углерод фенильного радикала. Спектральные характеристики подтверждают структуру **153r.**

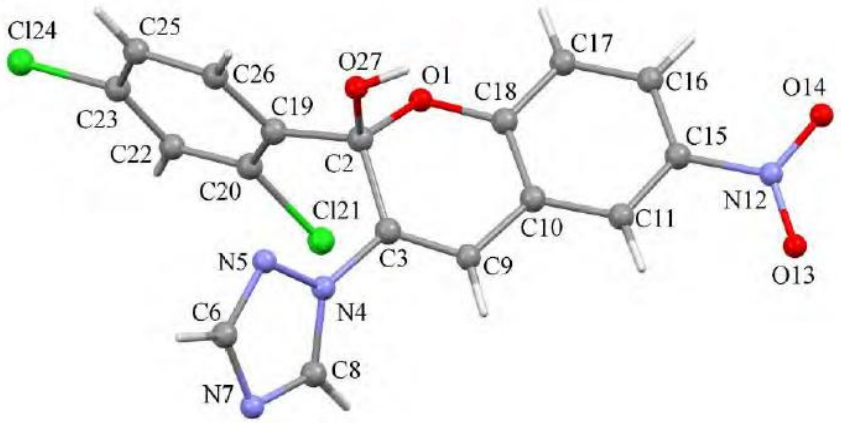
ИК-спектр (ν/cm^{-1}): продуктов показал полосу поглощения как для **153a**, так и для **153b** при 880 см$^{-1}$, для **153c** при 877 см$^{-1}$, для **153d** при 894 см$^{-1}$, для **153e** при 896 см$^{-1}$, для обоих **153f, 153g, 153h** при 825 см$^{-1}$, для **153i** при 874 см$^{-1}$, для **153j** при 891 см$^{-1}$, для **153k** при 875 см$^{-1}$, для **153l** при 883 см$^{-1}$, для **153m** при 873 см$^{-1}$и для **153n** при 831 см$^{-1}$, что характерно для частоты колебаний винильной группы в цикле C-H. Полоса поглощения для **153a** при 1576 см$^{-1}$, как и для обоих **153c** и **153b** при 1573 см$^{-1}$, для **153d** при 1571 см$^{-1}$, для **153e** при 1578 см$^{-1}$, для обоих **153f** и **153h** при 1584 см$^{-1}$, для **153g** при 1560 см$^{-1}$, для **153i** при 1509 см$^{-1}$как и для обоих **153j** и **153k** при 1508 см$^{-1}$, для **153l** при 1503 см$^{-1}$, для

153m при 1505 см$^{-1}$и для **153n** при 1502 см$^{-1}$, указывает на наличие связи C–N. Полоса поглощения как для **153a**, так и для **153b** при 1140 см$^{-1}$, для **153c** при 1131 см$^{-1}$, для **153d** при 1104 см$^{-1}$, для **153e** при 1111 см$^{-1}$, для **153f** при 1129 см$^{-1}$, для **153g** при 1126 см$^{-1}$, для **153h** при см$^{-1}$, для **153i** при 1147 см$^{-1}$, для **153j** при 1113 см$^{-1}$, для **153k** при 1125 см$^{-1}$, для **153l** при 1131 см$^{-1}$, для **153m** при 118 см$^{-1}$и для **153n** при 1130 см$^{-1}$, была отнесена к группе полуацетальных для соединений **153a–n**.

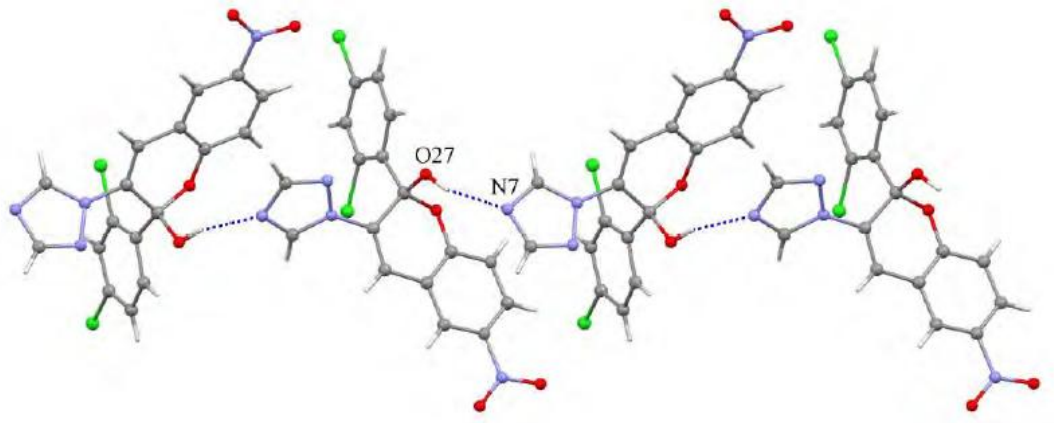
Исследование спектров ЯМР обсуждаемых соединений **153a–n** дополнительно подтвердило образование с 1*H*-1,2,4-триазолами функционализированных хроменолов путем внутримолекулярного присоединения гидроксильной группы к карбонильной группе. Пики в спектрах ЯМР ^{13}C при 118.4 ppm для **153a**, 95.01 ppm для **153b**, 95.9 ppm для **153c**, 96.13 ppm для **153d**, 97.9 ppm для **153e**, 95.81 ppm для **153f**, 95.74 ppm для **153g**, 96.8 ppm для **153h**, 95.9 ppm для **153i**, 104.0 ppm для **153j**, 103.8 ppm для **153k**, 105.5 ppm для **153l** и 104.2 ppm как для **153m**, так и для **153n**, соответствуют углероду, связанному с циклическим эфиром, присоединенному к полуацетальной гидроксильной группе, в то время как пик в области 200 ppm, характерный для ядра углерода карбонильной группы ^{13}C, отсутствовал. Широкий синглет при 8.86 ppm для **153a**, 8.85 ppm для **153b**, 8.75 ppm для **153c**, 8.95 ppm для **153d**, 8.61 ppm для **153e**, 9.05 ppm для **153f**, 9.16 ppm для **153g**, 9.43 ppm для **153h**, 8.9 ppm для **153i**, 8.1 ppm для **153j**, 8.0 ppm для **153k**, 8.68 ppm для **153l,** 8.26 ppm для **153m** и 8.27 ppm для **153n** в соответствующих спектрах ЯМР ^{1}H был отнесен к гидроксильной группе. Химические сдвиги протонов в триазольном кольце зависели от заместителей (8.04, 8.36 ppm для **153a**; 8.04, 8.36 ppm для **153b**; 8.09, 8.39 ppm для **153c**; 8.04, 8.14–8.06, 8.40 ppm для **153d**; 8.02, 8.32 ppm для **153e**; 8.06, 8.48 ppm для **153f**; 8.03–7.96, 8.48 ppm для **153g**; 8.51, 8.55 ppm для **153h**; 8.06–8.11, 8.50 ppm для **153i**; 8.1, 8.21 ppm для **153j;** 8.18, 8.69 ppm для **153k**; 8.27, 8.72 ppm для **153l**; 8.18, 8.7 ppm для **153m**; 8.17, 8.7 ppm для **153n**). Структуры соединений были подтверждены записью их масс-спектров. Молекулярный ион **153a** обнаружен при m/z 370.2/371.1, что соответствует молекулярной формуле $C_{17}H_{12}BrN_3O_2$ и согласуется с его структурой. Полные данные характеризующие соединения **153a–n** приведены в экспериментальной части.

Структура соединения **153h** была охарактеризована методом монокристальной рентгеновской дифракции. Соединение кристаллизуется в центросимметричной моноклинной пространственной группе C2/c; следовательно, это рацемат. Параметры элементарной ячейки составляют: a = 24.207(2) Å, b = 9.7963(7) Å, c = 14.9130(13) Å, β = 100.229(8)° и V = 3480.2(5) Å^3. Структура молекулы **153h** (**a**) представлена на Рисунке 4.6. Нитрогруппа близка к плоскости фрагмента хроменола, и соответствующий диэдральный

угол составляет 10.00°. Фрагменты 1,2,4-триазола и 1,3-дихлорбензола образовывают с плоскостью среднего квадрата, определенной атомами фрагмента хроменола, диэдральные углы 50.79 и 89.81 соответственно. Длина двойной связи C3–C9 в фрагменте хроменола составляет 1.318(5) Å, в фрагменте 1,2,4-триазола все связи делокализованы, как указывает их длина, и формально двойные связи N5–C6 и N7–C8 оказались длиннее, чем ожидалось для двойных связей, составляя 1.315(5) и 1.312(4) Å соответственно, а формально одинарные связи оказались короче, чем ожидалось, и составили N4–N5 = 1.365(4) Å, N4–C8 = 1.337(4) Å и N7–C6 = 1.354(5) Å, при этом длина связи N4–C3 = 1.420(4) Å соответствовала одиночной связи. Фрагмент кристаллической структуры **153h** иллюстрирует образование межмолекулярной водородной связи O27–H. . . N7, связывающей 3 молекулы **153h** в цепь (**b**) (Рис. 3.12).



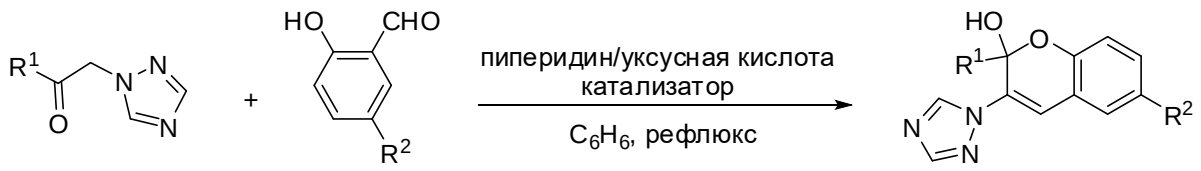
a



b

Рис. 3.12. Молекулярная структура 153h

Ниже приведена общая схема синтеза производных хроменола (Рис. 3.13).



133a $R^1=C_6H_5$
150 R^1=2-Cl-C_6H_4
151 R^1=4-CH_3-C_6H_4
133d R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3
150a $R^1=Me_3C$

152a R^2=Br
152b R^2=Cl
152c R^2=H
152d $R^2=NO_2$
152e $R^2=C_6H_5$

153a $R^1=C_6H_5$, R^2=Br	65%
153b $R^1=C_6H_5$, R^2=Cl	43%
153c R^1=2-Cl-C_6H_4, R^2=H	71%
153d R^1=2-Cl-C_6H_4, R^2=Cl	53%
153e R^1=4-CH_3-C_6H_4, R^2=H	30%
153f R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=Cl	75%
153g R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=Br	89%
153h R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, $R^2=NO_2$	25%
153i R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, $R^2=C_6H_5$	40%
153j $R^1=Me_3C$, $R^2=C_6H_5$	67%
153k $R^1=Me_3C$, R^2=H	70%
153l $R^1=Me_3C$, $R^2=NO_2$	40%
153m $R^1=Me_3C$, R^2=Cl	56%
153n $R^1=Me_3C$, R^2=Br	70%

Рис. 3.13. Общая схема синтеза производных хроменола 153a-n

Общая методика синтеза хроменолов 153a-n

В одногорлую колбу снабженную насадкой Дина-Старка с обратным холодильником помещали бензол (100 мл) добавляли катализатор (1 моль%, смесь уксусной кислоты и пиперидина 1:1) перемешивали 5 минут, а затем соответствующий триазолилкетон (10 ммоль) и салициловый альдегид (11 ммоль), Реакционную смесь кипятили в течение 10-18 часов. ТСХ контроль за ходом реакции. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали водой (2 × 50 мл), сушили безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя, при пониженном давлении, на роторном испарителе продукт кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Спектральные характеристики синтезированных хроменолов

***6-Бром-2-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол* (153a).** Выход 65%, белые кристаллы (этанол), т.пл. 97-99°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3676, 3061, 2989, 2902, 1652, 1576, 1479, 1436, 1281, 1249, 1210, 1140, 1075, 967, 880, 760, 699, 673;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 8.85 (1H, s, broad), 8.36 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.32 (3H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz);

^{13}C ЯМР(100 MHz, DMSO-d6): 152.1, 149.8, 144.1, 140.9, 132.9, 131.9, 130.3, 129.4, 128.7, 126.4, 121.7, 118.4, 16.8, 113.3, 98.1. Вычислено для $C_{17}H_{12}BrN_3O_2$: C 55,15; H 3,27; N 11,35.%. Найдено: C54,8; H 2,9; N 10,8%. МС: рассчитано для m/z 370,2, обнаружено 371,1.

6-Хлор-2-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153b).** Выход 43%, белые кристаллы (этанол), т.пл. 92-94°C.

ИК (ν/cm^{-1}). 3676, 3061, 2989, 2902, 1652, 1576, 1479, 1436,1281, 1249, 1210, 1140, 1075, 967, 880, 760, 699, 673;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 8.86 (1H, s, broad), 8.36 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53–7.51 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (3H, td, J = 5.9, 3.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz);

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d6): 152.08, 149.76, 144.06, 140.86, 132.96, 131.83, 130.28, 129.37, 128.66, 126.39, 121.19, 118.37, 116.72, 113.31, 98.01. Вычислено для $C_{17}H_{12}ClN_3O_2$: C 62.68; H 3.71; N 12.90%. Найдено: C 62.1; H 3.53; N 12.45%. МС: рассчитано для m/z 324.75, обнаружено 327.0.

2-(2-Хлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153c).** Выход 71%. Белые кристаллы (этанол), т.пл. 193–195°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3628, 3115, 2988, 2301, 1654, 1573, 1486, 1444, 1279, 1238, 1200, 1131, 1001, 877, 756, 691, 661;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 8.75 (1H, s, broad), 8.39 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J1 = 7.9 Hz, J2 = 1.6 Hz), 7.95 (1H, s), 7.42–7.29 (6H, m), 7.08 (1H, td, J1 = 7.5 Hz, J2 = 0.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz);

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d6): 151.9, 150.9, 144.0, 137.7, 132.9, 131.2, 131.1, 130.7, 129.74, 129.7, 128.4, 127.0, 122.1, 118.9, 118.8, 116.3, 95.9. Вычислено для $C_{17}H_{12}ClN_3O_2$: C 62.68; H 3.71; N 12.90%. Найдено: C 62.0; H 3.2; N 12.0.%. МС: рассчитано для m/z 325.75, обнаружено 327.0.

6-Хлор-2-(2-хлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153d).** Выход 53%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 167–171°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3630, 3126, 3035, 2309, 1651, 1571, 1482, 1441, 1285, 1244, 1211, 1134, 1104, 969, 894, 762, 695, 670;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 8.95 (s, 1H, broad), 8.40 (1H, s), 8.14–8.06 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.60–6.59 (5H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz);

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d6): 152.06, 149.59, 144.08, 137.41, 132.89, 131.37, 131.12, 130.80, 130.05, 129.72, 127.47, 127.12, 125.76, 120.69, 118.05, 117.58, 96.13. Вычислено для $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2$: C 56.69; H 3.08; N 11.67%. Найдено: C 56.1; H 2.7; N 11.1%. МС: рассчитано для m/z 360.19, обнаружено 361.1

2-(4-метилфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153e).** Выход 30%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 87–90°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3658, 3160, 3086, 2989, 1655, 1578, 1487, 1456, 1284, 1241, 1219, 1146, 1111, 1039, 967, 896, 753, 693, 669;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (1H, s, broad), 8.32 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.29 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, td, J = 7.4, 1.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.26 (3H, s);

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d6): 151.9, 150.6, 143.9, 138.6, 138.5, 131.1, 130.7, 129.1, 128.3, 126.3, 122.0, 118.9, 117.9, 116.0, 97.9, 21.1. Вычислено для $C_{18}H_{15}N_3O_2$: C 70.81; H 4.95; N 13.76%. Найдено: C 70.1; H 4.5; N 13.4%. МС: рассчитано для m/z 305.33, обнаружено 307.1.

6-Хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153f).** Выход 75%, белые кристаллы (бензол), т. пл. 193–195°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3113, 3082, 2989, 1660, 1584, 1480, 1341, 1259, 1250, 1129, 1088, 999, 898, 825, 784, 677, 663;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 9.05 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 6.5 Hz), 7.36 (2H, q, J = 4.7, 3.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz);

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d6): 152.23, 149.45, 144.41, 136.60, 135.09, 133.82, 131.25, 130.43, 130.30, 130.23, 127.53, 127.28, 125.88, 120.59, 118.16, 118.09, 95.81. Вычислено для $C_{17}H_{10}Cl_3N_3O_2$: C 51.74; H 2.55; N 10.65%. Найдено C 50.9; H 1.9; N 10.1.%.

6-Бром-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153g).** Выход 89%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 195–197°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3628, 3040, 2767, 2309, 1646, 1560, 1476, 1376, 1280, 1240, 1126, 1099, 994, 892, 825, 781, 731, 699;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 9.16 (1H, s, broad), 8.48 (1H, s), 8.03–7.96 (1H, m), 7.93 (s, 1H), 7.66 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.44 (3H, dt, J = 9.2, 2.6 Hz), 7.28 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz);

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d6): 151.96, 149.82, 144.42, 136.33, 135.26, 133.70, 133.30, 131.12, 130.47, 130.37, 130.04, 128.79, 127.27, 120.89, 118.59, 113.59, 95.74. Вычислено для $C_{17}H_{10}BrCl_2N_3O_2$: C 46.50; H 2.20; N 9.57%. Найдено C 46.0; H 1.9; N 9.1.%.

2-(2,4-Дихлорфенил)-6-нитро-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153h).** Выход 25%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 193–195°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3660, 3114, 2989, 1660, 1584, 1481, 1340, 1259, 1251, 1129, 1088, 1000, 898, 825, 784, 677, 663;

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 9.43 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 10 Hz);

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 155.8, 152.4, 146.6, 142.2, 136.0, 135.4, 133.8, 131.3, 130.7, 130.5, 127.4, 126.3, 124.2, 119.3, 118.0, 117.2, 96.8. Вычислено для $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_4$: C, 50.39; H, 2.49; N, 13.83%. Найдено C, 50.1; H, 2.0; N, 13.5%.

2-(2,4-Дихлорфенил)-6-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153i).** Выход 40%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 191–193°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3165, 3061, 2990, 1652, 1509, 1477, 1434, 1283, 1249, 1232, 1147, 1056, 987, 874, 760, 699, 672;

^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d6): 8.9 (1H, s, broad), 8.50 (1H, s), 8.11- 8.06 (1H, m), 7.9 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.7 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.6 (2H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.53–7.46 (3H, m), 7.4 (1H, s), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz);

^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d6): 152.1, 150.4, 144.3, 139.9, 136.9, 134.9, 134.5, 133.9, 131.3, 130.4, 129.7, 129.4, 129.1, 128.8, 127.6, 127.2, 126.8, 126.6, 119.4, 116.8, 95.9. Вычислено для $C_{23}H_{15}Cl_2N_3O_2$: C 63.32; H 3.47; N 9.63%. Найдено C 62.8; H 2.9; N 9.1%.

2-трет-Бутил-6-фенил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153j).** Выход 67%, белые кристаллы (бензол), т. пл. 220°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3309, 2974, 1610, 1508, 1481, 1456, 1426, 1293, 1260, 1202, 1138, 1113, 1063,987, 891, 825, 764,692, 677.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.72 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.1 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.63 (2H, dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.2 Hz), 7.45 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23 (1H,s), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 0.84 (9H, s);

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 152.7, 151.9, 145.2, 139.9, 133.4, 130.3, 129.4, 129.2, 128.8, 127.4, 126.6, 126.2, 123.2, 119.3, 115.3, 104.0, 42.9, 24.7. Вычислено для $C_{21}H_{21}N_3O_2$: C, 72.60; H, 6.09; N, 12.10.%. Найдено 71.46.; H 5.8; N 11.6.%. МС: рассчитано для m/z 347.41, обнаружено 347.1.

2-трет-Бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153k).** Выход 70%, белые кристаллы. (эфир), т. пл. 150–151°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3068, 2977, 1631, 1508, 1485, 1459, 1411, 1284, 1233, 1156, 1125, 1062, 997, 875, 759, 749, 673, 653;

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.69 (1H, s),8.18 (1H, s), 8.0 (1H, s, broad), 7.28 (1H, dd, J_1 = 7,4Hz, J_2 = 0.8Hz), 7.25 (1H, td, J = 7.8 Hz, J = 1.4 Hz), 7.10 (1H, s), 6.9 (1H, td, J = 7.4 Hz, J = 0.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 0.7 (9H, s);

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 152.9, 151.8, 145.1, 131.1, 129.8, 128.3, 121.4, 123.3, 118.7, 114.8, 103.8, 42.9, 24.6. Вычислено для $C_{15}H_{17}N_3O_2$: C 66.41; H 6.32; N 15.49%. Найдено 67.3; H 6.00; N 14.82.%. МС: рассчитано для m/z $[C_{15}H_{17}N_3O_2]^+$ 271.31, обнаружено 214.0 [M-C$(CH_3)_3$].

2-трет-Бутил-6-нитро-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153l).** Выход 40%, желтые кристаллы (этанол), т. пл. 173–175°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3164, 2982, 1665, 1503, 1483, 1445, 1338, 1273, 1131, 1091, 1064, 971, 883, 751, 728, 663.

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.72 (1H, s), 8.68 (1H, s, broad), 8.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.20 (1H, s), 8.13 (1H, d, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 2.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.1 (1H, d, J = 9.0 Hz), 0.74 (9H, s);

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 158.3, 152.5, 145.2, 141.4, 131.5, 126.8, 123.9, 121.5, 119.2, 115.9, 105.5, 43.0, 24.5. Вычислено для $C_{15}H_{16}N_4O_2$: C 56.96; H 5.10; N 15.18.%.

Найдено C 55.3; H 4.8; N 14.82.%. МС: рассчитано для m/z $[C_{15}H1_6N_4O_2]^+$ 316.31, обнаружено 259.0 [M-C$(CH_3)_3$].

2-трет-Бутил-6-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153m).** Выход 56%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 160–161°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3297, 3060, 2964, 1645, 1505, 1480, 1468, 1428, 1279, 1233, 1144, 1118, 1063, 971, 873, 799, 731, 677, 661;

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.7 (1H, s), 8.26 (1H, s, broad), 8.18 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1,6 Hz); 7.26 (1H, dd, 1H, J1 = 8.06 Hz, J2 = 2.6 Hz), 7.12 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 0.73 (9H, s);

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 151.8, 151.7, 145.1, 130.8, 130.5, 127.2, 124.9, 122.0, 120.4, 116.7, 104.2, 43.0, 24.5. Вычислено для $C_{15}H_{16}ClN_3O_2$: C 58.92; H 5.27; N 13.74%. Найдено C 58.1; H 4.8; N 13.1.%. МС: рассчитано для m/z 305.76, обнаружено 305.0.

6-Бром-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол **(153n).** Выход 70%, белые кристаллы (этанол), т. пл. 182–183°C.

ИК (ν/cm^{-1}): 3357, 3063, 2978, 1659, 1502, 1480, 1430, 1284, 1235, 1130, 1055, 1000, 970, 831, 731, 661;

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 8.7 (1H, s), 8.27 (1H, s, broad), 8.17 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.37 (1H, dd, 1H, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 2.4 Hz), 7.10 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 0.73 (9H, s);

^{13}C ЯМР (DMSO-d6, 100 MHz): 152.2, 151.8, 145.1, 133.4, 130.7, 130.0, 122.0, 121.0, 117.2, 112.4, 104.2, 43.0, 24.5. Вычислено для $C_{15}H_{16}BrN_3O_2$: C 51.44; H 4.60; N 12.00. Найдено C 50.9; H 4.1; N 11.8.%. МС: рассчитано для m/z 350.21, обнаружено 351.1.

Прогноз PASS и поиск аналогов в базе данных CDDI. База данных CDDI (Cortellis Drug Discovery Intelligence) - это масштабная база данных, предназначенная для исследователей в области фармацевтики и медицинских наук. Она предоставляет доступ к обширным данным и информации о фармацевтических агентах, медицинских исследованиях, биологической активности соединений, клинических испытаниях, рынке лекарственных средств и другим аспектам, связанным с разработкой и маркетингом лекарственных препаратов.

CDDI обеспечивает исследователей и фармацевтов информацией о новейших разработках в мире фармацевтики, позволяя им проводить анализ данных, исследовать

схожие соединения, оценивать потенциал новых препаратов и принимать решения в процессе исследований и разработок в области медицины и фармации. База данных CDDI является важным инструментом для фармацевтических компаний, научных лабораторий, ученых и исследователей, занимающихся фармацевтическими исследованиями и разработками.

Из списка предложенных молекулярных структур компьютерной программой PASS был проведен прогноз на антимикотическую активность, из которого было выбрано четырнадцать молекул для синтеза и биологического тестирования. Прогноз антимикотической активности для всех выбранных соединений с вероятностью быть активными Pa, варьирующейся от 0.43 до 0.53 (см. Таблицу 3.4). Также был проведен прогноз механизма антимикотической активности. Прогноз показал, что ингибирование ланостерол 14-альфа-деметилизазы было оценено с Pa в диапазоне от 0.16 до 0.35. Рассчитанные значения Pa для большинства соединений были менее 0.5, что указывает на их относительную новизну по сравнению со структурами соединений из набора обучения PASS [279,280]. Такие результаты позволяют сделать вывод, что изучаемые соединения имеют некоторые особенности, отличные от известных антимикотических агентов, что может указывать на их инновационный потенциал.

Для проверки этого вывода мы выполнили поиск химической схожести в базе данных Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI) [281], одном из наиболее полных источников текущей информации о фармакологических агентах. CDDI содержит данные о более чем 580 тысячах фармацевтических агентов, 90% из которых включают химическую структуру. С использованием поиска схожести, реализованного в CDDI, не были обнаружены близкие аналоги изучаемых соединений с коэффициентом Танимото (ТС), превышающим 70%. Ранее Йвонн Мартин и ее соавторы [282] показали, что даже при ТС > 85% существует всего 30% вероятности найти соединения с такой же биологической активностью. Таким образом, результаты поиска схожести в базе данных CDDI подтверждают, что разработанные соединения обладают высокой новизной по сравнению с известными антимикотическими агентами.

Таблица 3.4. Прогноз на антимикотическую активность компьютерной программой PASS

Соединение	A1 Pa	A2 Pa	Соединение	A1 Pa	A2 Pa
153a	0.43	0.16	**153i**	0.50	0.29
153b	0.43	0.25	**153k**	0.45	0.19
153c	0.49	0.27	**153k**	0.47	0.20
153d	0.15	0.29	**153i**	0.49	0.23
153e	0.14	0.17	**153m**	0.50	0.28
153f	0.51	0.33	**153n**	0.49	0.18

A1 – противогрибковое, A2 – ингибитор *lanosterol 14 alpha demethylase,* Pa – вероятность проявления активности

3.6. Оценка биологической активности хроменолов 153a–153n

Соединения **153a–153n** оценивали методом микроразведений панели состоящей из восьми видов грибов, использующих бифоназол и кетоконазол в качестве препаратов сравнения. Все соединения показали противогрибковую активность, результаты представлены в приложении в Таблице 3.2.

Порядок антигрибковой активности можно представить следующим образом: **153k** > **153n** > **153g** > **153m** > **153d** > **153c** > **153h** > **153b** > **153e** > **153l** > **153a** > **153i** > **153f** > **153j**. Лучшая антигрибковая активность была достигнута соединением **153k** с МИК в диапазоне от 22.1 до 184.2 μM и МФК от 46.0 до 368.5 μM. Самую низкую антигрибковую активность проявило соединение **153j** с МИК и МФК соответственно 143.9–1151 μM и 575.6–1439 μM.

Что касается лекарств сравнения, кетоконазол проявил антигрибковый потенциал с МИК от 380 до 4750 μM и МФК от 950 до 5700 μM, в то время как бифоназол показал МИК от 480 до 640 μM и МФК от 640 до 800 μM. Таким образом, все соединения оказались более эффективными антигрибковыми средствами, чем кетоконазол, и почти все (двенадцать из четырнадцати) проявили более высокую активность, чем бифоназол.

Интересно отметить, что грибы проявили разную чувствительность к тестируемым соединениям. Таким образом, порядок активности тестируемых соединений против наиболее чувствительных грибов *T. viride* следующий: **153k** = **153n** > **153b** = **153g** = **153m** > **153c** = **153d** = **153e** = **153h** = **153i** = **153l** = **153j** > **153a** > **153f**, в то время как чувствительность наиболее устойчивых грибов *A. fumigatus* можно представить как **153d** = **153e** = **153k** > **153g** = **153h** = **153m** > **153b** = **153n** > **153c** = **153l** > **153j** > **153a** = **153i** > **153f**. Не только были обнаружены различия в чувствительности между видами, но также и

внутри каждого гриба. В то же время, все виды, чувствительны к соединению **153k** и нечувствительны к **153f** и **153j**.

Изучение взаимосвязи структуры и активности показало, что наличие заместителя в 3 положении 2-(трет-бутил)-2*H*-хромен-2-ола **153k** 1,2,4-триазола оказалось очень полезным для антигрибковой активности. Введение брома в 6 положении 2-(трет-бутил)-2*H*-хромен-2-ола привело к менее активному соединению **153n**, в то время как замещение в позиции два 2-(трет-бутил)-2*H*-хромен-2-ола 2,4-дихлорфенил радикалом **153g** существенно снижает антигрибковую активность. Самым активным в серии производных оказался 2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **153k**, затем производные с заместителями в бензольном кольце с злектроноацепторными группами Br, Cl, NO_2, в то время как электронодонорный заместитель Ph **153**j оказывает вредное влияние для антигрибковой активности этих производных. В случае заместителя 2,4-дихлорфенил во 2 положении благоприятный эффект наблюдался для производного с бромом **153g** в бензольном кольце. Порядок активности можно представить как Br > NO_2 > Ph > Cl. В данном случае не наблюдается сильной корреляции с характером электронодонорных или электроноакцепторных групп. Из изложенного можно сделать вывод о том, что антигрибковая активность зависит не только от триазольного кольца, но также от его заместителей.

3.7. Исследования на цитотоксичность синтезированных соединений 153a-n

Определимся с терминами. "Безопасный запас для исследуемых соединений" означает разницу между концентрацией или дозой химического вещества в данном случае, исследуемых соединений, при которой оно проявляет желаемый терапевтический эффект, и концентрацией, при которой оно становится токсичным или вредным для живых организмов, таких как клетки или животные.

Для обеспечения безопасного запаса для исследуемых соединений проводились испытания на цитотоксичность как в раковой линии клеток MCF7/S0.5 молочной железы, так и в неопухолевой линии клеток эпителия почки HK-2.

Начальное скрининигирование при высокой концентрации проводилось в линии клеток MCF7/S0.5. При концентрации 153 мкМ семь соединений (**153c**, **d**, **j, k**, **l**, **m** и **n**) проявили низкую токсичность. При испытании при всё ещё высокой концентрации в 153 мкМ соединения **153a** и **153e** показали более высокое выживание по сравнению с результатами при 153 мкМ (Рис. 3.14, а).

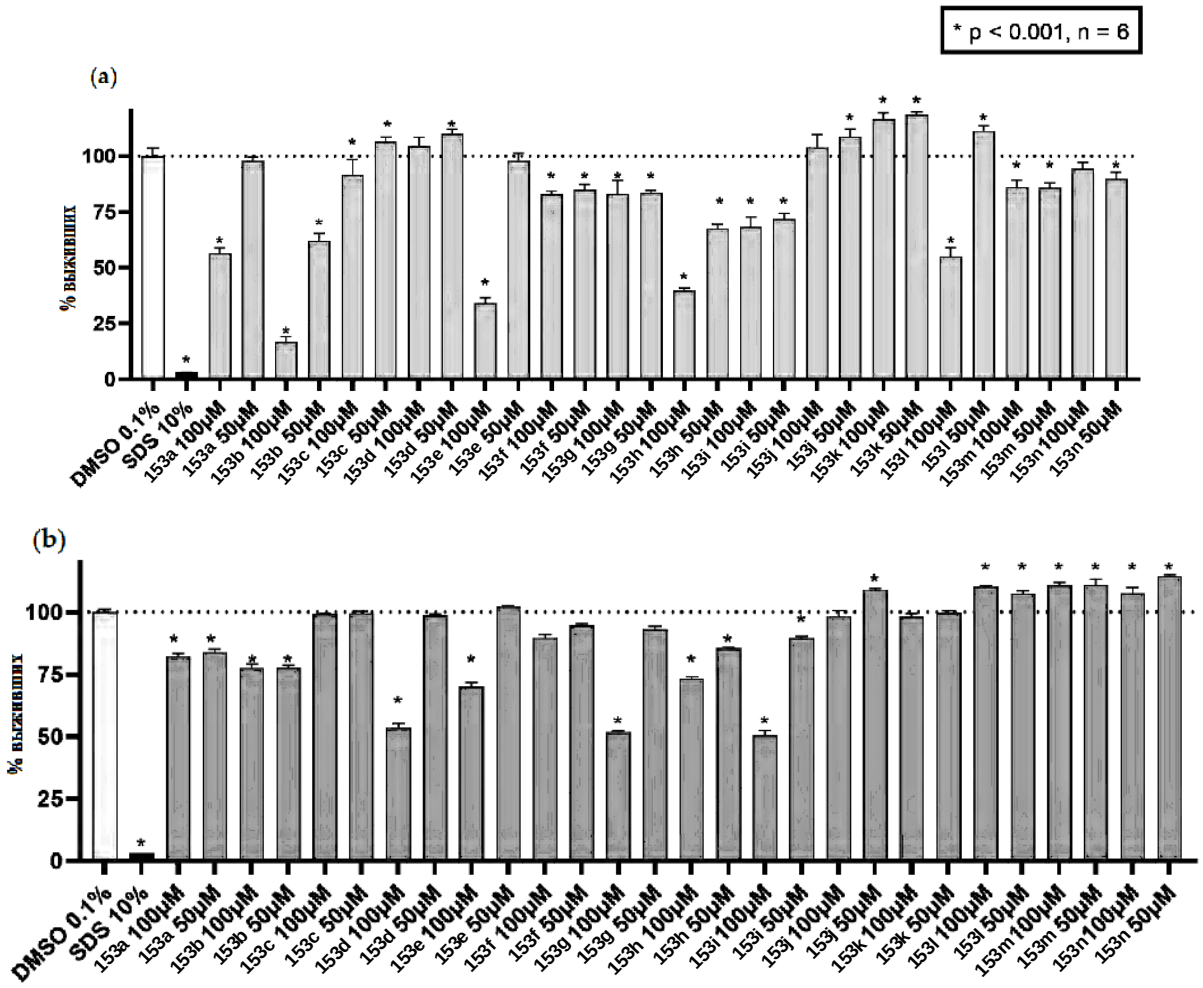


Рис. 3.14. Цитотоксичная активность исследуемых соединений 153a-n. Четырнадцать соединений были протестированы в (a) клеточной линии рака молочной железы MCF7/S0.5 и (b) клеточной линии эпителия почки HK-2 в течение 48 часов при двух высоких концентрациях

Поскольку культурные раковые клеточные линии более чувствительны к воздействию ксенобиотиков, те же самые эксперименты проводились с неопухолевой линией клеток HK-2 для дополнительного подтверждения безопасности соединений. Как показано на Рисунке 3.14, общие значения выживаемости были намного выше для клеток, обрабатываемых так же, как и клетки MCF7/S0.5, что было ожидаемо. Эти данные указывают на то, что девять из четырнадцати синтезированных соединений могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для дальнейшего развития препарата. При интеграции с данными по антифунгальной активности наиболее перспективными соединениями казались **153c**, **153d**, **153k**, **153m** и **153n**. Результаты выражены как среднее значение стандартное отклонение трех независимых экспериментов, выполненных в трехкратном повторе, где 100% выживаемости было установлено в положительных

контрольных ячейках (DMSO 0,1%). Для оценки значимости результатов по сравнению с положительным контролем выполнялся статистический анализ однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). *p < 0,001 по сравнению с отрицательным контролем DMSO. Выше изложенный материал был опубликован в [283, 284].

3.8. Выводы по Главе 3

1. Впервые были получены соединения новой серии (Z)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов при конденсации сответствующих 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с замещенными ароматическими альдегидами.
2. Установлено, что наименьший выход, 42%, (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она был получен при использовании 4-нитробензальдегида.
3. При оценке категории токсичности, синтезированных соединений с использованием программы PROTOX, было показано, что синтезированные вещества относятся к IV категории токсичности.
4. Все протестированные соединения проявили хорошую антимикробную активность с значениями МИК и МБК, варьирующимися от 0.0002 до 0.0069 мМ.
5. Так же все соединения проявили отличную антимикотическую активность с МИК, варьирующимися от 0.02 мМ до 0.52 мМ и МФК от 0.03 мМ до 0.52 мМ, что лучше, чем у стандартных препаратов кетоконазол (значения МИК и МФК от 0.28 мМ до 1.88 мМ и от 0.38 мМ до 2.82 мМ соответственно) и бифоназол (значения МИК и МФК от 0.32 мМ до 0.64.
6. Впервые были синтезированы гибридные молекулы 2-арил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-олы, содержащие в своем составе фрагмент 1,2,4-трпиазола и 2*H*-хроменола при взаимодействии 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с салициловыми альдегидами и последующей внутримолекулярной циклизацией.
7. Установлено, что выход хроменолов зависит от положения заместителей в салициловых альдегидах, в то время как заместители в ароматическом ядре исходных 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов не оказывают существенного влияния.
8. Все синтезированные соединения были протестированы на противогрипковую активность. Самым активным соединением является 2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **153k** который показал белее высокую эффективность, чем стандартные кетоконазол и бифоназол.

4. СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ТИАЗОЛА, 1,2,4-ТРИАЗОЛА, ПИРАЗОЛИНА, 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА И ОКСИНДОЛА, А ТАКЖЕ АНАЛОГОВ ТРИПТАНТРИНА: ПРОТИВОВИРУСНАЯ, АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ

В обзоре [285] был рассмотрен метод получения производных 2-аминотиазола. Он основан на взаимодействии 2-диазониевой соли аминотиазола с соединениями, содержащими активные метиленовые группы, с последующей циклизацией гидразингидратом. В качестве катализатора этой реакции использовались наночастицы оксида железа (SPION), полученные путем восстановления соответствующих предшественников Fe(II) и Fe(III) с использованием водного раствора аммиака. После синтеза все полученные соединения были подвергнуты оценке их антимикробной активности. В заключение, важно отметить, что авторы продемонстрировали эффективный, простой и стабильный катализатор на основе железа для синтеза гибридных молекул содержащих фрагмент пиразола и производных 2-аминотиазола.

Каркас 2-аминотиазола представляет собой важный структурный компонент при разработке лекарственных препаратов среди серу- и азотсодержащих гетероциклических соединений. Производные 2-аминотиазола широко применяются в составе медицинских препаратов для эффективного лечения различных заболеваний. В обзоре [286] освещены недавно синтезированные соединения, содержащие 2-аминотиазоловую группу за последние тринадцать лет с 2008 по 2020 годы. Уникальность данного обзора заключается в представленных разработанных стратегиях синтеза для получения разнообразных производных 2-аминотиазола, включая *N*-замещенные, 3-замещенные, 4-замещенные и мультизамещенные соединения. В литературных ссылках, присутствующих в данном обзоре описано множество синтетических путей получения этих 2-аминотиазолов, связанных с четырьмя различными биологическими активностями (противоопухолевая, антиоксидантная, антимикробная и противовоспалительная активности). Данный обзор будет полезен для формирования новых взглядов на разработку рациональных схем синтеза медицинских препаратов на основе 2-амино-тиазола.

В статьях [287-290] представлены схемы синтеза и разнообразные биологические активности производных 2-аминотиазола.

Обзор [291] посвящен синтезу производных оксиндола, обладающих противораковыми, противомикробными, противотуберкулезными, противовирусными,

противоревматическими, способностью снижать внутриглазное давление и антилейшманиозной активностью.

В статье [292] и в обзоре [293] представлен синтез, биологическая оценка и исследования *in silico* некоторых производных оксиндола в качестве противораковых веществ.

Обзор [294] посвящен биологическому и терапевтическому применению пиразолинов в качестве антагонистов каннабиноидных рецепторов CB1. Этот класс соединений проявляет множество активностей, включая противораковую, противоэпилептическую, антидепрессивную, антинейродегенеративную эффективность, способность к противовоспалительному, жаропонижающему и обезболивающему действию. Кроме того, они проявляют активность как антимикробные, антибактериальные и противогрибковые средства, обладают антимикобактериальной, антиамебной, антитрипаносомной, противовирусной и инсектицидной активностью. Также отмечена их гипотензивная, антиоксидантная, противодиабетическая активность, а также способность модулировать стероидные гормоны.

Идея создания гибридных молекул, объединяющих две или более терапевтические единицы в одной молекуле, является совершенно новой. Эта стратегия молекулярной гибридизации широко используется в медицине химиками для разработки новых биологически активных соединений, ориентированных на достижение нескольких целей одновременно.

Пиразолины представляют собой универсальные молекулы с сильным противораковым потенциалом, что привлекло внимание химиков в разработке таких структур. В обзоре [295] авторы представили разнообразные литературные данные о гибридных пиразолиновых соединениях, содержащих дополнительные гетероциклические или негетероциклические фрагменты. В целом эти описанные структуры проявили более высокую активность, чем их исходные соединения.

Химия 1,3,4-тиадиазола представляет собой одно из наиболее перспективных направлений для синтеза новых лекарств благодаря их разнообразным фармакологическим свойствам. Модификация тиадиазольного кольца приводит к повышению эффективности и снижению токсичности, делая его основой для различных биологических активностей. На рынке уже присутствует ряд препаратов, содержащих в своей структуре 1,3,4-тиадиазольное кольцо. В данном обзоре [296] авторы попытались систематизировать недавно синтезированные производные 1,3,4-тиадиазола, обладающие высокой фармацевтической значимостью с 2014 года.

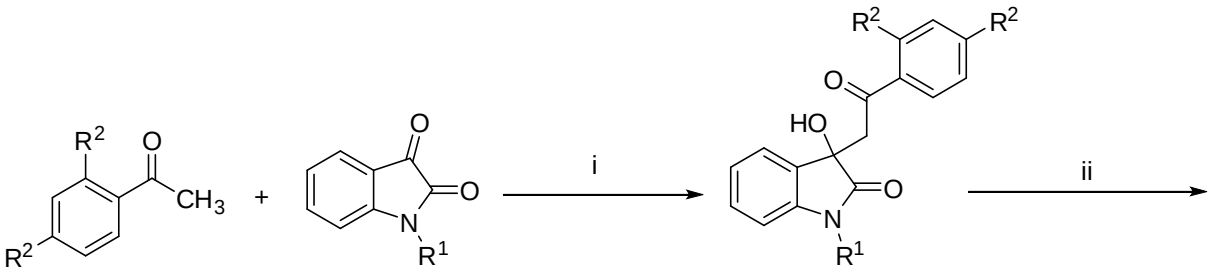
В обзорах [297, 298] авторы уделили особое внимание изомерам 1,2,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, поскольку они обладают значительными фармакологическими свойствами и химической термостойкостью, что отличает их от других изомеров. Их возможность использования в качестве биоизостерических заменителей в разработке лекарств делает их особо ценными. Авторы исследуют структурные модификации различных производных оксадиазола и тиадиазола с учетом их противотуберкулезной и противораковой фармакологической активности. Цель данной обзорной статьи состоит в тщательном изучении и анализе последних достижений в изучении ключевых биологических изомеров 1,2,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, что является отличным отправным пунктом для будущих исследований в этой области.

Авторы [299] рассматривают производные 2-Амино-1,3,4-тиадиазола как потенциальный структурный элемент для разработки перспективных противомикробных препаратов.

4.1. Синтез новых гибридных молекул, содержащих, тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол

Исходя из вышеизложенного, нами были разработаны методы синтеза гибридных молекул, содержащих тиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин и оксиндол в их структуре. Используя ацетофенон **1a** и 2,4-дихлорацетофенон **61d** в реакции с оксиндолом **154a** и его *N*-алкилированными производными **154b-h**, были получены 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-арилэтил)индолин-2-оны **155a-l**. После проведения дегидратации смесью уксусной и соляной кислот были синтезированы 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)индолин-2-оны **156a-k**. Дальнейшее взаимодействие с гидразин моногидратом привело к получению производных пиразолина **157a-c** и **158-160** (Рис.4.1.).

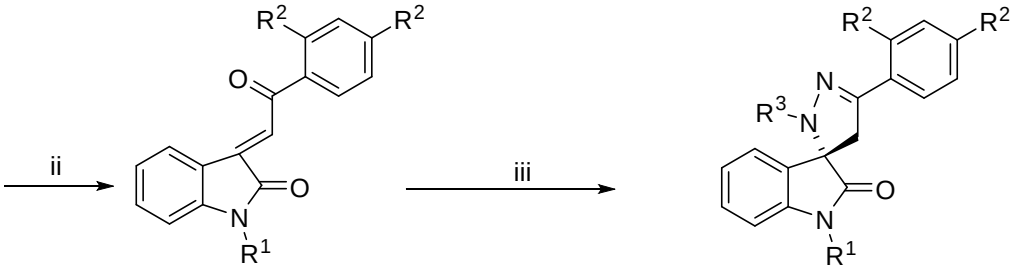
Бромированием соответствующих триазолилкетонов, до монобромпроизводного, и последующей реакцией с тиомочевиной были получены производные аминотиазола **164-168** с хорошим выходом, колеблющимся от 77 до 93%. А при взаимодействии с тиосемикарбазидом и кипячением в уксусном ангидриде были получены ацильные производные 1,3,4-тиадиазола **172-174** с выходами от 50 до 63% (Рис. 4.2).



1a R^2=H
61d R^2=Cl,

154a R^1=H
154b R^1=метил
154c R^1= этил
154d R^1= пропил
154e R^1=бутил
154f R^1=гексил
154g R^1=нонил
154h R^1=децил

155a R^1=H, R^2=H, 79%
155b R^1=H, R^2=Cl, 41%
155c R^1=метил, R^2=H, 75%
155d R^1=метил, R^2=Cl, 87%
155e R^1= этил, R^2=H, 68%
155f R^1= этил, R^2=Cl, 62%
155g R^1=пропил, R^2=H, 78%
155h R^1=бутил, R^2=Cl, 95%
155i R^1=гексил, R^2=Cl, 98%
155k R^1=нонил, R^2=Cl, 94%
155l R^1=децил, R^2=Cl, 99%

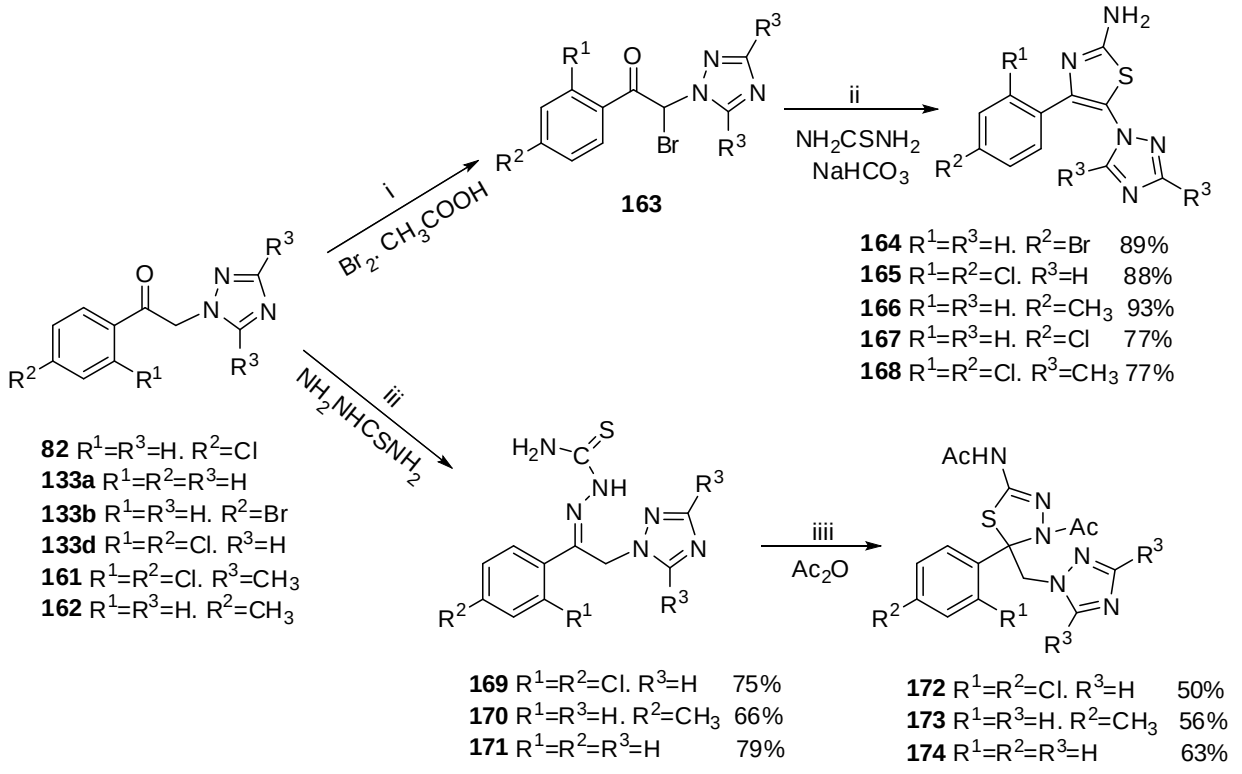


156a R^1=H, R^2=H, 59%
156b R^1=H, R^2=Cl, 59%
156c R^1=метил, R^2=H, 85%
156d R^1=метил, R^2=Cl, 94%
156e R^1= этил, R^2=H, 79%
156f R^1= этил, R^2=Cl, 98%
156g R^1=бутил, R^2=Cl, 94%
156h R^1=гексил, R^2=Cl, 97%
156i R^1=нонил, R^2=Cl, 93%
156k R^1=децил, R^2=Cl, 96%

157a R^1=R^2=R^3=H, 66%
157b R^1=R^3=H, R^2=Cl, 38%
157c R^1=метил, R^2=Cl,R^3=H 34%
158 R^1= этил, R^2=Cl, R^3=H 35%
159 R^1= Ac, R^2=H, R^3=Ac, 80%
160 R^1= этил, R^2=Cl, R^3=Ac, 69%

Реагенты и условия реакции: i) Et_2NH в 25% водном растворе этиленгликоля. **155c** и **155e** смесь H_2O-i-PrOH-Et_2NH; ii) смесь уксусной и соляной кислот 50°C; iii) NH_2NH_2, C_2H_5OH, кипячение с обратным холодильником, 4-6 часов. Для **159** и **160** пиридин, уксусный ангидрид, 96-100°C, 5 часов.

Рис. 4.1. Схема синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-арилэтил)индолин-2-онов 155a-i, 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)индолин-2-онов 156a-k и производных пиразолина 157a-c и 158-160



Реагенты и условия реакции: i) 48% HBr:AcOH 1:1, Br_2, 10°C; ii) тиомочевина, ацетон затем этанол, кипячение с обратным холодильником 2 часа, потом 5% водный раствор $NaHCO_3$ кипячение с обратным холодильником 5 часов. iii) тиосемикарбазид, EtOH, 50°C, кат. 30% HCl, кипячение с обратным холодильником в течение 1-6 часов. iiii) кипячение в Ac_2O, в течение 3-6 часов.

Рис. 4.2. Синтез производных аминотиазола 164-168 и ацильных производных 1,3,4-тиадиазола 172-174

1-алкилиндолин 2,3-дионы **154a-h** были получены согласно методике [300].

При взаимодействии изатина **154** с ацетофеноном **1a** выход альдоля **155a** составляет 79%, при замене на 2,4-дихлорацетофенон **61d** выход альдоля **155b** почти вдвое меньше, всего 41%. Это свидетельствует о влиянии заместителей в ароматическом кольце, которые влияют на активность метильной группы в качестве метиленовой компоненты в реакции конденсации с изатином. Важно отметить, что в случае, получения альдолей, при взаимодействии алкилированных изатинов **155d-l** с ацетофеноном **1a** или 2,4-дихлорацетонон **61d** выход конечных продуктов практически не зависит от природы заместителей в ацетофеноне и колеблется от 62% для **155f** и 99% для **155l**.

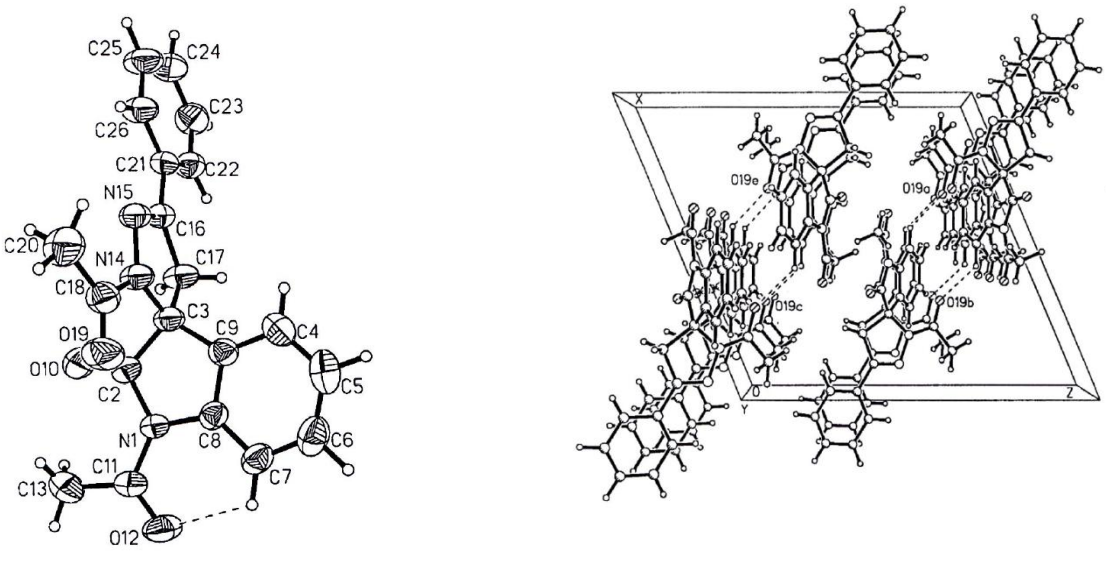
При дегидратации альдолей **155a-b**, полученных исходя из изатина, в присутствии смеси уксусной и соляной кислот, выход конечного продукта **156a-b** составлял 59%, а при дегидратации альдолей, полученных исходя из алкилированного изатина выход был

значительно выше, составляя от 79 до 98%. Это указывает на происходящее при дегидратации альдолей **155a-b** осмоление, которое снижает выход желаемого продукта.

Предшествующие исследования стереохимии спиросоединения **157a** при атоме C(3) методом рентгеноструктурного анализа не проводились. Предпринимались попытки получить монокристаллы соединения **157a**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, однако они оказались неудачными.

Соединение **157a** мы перевели в ацетильное производное **159**, затем был получен монокристалл пригодный для рентгеноструктурного анализа. Исследование монокристалла состава $C_{20}H_{17}N_3O_3$ методом рентгеновской кристаллографии показало, что его молекулярная структура состоит из четырех колец: двух фенильных, пирролидинильного и пиразолинильного (Рис. 4.3). Ароматические кольца лежат практически в одной плоскости с примыкающими пиразолиновыми и пирролидиноновыми звеньями под двугранными углами 1,9(1) и 1,6(1)° соответственно.

Показано, что синтезированные 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны циклизуются при реакции с гидразингидратом в спиросоединения с S-конфигурацией по атому C(3) (Рис. 4.4).



а **б**

Рис. 4.3. Молекулярная структура (а) и проекция элементарной ячейки соединения 159 по оси Y (б)

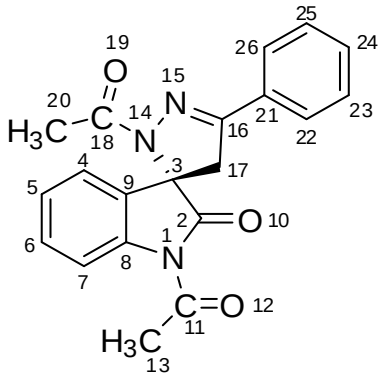


Рис. 4.4. Нумерация атомов соединения 159

4.2. Методика синтеза и исследования новых гибридных молекул, содержащих тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол

Общая методика синтеза оксиндолов 155a-l

В одногорлой колбе емкостью 50 мл смешивают 1,61 г. (10 ммоль) 1-метилиндолин-2,3-диона **154b**, 1,89 г**.** (10 ммоль) 1-(2,4-дихлорфенил)этанона **61d** и Et_2NH (0,73 г, 10 ммоль) в 25% водном растворе этиленгликоля (20 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 6-8 часов при комнатной температуре (ТСХ контроль). Осадок отфильтровывали, и промывали 25% водным раствором этиленгликоля (3х10 мл). Выход 3,04 гр. 87%. Полученный продукт, при необходимости, кристаллизовали из соответствующего растворителя или использовали для дальнейших синтезов без дополнительной очистки.

Синтез **155c** и **155e** был проведен в смеси H_2O-i-PrOH-Et_2NH, что упростило процесс выделения конечного продукта без снижения выхода, по сравнению с предложенной методикой выше.

Синтез **156a-k** был осуществлен по стандартному методу используя смесь соляной и уксусной кислот дегидратацией **155a-l**.

Синтез 5'-фенил-2',4'-дигидроспиро[индолин-3,3'-пиразол]-2-она **157a**.

Смесь 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она **156a** 1,24 г (5 ммоль) и 98% гидразингидрата 0,3 гр. (6 ммоль) в абсолютном этаноле (35 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч до завершения реакции (ТСХ контроль). Смесь оставили на ночь, выпавшие кристаллы отфильтровали и кристаллизовали из этанола. Выход 0,87 г 66%. Т.пл. 202-208°С. Аналогично были получены **157b,c** и **158**.

Ацетилирование пиразолиноксоиндолов **156a** и **156f** (общая методика). К суспензии пиразолиндола (5 ммоль) в Ac_2O (7,65 г, 7,5 ммоль) добавляли пиридин (0,079 г, 1 ммоль) смесь нагревали при 95-100°С. в течение 5 ч. до завершения реакции (ТСХ контроль). Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (2 мл) и после перемешивания в течение 2,5 часов осадок отфильтровывали, промывали водой (15 мл), а затем *i*-PrOH (2 мл). Остаток сушили над NaOH в вакууме, а затем перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Общая методика получения 4-арил-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-аминов 164-168

Бромирование кетонов **82**, **161**, **133b**, **133d** и **162.** В 100 мл смеси 48% HBr:AcOH 1:1 растворяли 10 ммоль соответствующего кетона при 10 °С, затем добавляли 11 ммоль брома капельно. Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов. Выливали в воду экстрагировали хлороформом, 3х50 мл, промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя при пониженном давлении сырой продукт **163** использовали без очистки на следующем этапе.

Смесь бромида (10 ммоль) **163** и тиомочевины (10 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и после отгонки растворителя полученное твердое вещество кипятили с обратным холодильником в этаноле (50 мл) 2 часа. После выпаривания EtOH добавляли 5% водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником 5 часов. Твердое вещество фильтровали, сушили и кристаллизовали из этанола.

Общая методика синтеза тиосемикарбазонов 169-171

Соответствующий кетон (1 ммоль) в EtOH (10 мл) и тиосемикарбазид (1 ммоль) в EtOH (10 мл) смешивали при 50 °С. К перемешиваемому раствору добавляли три капли 30% HCl и кипятили с обратным холодильником в течение 1-6 часов (контроль ТСХ). Реакционную массу охлаждали, осадок фильтровали и перекристаллизовывали, используя соответствующий растворитель.

Общая методика гетероциклизации тиосемикарбазонов в 1,3,4-тиадиазолины 172-174

После кипячения в течение 3-6 часов тиосемикарбазонов **169-171** (10 ммоль) в Ac_2O (25 мл) раствор охлаждали. и после добавления H_2O (5 мл) оставляли на ночь при

комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой. сушили над P_2O_5 и кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

3-Гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он **(155a).** Т. пл. 178-180ºС (этанол). Выход 79%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1670, 1690 (C=O), 3240 (NH), 3270-3350 (OH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 3.58 (с, 1H, OH), 3.84, 3.95 (д, д, 2H, CH_2, J=15.2, 10.8), 6.15-7.94 (м, 9H, аром.), 10.31 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{16}H_{13}NO_3$: Вычислено: C, 71.68; H, 4.73; N, 5.21. Найдено: C, 71.90; H, 4.73; N, 5.24%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он **(155b).** Т. пл. 164-165°С (изопропанол). Выход 41%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1645, 1680 (C=O), 3100 (NH), 3290-3350 (OH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 3.58-3.68 (д, д, 2H, CH_2, J=14.5, 11.2), 6.19 (с, 1H, OH), 6.76-7.62 (м, 7H, аром.), 10.32 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{16}H_{11}Cl_2NO_3$: Вычислено: C, 57.20; H, 3.09; Cl, 21.28; N, 4.07. Найдено: C, 57.17; H, 3.30; Cl, 21.09; N, 4.17%.

3-Гидрокси-1-метил-3-(2-оксо-2-фенил)индолин-2-он **(155c)**. Т.пл. 172-175°С (изопропанол). Выход 75%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1650, 1685 (C=O), 3330-3400 (OH).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 3.18 (с, 3H, CH_3), 3.51, 3.62 (д, д, 2H, CH_2, J=14.8, 8), 4.31 (с, 1H, OH), 6.10-7.74 (м, 9H, аром.). Элементный анализ для $C_{17}H_{15}NO_3$: Вычислено: C, 72.49; H, 5.06; N, 4.90. Найдено: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидрокси-1-метилиндолин-2-он **(155d).** Т.пл. 161-164°С (изопропанол). Выход 90%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 775 (C-Cl), 1645, 1680 (C=O), 3330-3390 (OH).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 3.18 (с, 3H, CH_3), 3.51, 3.62 (д, д, 2H, CH_2, J=18.3, 11.5), 4.31 (с, 1H, OH), 6.10-7.74 (м, 9H, аром.). Элементный анализ для $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$: Вычислено: C, 58.18; H, 3.72; Cl, 20.09; N, 4.12. Найдено: C, 58.31; H, 3.74; Cl, 20.25; N, 4.00%.

1-Этил-3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он **(155e).** Т.пл. 120-121°С (этанол). Выход 68%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1655, 1690 (С=О), 3320-3390 (ОН).

^{1}Н ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 1.30 (т, 3Н, CH_3, J=7.2), 3.46-4.01 (м, 4Н, $2CH_2$), 4.78 (с, 1Н, ОН), 6.61-7.92 (м, 9Н, аром.). Элементный анализ для $C_{18}H_{17}NO_3$: Вычислено: С, 73.24; Н, 5.70; N, 4.60. Найдено: С, 73.20; Н, 5.80; N, 4.74%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил]-1-этил-3-гидроксииндолин-2-он **(155f).** Т.пл. 135-138°С (этанол). Выход 62%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 775 (С-Cl), 1655, 1690 (С=О), 3200-3400 (ОН).

^{1}Н ЯМР, $CDCl_3$,δ, ppm, J/Hz: 1.27 (т, 3Н, CH_3, J=7.2), 3.44-3.94 (м, 4Н, $2CH_2$), 4.65 (с, 1Н, ОН), 6.78-7.52 (м, 7Н, аром.). Элементный анализ для $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$: Вычислено: С, 59.30; Н, 3.91; Cl, 19.39; N, 4.00. Найдено: С, 59.36; Н, 4.15; Cl, 19.47; N, 3.85%.

3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-пропилиндолин-2-он **(155g).** Выход 76%, желтые кристаллы, т. пл. 149-150°С (этанол).

^{1}Н ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 0.90 (т, 3Н, J=8.7, CH_3CH_2); 1.62-3.38 (м, 4Н, $2CH_2$), 2.06 (с, 3Н, Me); 2.76 (дд, 2Н, CH_2, АВ-система, J=11.01, 14.49), 5.99 (с, 1Н, ОН), 6.83-7.98 (м, 4Н, аром). Элементный анализ для $C_{22}H_{25}N_2O_3$. Вычислено/Найдено: С 69.64/69.77, Н 6.64/6.99, N 11.07/10.92.

1-бутил-3-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-3-гидроксииндолин-2-он **(155h).** Выход 95%, масло.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 0.97-1.34 (м, 7Н, CH_3, $2CH_2$), 3.26-4.01 (м, 4Н, NCH_2, CH_2), 4.63 (с, 1Н, ОН), 6.71-7.73 (м, 7Н, аром). Элементный анализ для $C_{20}H_{19}Cl_2NO_3$. Вычислено/Найдено: С 61.24/60.77, Н 4.88/4.74, N 3.57/3.71.

3-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1-гексил-3-гидроксииндолин-2-он **(155i).** Выход 91%, масло.

^{1}Н ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 0.87-1.47 (м, 11Н, CH_3, $4CH_2$), 3.20-3.89 (м, 4Н, NCH_2, CH_2), 4.57 (с, 1Н, ОН), 6.61-7.79 (м, 7Н, аром). Элементный анализ для $C_{22}H_{23}Cl_2NO_3$. Вычислено/Найдено: С 62.86/62.41, Н 5.52/5.82, N 3.33/3.30.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидрокси-1-нониллиндолин-2-он **(155k).** Масло. Выход 94%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1655, 1675 (C=O), 3300-3400 (OH).

^{1}H ЯМР $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 0.87-1.47 (м, 11H, $CH_3(CH_2)_4$), 3.20-3.89 (м, 4H, CH_3CH_2, NCH_2), 4.57 (с, 1H, OH), 6.61-7.79 (м, 7H, аром.). Элементный анализ для $C_{25}H_{29}Cl_2NO_3$: Вычислено: C, 64.82; H, 6.21; Cl, 15.28; N, 2.96. Найдено: C, 64.94; H, 6.32; Cl, 15.33; N, 3.03%.

1-децил-3-[2-(2, 4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он **(155l).** Масло. Выход 97%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1660, 1685 (C=O), 3380 (OH).

^{1}H ЯМР $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 0.92-1.46 (м, 17H, $CH_3(CH_2)_8$), 3.01-3.93 (м, 4H, CH_3CH_2, NCH_2), 4.57 (с, 1H, OH), 6.78-7.67 (м, 7H, аром.). Элементный анализ для $C_{26}H_{31}Cl_2NO_3$: Вычислено: C, 64.97; H, 6.61; Cl, 14.83; N, 3.13. Найдено: C, 65.54; H, 6.56; Cl, 14.88; N, 2.94%.

3-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)-2-индолин-2-он **(156a).** Т. пл. 195-197°C (изопропанол). Выход 88%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1670, 1675 (C=O), 3440 (NH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 6.83-8.14 (м, 9H, аром.), 7.71 (с, 1H, C=CH), 10.83 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{16}H_{11}NO_2$: Вычислено: C, 76.99; H, 4.77; N, 5.38. Найдено: C, 77.10; H, 4.45; N, 5.62%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-индолин-2-он **(156b).** Т. пл. 226-227°C (изопропанол). Выход 59%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 770 (C-Cl), 1670, 1675 (C=O), 3150 (NH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 6.84-8.35 (м, 7H, аром.), 7.75 (с, 1H, C=CH), 10.86 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{16}H_9Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 60.33; H, 2.90; Cl, 22.17; N, 4.32. Найдено: C, 60.40; H, 2.85; Cl, 22.29; N, 4.40%.

1-Метил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он **(156c).** Т.пл. 131-132°C (бензол). Выход 85%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1665, 1675 (C=O), 3280 (NH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 3.15 (с, 3H, CH_3), 6.64-8.27 (м, 9H, аром.), 7.78 (с, 1H, C=CH). Элементный анализ для $C_{17}H_{13}NO_2$: Вычислено: C, 77.53; H, 4.87; N, 5.19. Найдено: C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-метилиндолин-2-он **(156d).** Т.пл. 175-176°C (этанол). Выход 94%. Элементный анализ для $C_{17}H_{11}Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 60.99; H, 3.59; Cl, 21.17; N, 4.45. Найдено: C, 61.47; H, 3.34; Cl, 21.35; N, 4.22%.

1-Этил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он **(156e).** Т.пл. 131-132°C (этанол). Выход 79%. Элементный анализ для $C_{18}H_{15}NO_2$: Вычислено: C, 77.93; H, 5.44; N, 4.91. Найдено: C, 77.96; H, 5.45; N, 5.05%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-этилиндолин-2-он **(156f).** Т.пл. 98-100°C (этанол). Выход 98%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1670, 1685 (C=O).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 1.20 (т, 3H, CH_3, J=7.2), 3.70 (кв, 2H, CH_2, J=7.2), 6.69-8.52 (м, 7H, аром.), 7.51 (с, 1H, C=CH). Элементный анализ для $C_{18}H_{13}Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 62.51; H, 3.78; Cl, 20.52; N, 4.39. Найдено: C, 62.45; H, 3.78; Cl, 20.48; N, 4.05%.

1-Бутил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он **(156g).** Масло. Выход 94%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 770 (C-Cl), 1655, 1675 (C=O).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 0.90-1.31 (м, 7H, $CH_3(CH_2)_2$), 3.06-3.96 (м, 4H, CH_3CH_2, NCH_2), 6.71-7.73 (м, 7H, аром.), 7.76 (с, 1H, C=CH). Элементный анализ для $C_{20}H_{17}Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 64.02; H, 4.41; Cl, 18.99; N, 3.90. Найдено: C, 64.18; H, 4.58; Cl, 18.95; N, 3.74%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-гексилиндолин-2-он **(156h).** Масло. Выход 97%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 785 (C-Cl), 1665, 1670 (C=O).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 0.71-1.32 (м, 11H, $CH_3(CH_2)_4$), 3.40-3.59 (м, 4H, CH_3CH_2, NCH_2), 6.60-7.84 (м, 8H, аром., C=CH). Элементный анализ для $C_{22}H_{21}Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 65.81; H, 5.10; Cl, 17.59; N, 3.37. Найдено: C, 65.68; H, 5.26; Cl, 17.62; N, 3.48%.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]-1-нонилиндолин-2-он **(156i).** Масло. Выход 93%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 770 (C-Cl), 1655, 1685 (C=O).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 0.67-1.33 (м, 15H, $CH_3(CH_2)_7$), 3.87-3.90 (м, 4H, CH_3CH_2, NCH_2), 6.80-7.77 (м, 8H, аром., C=CH). Элементный анализ для $C_{25}H_{27}Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 67.89; H, 6.14; Cl, 15.83; N, 3.30. Найдено: C, 67.57; H, 6.12; Cl, 15.96; N, 3.15%.

1-Децил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он **(156k).** Масло. Выход 96%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1660, 1685 (C=O).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 0.82-1.26 (м, 17H, $CH_3(CH_2)_8$), 2.85-3.91 (м, 4H, CH_3CH_2, NCH_2), 6.78-7.67 (м, 8H, аром., C=CH). Элементный анализ для $C_{26}H_{29}Cl_2NO_2$: Вычислено: C, 68.00; H, 6.47; Cl, 15.39; N, 2.87. Найдено: C, 68.12; H, 6.38; Cl, 15.47; N, 3.06%.

5'-Фенил-2',4'-дигидроспиро[3H-индол-3,3'-[3H]-пиразол]-2(1H)-он **(157a).** Т.пл. 202-208°C (изопропанол). Выход 66%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1630 (C=N), 3150-3330 (NH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 3.15-3.95 (м, 2H, CH_2), 6.82-7.84 (м, 9H, аром.), 7.92 (с, 1H, NNH), 10.40 (с, 1H, CONH). Элементный анализ для $C_{16}H_{13}N_3O$: Вычислено: C, 72.78; H, 4.76; N, 16.07. Найдено: C, 72.99; H, 4.98; N, 15.96%.

5'-(2,4-Дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро[3H-индол-3,3'-[3H]-пиразол]-2(1H)-он **(157b).** Т.пл. 224-225°C (изопропанол). Выход 38%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1635 (C=N), 3150-3330 (NH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 3.18-3.65 (м, 2H, CH_2), 6.85-7.76 (м, 9H, аром.), 8.21 (с, 1H, NNH), 10.53 (с, 1H, CONH). Элементный анализ для $C_{16}H_{11}Cl_2N_3O$: Вычислено: C, 58.01; H, 3.66; Cl, 21.22; N, 12.27. Найдено: C, 57.85; H, 3.34; Cl, 21.35; N, 12.65%.

5'-(2,4-Дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро-[3H-индол-3,3'-[3H]-пиразол]-1-метил-2(1H)-он **(157c).** Т.пл. 200-201°C (этанол). Выход 34%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1630 (C=N), 3150-3330 (NH).

^{1}H ЯМР, $(CD_3)_2SO$, δ, ppm, J/Hz: 3.14 (с, 3H, CH_3), 3.37-3.61 (м, 2H, CH_2), 6.97-7.78 (м, 9H, аром.), 8.16 (с, 1H, NNH). Элементный анализ для $C_{17}H_{13}Cl_2N_3O$: Вычислено: C, 58.75; H, 3.77; Cl, 20.59; N, 12.25. Найдено: C, 58.98; H, 3.78; Cl, 20.48; N, 12.14%.

5'-(2,4-Дихлорфенил)-2',4'-дигидроспиро[3H-индол-3,3'-[3H]-пиразол]-1-этил-2(1H)-он **(158).** Т пл. 161-164°C (бензол). Выход 35%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1620 (C=N), 1685 (C=O), 3280 (NH).

^{1}H ЯМР, CD_3CN, δ, ppm, J/Hz: 1.25 (т, 3H, CH_3, J=7.2), 3.40-4.01 (м, 4H, $2CH_2$), 6.95-7.84 (м, 7H, аром.), 7.98 (с, 1H, NNH). Элементный анализ для $C_{18}H_{15}Cl_2N_3O$: Вычислено: C, 60.00; H, 4.34; Cl, 19.71; N, 11.78. Найдено: C, 60.01; H, 4.20; Cl, 19.98; N, 11.66%.

1,2'-Диацетил-5'-фенил-2',4'-дигидроспиро[3H-индол-3,3'-[3H]-пиразол]-2(1H)-он **(159).** Т.пл. 173-174°C (изопропанол). Выход 80%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 1635 (C=N), 1655, 1680 (C=O).

^{1}H ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm, J/Hz: 2.26, 2.59 (с, с, 6H, $2CH_3$), 3.68, 3.75 (д, д, 2H, CH_2, J=13.3, 8), 7.12-8.21 (м, 7H, аром.).

^{13}C ЯМР, $CDCl_3$, δ, ppm: 21.33, 26.15, 67.45, 129.13, 130.20, 139.0, 153.35, 167.36, 170.42, 172.13, 175.26. Элементный анализ для $C_{20}H_{17}N_3O$: Вычислено: C, 69.01; H, 4.90; N, 11.97. Найдено: C, 69.15; H, 4.93; N, 12.10%.

2'-Ацетил-5'-(2,4-дихлорфенил)-1-этил-2',4'-дигидроспиро[3H-индол-3,3'-[3H]пиразол] 2(1H)-он **(160).** Т.пл. 204-207°C (изопропанол). Выход 69%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 780 (C-Cl), 1625 (C=N), 1675 (C=O), 3280 (NH).

^{1}H ЯМР, CD_3CN, δ, ppm, J/Hz: 1.25 (т, 3H, CH_3, J=7.2), 2.26 (с, 3H, $COCH_3$), 3.46-4.01 (м, 4H, $2CH_2$), 6.95-7.84 (м, 7H, аром.). Элементный анализ для $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_2$: Вычислено: C, 59.73; H, 4.39; Cl, 17.54; N, 10.26. Найдено: C, 59.71; H, 4.26; Cl, 17.63; N, 10.45%.

4-(4-бромфенил)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)тиазол-2-амин **(164)**. Выход 89%, желтые кристаллы, т. пл. 230-232°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 7.31-7.67 (м, 6H, NH_2, аром), 8.11 (с, 1H, триазол), 8.45 (с, 1H, триазол). Элементный анализ для $C_{11}H_8BrN_3S$. Вычислено/Найдено: C 41.01/40.98, H 2.50/2.71, N 21.74/21.72.

4-(2,4-дихлорфенил)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)тиазол-2-амин **(165).** Выход 88%, белые кристаллы, т.пл. 245-246°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 7.18-7.40 (м, 6H, NH_2, аром), 8.18 (с, 1H, триазол), 8.56 (с, 1H, триазол). Элементный анализ для $C_{11}H_8ClN_5S$. Вычислено/Найдено: C 47.57/47.83, H 2.90/2.59, N 25.22/25.03.

4-п-толил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)тиазол-2-амин **(166).** Выход 93%, белые кристаллы, т. пл. 250°C (разл., этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 2.26 (с, 3H, Me), 7.05 (уш. с, 4H, аром), 7.3 (с, 2H, NH_2), 8.15 (с, 1H, триазол), 8.47 (с, 1H, триазол). Элементный анализ для $C_{12}H_{11}ClN_5S$. Вычислено/Найдено: C 56.01/56.21, H 4.31/4.00, N 27.22/27.47.

4-(4-хлорфенил)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)тиазол-2-амин **(167).** Выход 77%, белые кристаллы, т. пл. 243-244°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 7.23-7.51 (м, 5H, NH_2, аром), 7.97 (с, 1H, триазол), 8.51 (с, 1H, триазол). Элементный анализ для $C_{11}H_7Cl_2N_5S$. Вычислено/Найдено: C 42.22/41.98, H 2.26/2.08, N 22.43/22.65.

4-(2,4-дихлорфенил)-5-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)тиазол-2-амин **(168).** Выход 77%, белые кристаллы, т. пл. 285-286°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 2.00 (с, 3H, Me), 2.18 (с, 3H, Me), 7.20-7.50 (м, 5H, NH_2, аром). Элементный анализ для $C_{13}H_{11}Cl_2N_5S$. Вычислено/Найдено: C 45.89/46.32, H 3.26/3.11, N 20.58/20.68.

2-(1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1ил)этилиден) гидразин карботиоамид **(169)**. Выход 75%, желтые кристаллы, т. пл. 162-163°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 5,71 (с, 2H, CH_2), 7,36 (м, 5H, аром), 7.93 (с, 1H, триазол), 8,12-8,52 (м, 2H, NH_2), 8,68 (с, 1H, триазол), 10,97 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{11}H_{12}N_6S$. Вычислено/Найдено: C 50.75/50.97, H 4.65/4.83, N 32.28/32.55.

2-(1-п-толил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилиден)гидразинкарботиоамид **(170).** Выход 66%, желтые кристаллы, т. пл. 194-199°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 2.26 (с, 3H, CH_3), 5.69 (с, 2H, CH_2), 7.09-7.68 (м, 4H, аром), 7.94 (с, 1H,триазол), 8.09-8.44 (м, 2H, NH_2), 8.66 (с, 1H, триазол), 10.94 (с, 1H, NH).

Элементный анализ для $C_{12}H_{14}N_6S$. Вычислено/Найдено: C 52.54/52.66, H 5.14/5.33, N 30.63/30.76.

2-(1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилиден)гидразинкарботиоамид **(171).** Выход 79%, желтые кристаллы, т. пл. 187-190°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 5.29 (с, 2H, CH_2), 6.98-8.48 (м, 5H, аром, NH_2), 7.92 (с, 1H, триазол), 8.48 (с, 1H, триазол), 10.21 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{11}H_{10}Cl_2N_6S$. Вычислено/Найдено: C 40.13/40.34, H 3.06/3.06, N 25.53/25.67.

N-(5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-ацетил-5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид **(172).** Выход 50%, желтые кристаллы, т. пл. 226-236°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 1.93 (с, 3H, COCH3), 2.17 (с, 3H, COCH3), 5.30, 5.36 (д, д, 2H, CH_2, AB-система, J=14.43, 23), 7.41 (м, 5H, аром), 8.01 (с, 1H, триазол), 8.55 (с, 1H, триазол), 11.55 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{15}H_{16}N_6O_2S$. Вычислено/Найдено: C 52.21/52.23, H 4.68/4.77, N 24.40/24.23.

N-(5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-ацетил-5-п-толил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид **(173).** Выход 56%, желтые кристаллы, т. пл. 199°C (этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 1.94 (с, 3H, COCH3), 2.16 (с, 3H, COCH3), 5.24, 5.31 (д, д, 2H, CH2, AB-система, J=18.67, 28.92), 7.20, 7.34 (д, д, 4H, аром, J=8.65), 8.00 (с, 1H, триазол), 8.54 (с, 1H, триазол); 11.50 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{16}H_{18}N_6O_2S$. Вычислено/Найдено: C 53.65/53.44, H 5.07/4.77, N 24.40/23.37.

N-(5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4-ацетил-5-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид **(174).** Выход 63%, желтые кристаллы, т.пл. 250°C (разл., этанол).

^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz): 1.97 (с, 3H, COCH3), 2.07 (с, 3H, COCH3), 5.25, 5.32 (д, д, 2H, CH2, AB-система, J=18.67, 25.79), 7.54-7,66 (м, 3H, аром), 8.01 (с, 1H, триазол), 8.55 (с, 1H, триазол), 11,55 (с, 1H, NH). Элементный анализ для $C_{15}H_{14}Cl_2N_6O_2S$. Вычислено/Найдено: C 43.59/43.52, H 3.41/3.49, N 20.33/20.31.

4.3. Оценка биологической активности полученных соединений 155 g,d,f,h,i,l, 164-174

Таблица 4.1. Биоактивность синтезированных соединений против MT-4, MDBK, BHK-21, Vero-76, HIV-1, BVDV, YFC, CVB-2 Sb-1 VSV, VV, HSV-1 (*in vitro*)

В-во	MT-4	MDBK	BHK-21	Vero-76	HIV-1	BVDV	YFV	CVB-2	Sb-1	VSV	VV	HSV-1
	CC_{50} [μM]				EC_{50} [μM]							
155g	49	>100	>100	>100	>49	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
155d	33	>100	>100	>100	>33	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
155f	29	>100	>100	>100	>29	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
155h	17	>100	>100	>100	>17	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
155i	19	>100	>100	>80	>19	85	>80	>80	>80	>80	>80	>100
155l	45	>18	>19	>40	>45	>18	>19	>40	>40	>40	>40	>100
164	>100	>100	>100	>100	>100	>87	>100	>100	>100	>100	>100	>100
165	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
166	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
167	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
168	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
169	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
170	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
171	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
172	≤3.7	16	>100	18	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
173	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
174	16	55	>100	90	>16	>55	>100	>55	>55	>55	>55	>100

Антивирусная активность

Синтезированные соединения были оценены *in vitro* в параллельных клеточных анализах на цитотоксичность и антивирусную активность (Таблица 4.1.) против вирусов:

MT-4 - это линия клеток, которая используется для выращивания и исследования вируса человеческого иммунодефицита (ВИЧ-1).

MDBK - это линия клеток скота (Madin-Darby Bovine Kidney), часто используется в исследованиях по вирусам, связанным с болезнями животных, включая вирус болезни бовин (BVDV).

BHK-21 - это линия клеток, производная от кроличьих эмбриональных клеток (Baby Hamster Kidney - 21), используется в биологических исследованиях и для культивирования различных вирусов.

Vero-76 - это линия клеток, производная от почек зеленой обезьяны (African green monkey kidney cells), также используется для культивирования и исследования разных вирусов.

HIV-1 - это вирус иммунодефицита человека типа 1, который вызывает СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита).

BVDV - это вирус болезни бовин, который вызывает болезни у скота.

YFV - это вирус желтой лихорадки, который передается через укусы комаров и вызывает желтую лихорадку у людей.

CVB-2 - это вирус коксаки, один из вирусов, связанных с группой вирусов, вызывающих респираторные инфекции и другие заболевания.

Sb-1 и VSV - это вирус Вескулярной стоматита, который иногда используется в исследованиях вирусологии.

VV - это вирус вариолы (или оспы), вызывающий вариолу, которая была искоренена благодаря вакцинации.

HSV-1 - это герпесвирус человека типа 1, который вызывает герпес на губах и другие инфекции.

Соединения проявили различную цитотоксичность, в частности, оксиндолы **155g, 155d, 155f, 155h, 155i, 155l**, а также тиазол/триазол **172** и **174** оказались наиболее цитотоксичными для линий клеток МТ-4 (Таблица 4.1.).

Следует отметить, что соединения **155h, 155i, 172** и **174** более токсичны, чем стандартное соединение Эфавиренц.

Что касается антивирусной активности, ни одно из соединений не проявило активности против вирусов Reo-1, Sb-1, VSV, RSV, YFV и VV.

Результаты, полученные в отношении вируса болезни бовин - вируса болезни бовин (BVDV), показали, что пять соединений, два из серии оксиндолов, **155i, 155l** и три из серии триазолов **164, 172, 174**, обладали умеренной активностью. Среди всех из них наиболее активным соединением был **172**, с EC50 равным 16 мкМ.

Исследования воздействия синтезированных соединений на вирус Коксаки (CVB-2) показали, что только два соединения, **155l** и **172,** обладают умеренной активностью (EC50 >40 и >18 мкМ соответственно).

Важно отметить, что одиннадцать соединений, **155g, 155d, 155f, 155h, 155i, 155l**, **174**, проявили умеренную активность против ВИЧ-1 (EC50 >16 – м >59 мкМ).

В свете изложенных результатов можно сделать вывод, что синтезированные соединения в целом не столь активны, как противовирусные средства. Но некоторые из них показали хорошую активность против вирусов, содержащих одноцепочечную РНК с геном ($ssRNA^+$) с положительным результатом. В частности, в клеточных анализах

наиболее эффективными являются соединения **155h, 155i, 155f, 172** и **174**. против клеток MT4, BVDV и ВИЧ-1 соответственно

Выше изложенный материал был опубликован в [301-307].

4.4. Характеристика природного алкалоида триптантрина

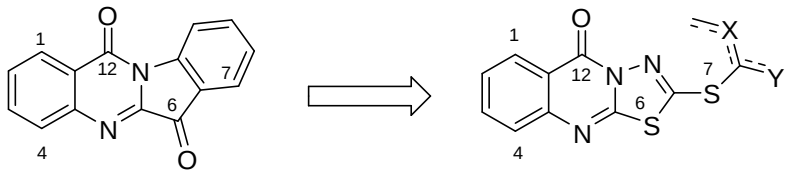
Природный продукт триптантрин индоло[2,1-b]хиназолин-6,12-дион, представляет собой алкалоид обладающий слабой основностью. Это ярко-желтое соединение состоит из хиназолинового кольца, конденсированного с индольным фрагментом и двумя карбонильными группами в 6- и 12-положениях.

Он вызвал большой интерес как потенциальное лекарственное средство благодаря своей структурной простоте, удобству синтеза различных производных и широкому спектру биологических активностей. Его многообразная биологическая активность включает противораковые, противовоспалительные, антипротозойные, противоаллергические, антимикробные и антимикобактериальные свойства.

Исследования, проведенные авторами [308, 309 и 310], фокусировались на синтезе N-оксима триптантрина в 6 положении и его исследовании в контексте лечения ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера и Паркинсона. В обзоре [311] описаны синтез соединений с триптантриновым основанием и ключевые реакции этого класса соединений. Особый интерес представляют триптантрин и его производные, которые проявляют антибактериальные, противопаразитарные и противоопухолевые свойства. Была проведена обширная работа по изучению полезности производных триптантрина в качестве красителей и пигментов, а также в области фотоэлектрических материалов. Обзор [312] посвящен исследованию путей синтеза производных триптантрина с использованием различных исходных материалов и условий реакций. Исследование [313] указывает на значительную токсичность триптантрина в отношении линии клеток эпидермоидной карциномы человека A431, при этом он оказывается нетоксичным по отношению к нормальным клеткам кожи. Авторами [314] был проведен синтез ряда производных триптантрина, а также исследована их активность против туберкулеза. Обзор [315] показывает, что триптантрин является сильным индуктором активных форм кислорода в отношении опухолевых и иммунных клеток. В обзоре [316] обсуждается разработка, синтез и биомедицинская оценка мостотрина - нового водорастворимого производного триптантрина. Обзор [317] исследует противовирусное действие триптантрина против коронавируса NL63 (HCoV-NL63). Структурная модификация природных соединений, как показывают исследования авторов [318], может значительно

увеличить эффективность и селективность биологической активности, а также существенно снизить побочные эффекты при их использовании.

Исходя из упомянутых выше деталей, мы предприняли попытку разработки и синтеза нового класса аналогов триптантина **TRYP** с общей структурой **TRYP-X** (Рис. 4.5). Была проведена оценка их ингибирующей активности против Mtb H37Rv, а также изучена токсичность на животных наиболее активного соединения.



TRYP - индоло[2,1-b]хиназолин-6,12-дион **TR-X**

Рис. 4.5. Триптантрин TRYP и TR-X новый класс синтетических аналогов триптантрина

4.5. Синтез аналогов триптантрина

Мы разработали и синтезировали ряд трициклических аналогов триптантрина TRYP, включающих различные заместители в положении S(7) (рисунок 4.7). Исходя из антраниловой кислоты **175**, мы получили метиловый эфир **176**, который в последующем взаимодействовал с гидразингидратом, образуя гидразид **177** антраниловой кислоты. Далее, с использованием реакции с тетраметилтиурамдисульфидом (ТМТД) в диметилформамиде, мы синтезировали трициклический аналог триптантрина – 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-он **178**, содержащий меркаптогруппу SH в седьмом положении.

В реакции **178** с электрофильными реагентами возможно образование S(7)-производных, а также N(8)-производных или их смеси, как показано на Рисунке 4.6. возможны таутомерные превращения 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178** в 2-тиоксо-2*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5(3*H*)-он **178a** и обратно. При оптимизации реакции алкилирования, с использованием различных оснований, соединение **178** алкилировали 1-иодпропаном и иодоэтаном для получения соответственно **179** и **180**, используя безводный карбонат калия и триэиламин. Применение триэтиламина вместо K_2CO_3 значительно увеличило выход продуктов (95 и 90%, соответственно). Следует особо отметить, что не было обнаружено образования смеси продуктов S(7)-производных, а также N(8)-производных в данных условиях

реакции. Структуры соединений **179** и **180** были характеризованы с использованием ^{1}H-ЯМР, ИК-спектроскопии и элементного анализа. Например, ^{1}H-ЯМР-спектры этих соединений показали пики в области 4.03 ppm. (S-CH_2), в то время как сигналы N-CH_2 обычно проявляются в области более слабого поля (от 4.8 до 5.5 ppm). В ИК-спектрах соединений **179** и **180** были обнаружены пики при 1331-1332 см$^{-1}$ (C-S-C), что характерно для S(7)-замещенных производных, а полосы поглощения C=S, как и SH группы отсутствовали.

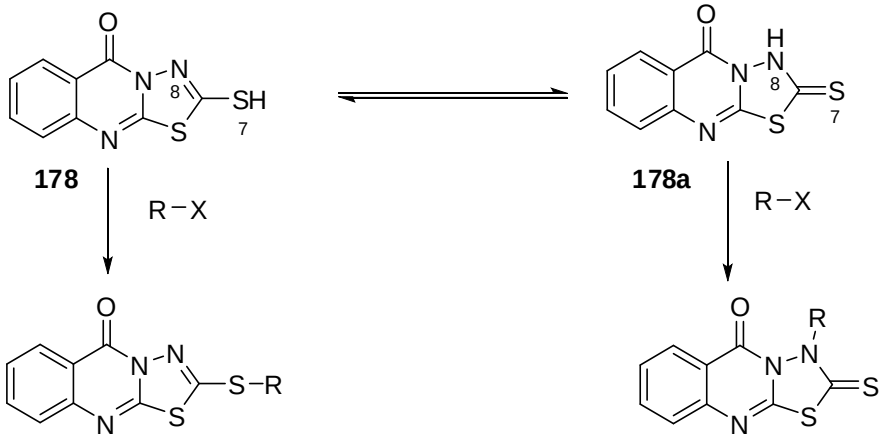


Рис. 4.6. Таутомерные превращения 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она 178 в 2-тиоксо-2*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5(3*H*)-он 178а и обратно

При взаимодействии 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178** с 1,3-дихлорбут-2-еном образуется 2-(3-хлорбут-2-енилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-он **181**, наилучший выход (87%) достигается при использовании в качестве растворителя ацетона и Et_3N в качестве основания. Аналогичная реакция соединения **178** с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты приводит к образованию продукта **182** (выход 80%). Тот же метод успешно применяется к 4-(хлорметил)пиридину с получением 2-(пиридин-4-илметилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **183** (выход 80%).

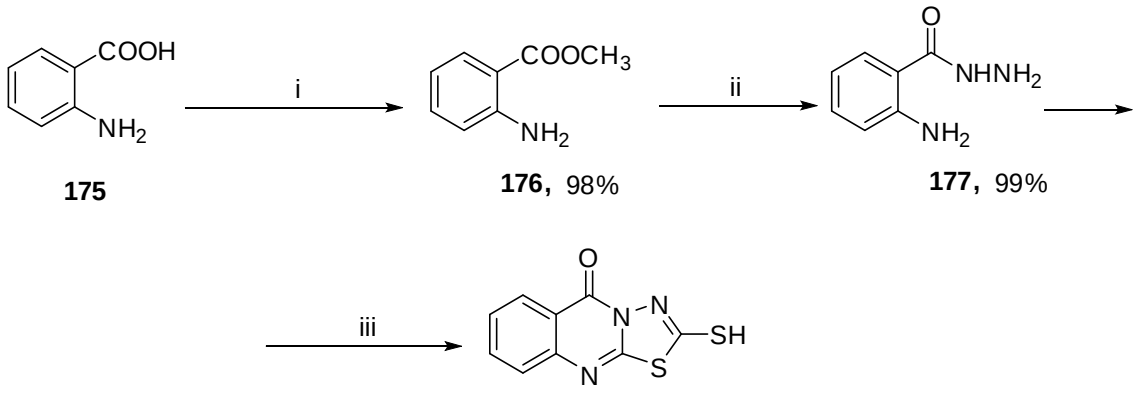
Исходя из доступности и большого разнообразия коммерчески доступных замещенных ω-бромароматических метилкетонов интерес представляло получение производных **178** с замещенными в ароматическом ядре (NO_2,OMe, Cl, Me, F), а так же 2-арил-2-бромметил-1,3-диоксоланы, которые легко получаются из соответствующих ω-бромароматических метилкетонов. Взаимодействие замещенных ω-бромацетофенонов с **178** проводили в ацетоне в присутствии триэтиламина при кипячении, выход продуктов

185, **186**, **188**, **190** и **191** был от 83 до 97%. В этих условиях были получены только S-алкилированые продукты.

Синтез новых 2-замещенных 5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-онов **187** и **189** был реализован путем алкилирования **178** с помощью соответствующих 2-арил-2-бромметил-1,3-диоксоланов в ДМФА, в качестве основания использовался безводный поташ при повышенной температуре.

Наличие электронодонорных или электроноакцепторных заместителей не оказывает существенного влияния на выход конечного продукта, например, производные кетона и его 1,3-диоксолана с метоксигруппой в мета-положении получены с разумными выходами, соответственно 83% (**188**) и 78% (**189**). Производное 1,3-диоксолана без заместителя (**187**) было получено с выходом 75%.

4.6. Методы синтеза и исследования аналогов триптантрина (2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она) 178



175 **176,** 98% **177,** 99% **178,** 75%

Реагенты и условия реакции: i) H_2SO_4, MeOH, кипячение с обратным холодильником, 5 часов, ТСХ контроль, ii) гидразин моногидрат, кипячение с обратным холодильником 2 часа, iii) ТМТД, ДМФА, 95°С, 2 часа

Рис. 4.7.Схема синтеза 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она 178

Синтез метилового эфира антраниловой кислоты 176 (Рис. 4.7.)

В колбу, содержащую 65 г (0,255 моль) антраниловой кислоты **175** и 85 мл. метилового спирта, при перемешивании добавляли в течении 2-х часов 70 мл H_2SO_4 (ρ=1,84 г/мл), поддерживая температуру реакционной среды 65 ^oC. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 6 часов. ТСХ контроль за ходом реакции.

После окончания реакции, реакционную смесь охлаждают и нейтрализуют раствором соды. Выделившийся метилантранилат экстрагируют хлористым метиленом (3х150 мл) , органический экстракт промывают раствором гидрокарбоната натрия, водой и сушат безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя при пониженном давлении получают 64,7 г (98%) темно-красного маслянистого продукта, который можно использовать для получения гидразида антраниловой кислоты без очистки.

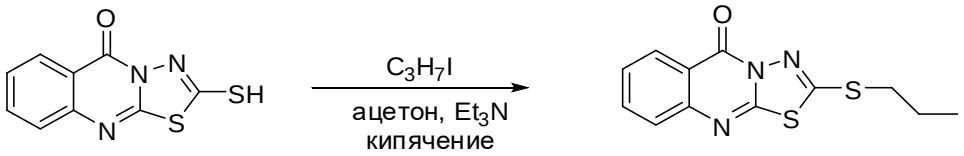
Синтез гидразида антраниловой кислоты 177

В колбе смешивают 65 г (0,255 моль) метилового эфира антраниловой кислоты и 65 мл гидразин гидрата (80% водного раствора гидразина). Смесь кипятят 5 часов, после охлаждения реакционную массу фильтруют, промывают водой и спиртом. Выход: 38 г (99%). Т.пл.122-125°С.

Синтез 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она 178

В колбе смешивают 92,2 г (0,38 моль) ТМТД (тетраметил тиурамдисульфида) с 100 мл. ДМФА, нагревают до 90°С и при перемешивании добавляют 38 г (0,25 моль) гидразида антраниловой кислоты в 100 мл. ДМФА. Реакционную массу перемешивают при данной температуре в течении 1 часа, выливают в 5% р-р КОН, фильтруют от образовавшейся серы, фильтрат подкисляют 10% р-ром HCl, фильтруют, промывают водой и сушат. Выход: 44,35 г (75%).

Наработка 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-она **179. (**Рис. 4.8.)



178, 75% **179,** 95%

Реагенты и условия реакции: триэтиламин, ацетон, иодистый пропил кипячение в течение 16 часов. ТСХ контроль.

Рис. 4.8. Схема синтеза 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-она 179

В колбе смешивают (19 г 0,08 моль) 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178** с (8 г 0,08 моль) триэтиламина и 500 мл ацетона (Рис.6.4.). Реакционную массу нагревают до кипения, а затем добавляют (14,5 г 0,085 моль) иодистого пропила. Реакционную массу кипятят 2 дня. После окончания реакции ацетон

отгоняют на роторном испарителе, остаток суспензируют в воде, фильтруют, промывают водой, ацетоном и сушат при комнатной температуре. Выход 21,3 г. (95%). Данная методика применима для синтеза **179-183**, **185**, **186**, **188**, **190** и **191**.

Соединения **184, 187** и **189** были синтезированы следующим образом:

Раствор 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178** 0,42 г. (1,8 ммоль) в 5 мл ДМФА и 0,62 г (4,5 ммоль) карбоната калия в трехгорлой колбе, снабженной, термометром, механической мешалкой и обратным холодильником перемешивали 5 минут при комнатной температуре. Затем добавили (1,8 ммоль) соответствующего 2-бромометил-2-фенил-1,3-диоксолана или 2-хлорпиримидина в 3 мл ДМФА. Температуру реакционной массы постепенно подняли до 130°С и перемешивали в течение 3 часов (ТСХ контроль). Затем реакционную массу охладили, добавили при перемешивании 50 мл воды, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

***2-(пропилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (*179).** Т. пл. 114-116°С (этанол). Выход 95%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 683.9, 762.8, 904.1, 991.4, 1058.8, 1281.5, 1301, 1332.2, 1429.3, 1463.6, 1484.8, 1550.8, 1572.0, 1705.2, 2874.2, 2933.8, 2957.9, 3070.5.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6, δ, ppm, J/Hz: 8.25 (дд, 1H, аром, J=8.1, 1.3), 7.88 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.2, 1.5), 7.66 (dm, 1H, аром, J=8.1), 7.55 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.3, 1.3), 3.33 (т, 2H, J=7.2), 1.81 (р, 2H, J=7.2), 1,03 (т, 3H, J=7.2).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 158.05, 157.98, 155.86, 147.31, 135.30, 127.32, 126.55, 119.17, 35.10, 22.48, 13.47. Элементный анализ для $C_{12}H_{11}N_3OS_2$: Вычислено: С, 51.96; Н, 4.00; N, 15.15. Найдено: С, 51.87; Н, 4.03; N, 15.18%.

***2-(этилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (*180).** Т. пл. 110-112°С (этанол). Выход 90%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 662.7, 683.9, 748.2, 788.8, 872.8, 902.9, 973.9, 991.2, 1049.7, 1074.6, 1104.1, 1146.5, 1178.1, 1261.6, 1282.7, 1302.7, 1331.7, 1374.5, 1423.3, 1456.3, 1482.7,1547.2, 1570.8, 1607.0, 1655.7, 1689.1,1755.7, 2870.4, 2932.6, 2971.9.

^{1}H ЯМР, DMSO-**D_6**, **δ**, ppm, J/Hz: 8.24 (дд, 1H, аром, J=8.0, 1.0), 7.87 (ддд, 1H, аром, J=8.0, 7.1, 1.5), 7.64 (д, 1H, аром, J=8.0), 7.54 (ддд, 1H, аром, J=8.0, 7.1, 1.0), 3.35 (кв, 2H, J=7.3), 1.43 (т, 3H, J=7.3).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 157.98, 157.89, 155.86, 147.30, 135.28, 127.31, 126.54, 126.46, 119.16, 27.87, 14.84. Элементный анализ для $C_{11}H_9N_3OS_2$: Вычислено: C, 50.17; H, 3.44; N, 15.96. Найдено: C, 50.08; H, 3.48; N, 16.01%.

(E/Z)-2-(3-хлорбут-2-этилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**(181).** Т. пл. 120-122°C (этанол). Выход 87%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 689.5, 765.0, 786.2, 837.1, 879.2, 906.1, 984.9, 1059.9, 1095.8, 1141.1, 1175.3, 1227.3, 1281.0, 1301.5, 1331.8, 1379.9, 1407.0, 1429.7 1454.7, 1490.5, 1554.4, 1578.2, 1694.9, 1744.1, 2915.4, 3042.4.

^{1}H ЯМР DMSO-D_6, δ, ppm, J/Hz: 8.24 (д, 1H, аром, J=8.2), 7.86 (ддд, 1H, аром, J=8.2, 7.2, 1.3), 7.63 (д, 1H, аром, J=8.2), 7.54 (т, 1H, аром, J=7.2), 6.006 и 6.004 (*E/Z* изомеры) (т, 1H, J=7.4), 4.7 (д, 2H, J=7.4), 2.17 (с, 3H).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 158.06, 157.30, 155.84, 147.28, 135.96, 135.33, 127.32, 126.55, 126.49, 120.47, 119.13, 31.47, 26.27. Элементный анализ для $C_{13}H_{10}ClN_3OS_2$: Вычислено: C, 48.22; H, 3.11; N, 12.98. Найдено: C, 48.24; H, 3.18; N, 13.09%.

метил 2-(5-оксо-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-2-илтио)ацетат (**(182).** Т. пл. 187-189°C (этанол).. Выход 80%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 691.1, 774.6, 798.5, 888.7, 907.1, 989.7, 1029.3, 1067.2, 1107.6, 1172.7, 1204.9, 1279.5, 1296.9, 1319.3, 1382.2, 1434.5, 1462.1, 1493.5, 1554.7, 1576.7, 1698.7, 1731.2, 2927.5, 2981.0.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6, δ, ppm, J/Hz: 8.24 (дд, 1H, аром, J=8.1, 1.3), 7.87 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.2, 1.5), 7.65 (dm, 1H, аром, J=8.1), 7.54 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.3, 1.3), 4.33 (с, 2H), 3.72 (с, 3H).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 168.59, 158.09, 157.17, 155.79, 147.31, 135.36, 127.32, 126.59, 126.52, 119.14, 53.30, 34.72. Элементный анализ для $C_{12}H_9N_3O_3S_2$: Вычислено: C, 46.89; H, 2.95; N, 13.67. Найдено: C, 46.82; H, 3.05; N, 13.71%.

2-(пиридин-4-илметилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**(183).** Т. пл. 199-200°C (этанол). Выход 92%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 669.8, 684.8, 751.2, 761.8, 770.5, 790.0, 866.0, 907.9, 966.7, 993.2, 1026.7, 1073.8, 1139.1, 1168.5, 1182.5, 1215.9, 1280.5, 1295.0, 1378.6, 1426.8, 1455.7, 1480.7, 1546.5, 1560.3, 1607.7, 1693.6, 1751.9, 2976.8, 3067.0.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6, δ, ppm, J/Hz: 8.55 (д, 2H, аром, J=4.8), 8.25 (д, 1H, аром, J=8.0), 7.87 (т, 1H, аром, J=7.7), 7.64 (д, 1H, аром, J=8.3), 7.56 (м, 3H, аром).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 158.05, 157.09, 155.87, 150.31, 147.33, 145.77, 135.35, 127.31, 126.57, 126.51, 124.77, 119.16, 35.34. Элементный анализ для $C_{15}H_{10}N_4OS_2$: Вычислено: C, 55.20; H, 3.09; N, 17.17. Найдено: C, 55.25; H, 3.16; N, 17.23%.

2-(пиримидин-2-илтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**184).** Т. пл. 180-182°C (этанол). Выход 62%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 669.8, 684.8, 751.2, 761.8, 770.5, 790.0, 866.0, 907.9, 966.7, 993.2, 1026.7, 1073.8, 1139.1, 1168.5, 1182.5, 1215.9, 1280.5, 1295.0, 1378.6, 1426.8, 1455.7, 1480.7, 1546.5, 1560.3, 1607.7, 1693.6, 1751.9, 2976.8, 3067.0.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.92 (д, 2H, аром, J=4.8), 8.29 (д, 1H, аром, J=7.8), 7.91 (т, 1H, аром, J=7.8), 7.71 (д, 1H, аром, J=8.2), 7.58 (т, 1H, аром, J=4.8), 7.57 (т, 1H, аром, J=7.6).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 164.45, 159.31, 157.82, 156.08, 154.02, 147.57, 135.49, 127.35, 126.69, 126.39, 120.76, 119.00. Элементный анализ для $C_{13}H_7N_5OS_2$: Вычислено: C, 49.83; H, 2.25; N, 22.25. Найдено: C, 49.88; H, 2.22; N, 22.41%.

2-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**185).** Т. пл. 235°C (с разл., этанол). Выход 97%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 691.0, 743.1, 769.6, 789.8, 854.2, 905.4, 994.8, 1027.3, 1066.5, 1105.8, 1145.6, 1195.9, 1281.3, 1302.8, 1342.4, 1390.7, 1450.8, 1492.9, 1521.2, 1580.4, 1678.9, 1751.9, 2907.9, 2945.0, 3106.6, 3501.0, 3596.5.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.41 (д, 2H, аром, J=8.2), 8.31 (д, 2H, аром, J=8.2), 8.21 (дд, 1H, аром, J=8.1, 1.3), 7.87 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.2, 1.5), 7.65 (dm, 1H, аром, J=8.1), 7.53 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.3, 1.3), 5.24 (с, 2H).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 192.67, 158.10, 157.24, 155.76, 150.75, 147.32, 140.24, 135.35, 130.46, 127.32, 126.58, 126.52, 124.43, 119.12. Элементный анализ для $C_{17}H_{10}N_4O_4S_2$: Вычислено: C, 51.25; H, 2.53; N, 14.06. Найдено: C, 51.33; H, 2.61; N, 14.12%.

2-(2-оксо-2-п-толилэтилтио)-5Н-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**186).** Т. пл. 195-197°С (этанол). Выход 88%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 688.1, 766.7, 809.7, 871.7, 910.0, 984.7, 1026.1, 1070.6, 1107.6, 1179.4, 1202.2, 1277.3, 1293.3, 1313.8, 1331.1, 1369.1, 1408.1, 1463.3, 1487.8, 1547.5, 1571.2, 1607.4, 1683.0, 1750.8, 2916.5, 2957.0, 3350.1.

^{1}Н ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.21 (дд, 1Н, аром, J=8.1, 1.3), 7.97 (д, 1Н, аром, J=8.22) 7.86 (ддд, 1Н, аром, J=8.1, 7.2, 1.5), 7.65 (dm, 1Н, аром, J=8.1), 7.53 (ддд, 1Н, аром, J=8.1, 7.3, 1.3), 7.4 (д, 2Н, аром, J=8.2), 5.18 (с, 2Н), 2.41 (с, 3Н).

^{13}С ЯМР, δ, ppm: 192.24, 158.09, 157.58, 155.79, 147.32, 145.15, 135.34, 133.04, 129.94, 129.15, 127.32, 126.58, 126.50, 119.14, 21.75. Элементный анализ для $C_{18}H_{13}N_3O_2S_2$: Вычислено: С, 58.84; Н, 3.57; N, 11.44. Найдено: С, 58.93; Н, 3.66; N, 11.51%.

2-((2-фенил-1,3-диоксалан-2-ил)метилтио)-5Н-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**187).** Т. пл. 180-182°С (этанол). Выход 75%.

^{1}Н ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.26 (дд, 1Н, аром, J=8.2, 1.5), 7.89 (ддд, 1Н, аром, J=7.2, 8.2, 1.8), 7.67 (д, 1Н, аром, J=7.7), 7.55 (м, 3Н), 7.40 (м, 3Н), 4.15 (м, 2Н), 3.9 (с, 2Н), 3.84 (м, 2Н). Элементный анализ для $C_{19}H_{15}N_3O_3S_2$: Вычислено: С, 57.41; Н, 3.80; N, 10.57. Найдено: С, 57.44; Н, 3.88; N, 10.62%.

2-(2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтилтио)-5Н-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он (**188).** Т. пл. 184-186°С (этанол). Выход 83%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 689.0, 729.3, 767.8, 856.2, 870.8, 904.5, 993.2, 1012.4, 1065.6, 1110.3, 1161.5, 1191.8, 1251.6, 1307.1, 1333.9, 1385.9, 1435.8, 1460.2, 1469.8, 1490.6, 1554.4, 1577.7, 1605.2, 1676.7, 1687.1, 1750.9, 2919.2, 2964.7, 3090.2.

^{1}Н ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.22 (дд, 1Н, аром, J=8.0, 1.3), 7.86 (ддд, 1Н, аром, J=8.3, 7.0, 1.5), 7.66 (tm, 2Н, аром, J=8.9), 7.53 (м, 3Н, аром), 7.30 (ддд, 1Н, аром, J=8.3, 2.5, 0.7), 5.19 (с, 2Н), 3.85 (с, 3Н).

^{13}С ЯМР, δ, ppm: 192.83, 160.0, 158.07, 157.45, 155.77, 147.34, 136.99, 135.33, 130.59, 127.32, 126.58, 126.50, 121.50, 120.51, 119.16, 113.56, 55.96. Элементный анализ для $C_{18}H_{13}N_3O_3S_2$: Вычислено: С, 56.38; Н, 3.42; N, 10.96. Найдено: С, 56.44; Н, 3.47; N, 11.05%.

2-((2-(3-метоксифенил)-1,3-диоксалан-2-ил)метилтио)-5Н-[1,3,4]тиадиазол [2,3-b] хиназолин-5-он (**189).** Т. пл. 195-197°С (этанол). Выход 78%.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.26 (дд, 1H, аром, J=8.2, 1.5), 7.89 (ддд, 1H, аром, J=8.2, 7.2, 1.8), 7.67 (д, 1H, аром, J=8.2), 7.56 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.1, 1.1), 7.34 (т, 1H, аром, J=8.0), 7.10 (ддд, 1H, аром, J=7.6, 1.4, 1.0), 7.04 (дд, 1H, аром, J=2.2, 1.7), 6.94 (ддд, 1H, аром, J=8.2, 2.6, 0.9), 4.94 (м, 2H), 3.9 (с, 2H), 3.84 (м, 2H), 3.77 (с, 3H). Элементный анализ для $C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$: Вычислено: C, 56.19; H, 4.01; N, 9.83. Найдено: C, 56.27; H, 4.12; N, 9.88%.

2-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он **(190).** Т. пл. 208-210°C (этанол). Выход 88%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 687.6, 768.1, 821.5, 836.5, 909.7, 961.3, 988.7, 1026.3, 1070.6, 1091.4, 1143.7, 1168.0, 1201.8, 1277.2, 1301.0, 1330.0 1399.4, 1452.5, 1487.6, 1547.4, 1571.3, 1609.9, 1683.3, 1693.4, 1751.3, 2914.3, 2955.3, 3062.0.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.21 (дд, 1H, аром, J=8.1, 1.3), 8.01 (д, 1H, аром, J=8.22), 7.86 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.2, 1.5), 7.68 (dm, 1H, аром, J=8.1), 7.65 (д, 1H, аром, J=8.22), 7.53 (ддд, 1H, аром, J=8.1, 7.3, 1.3), 5.18 (с, 2H).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 192.19, 158.09, 157.40, 155.77, 147.32, 139.42, 135.34, 134.31, 130.95, 129.52, 127.32, 126.58, 126.51, 119.13. Элементный анализ для $C_{17}H_{10}ClN_3O_2S_2$: Вычислено: C, 52.64; H, 2.60; N, 10.83. Найдено: C, 52.73; H, 2.68; N, 10.89%.

2-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он **(191).** Т. пл. 195-197°C (этанол). Выход 91%.

ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 688.2, 768.1, 820.9, 837.3, 910.2, 987.3, 1026.7, 1069.9, 1109.1, 1152.5, 1198.8,1226.7, 1278.7, 1301.6, 1332.6, 1369.7, 1406.5, 1453.8, 1487.3, 1548.1, 1571.6, 1593.6, 1681.8, 1696.0, 2914.8, 2955.1, 3075.5.

^{1}H ЯМР, DMSO-D_6,δ, ppm, J/Hz: 8.22 (д, 1H, аром, J=7.8), 8.18 dd ($3J_{HH}$=8.6 Hz; $4J_{HF}$=5.6 Hz, 2H Ar), 7.88 (т, 1H, аром, J=7.2r), 7.66 (д, 1H, аром, J=8.0), 7.54 (т, 1H, аром, J=7.4), 7.44 t ($3J_{HH}$=8.7 Hz; $3J_{HF}$=8.7 Hz, 2H Ar), 5.20 (с, 2H).

^{13}C ЯМР, δ, ppm: 191.69, 167.20, 164.69, 158.09, 157.46, 155.77, 147.32, 135.34, 132.28, 132.25, 132.20, 132.10, 127.32, 126.58, 126.50, 119.13, 116.60, 116.38. Элементный анализ для $C_{17}H_{10}FN_3O_2S_2$: Вычислено C, 54.98; H, 2.71; N, 11.31. Найдено: C, 55.05; H, 2.80; N, 11.42%.

4.7. Ингибирующая активность формальных аналогов триптантрина 179-191 в отношении Mtb H37Rv

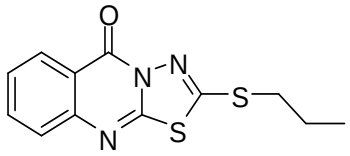
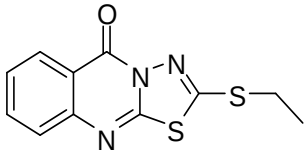
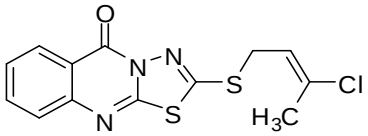
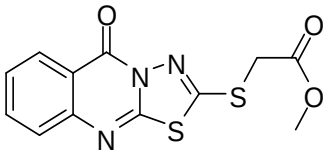
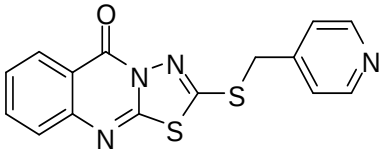
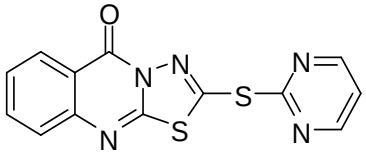
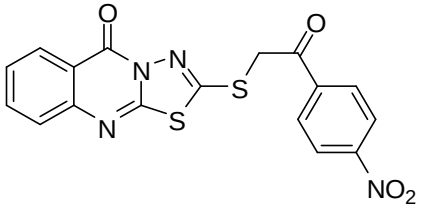
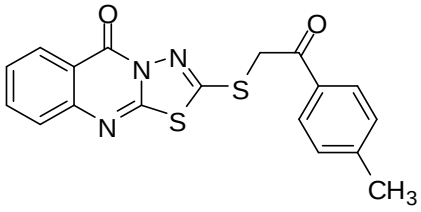
Скрининговое исследование антимикобактериальной активности проводилось при концентрации 6,25 мкг/мл против Mtb H37Rv (ATCC 27294) в среде BACTEC 12B с использованием микродиффузионного анализа на бродильных микроплитах, по методу Microplate Alamar Blue Assay (MABA) [319]. Визуально МИК определялись как минимальная концентрация препарата, препятствующая изменению цвета. Рифампицин использовался в качестве контрольного стандарта в тестах на витро-ингибирование M. tuberculosis H37Rv. Процент ингибирования (PI — относительное ингибирование роста бактерий при концентрации 6,25 мкг/мл) для синтезированных соединений против *M. tuberculosis H37Rv* представлен в Таблице 4.2.

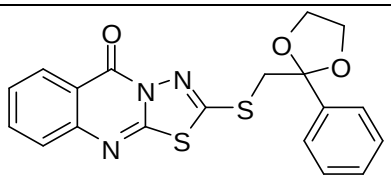
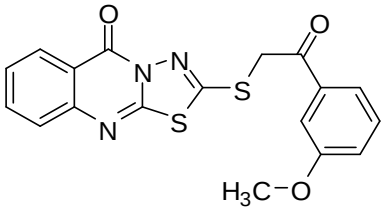
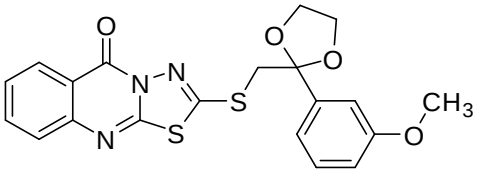
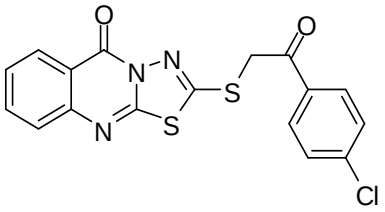
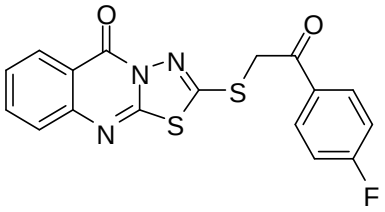
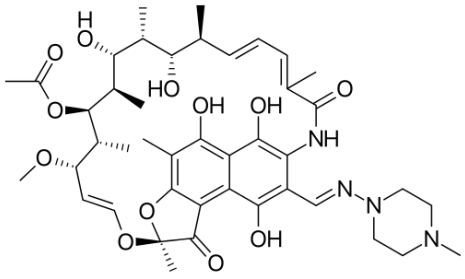
Соединение **179** проявило высокую активность (до 100%), в то время как его этильный гомолог **180** обладал лишь 32% ингибирования. Одновременно заместители с электронно-донорными и электронно-акцепторными эффектами в боковой цепи (соединения **181** и **182**) оказали негативное воздействие на антитуберкулезную активность (всего 12%). Введение 4-метилпиридина и 2-пиримидиновых заместителей в положение S(7) несущественно повысило активность (**183** и **184** - 11 и 18% соответственно) по сравнению с **181** и **182**. Индексы активности были выше для 4-нитро (8%) и 4-фтор (7%) замещенных производных (соединения **185**, **191** соответственно), по сравнению с 4-метил и 4-хлорсодержащими производными **186**, **190**. В случае 1,3-диоксоланов наблюдалась некоторая активность для **187** и отсутствие активности для его метоксильного производного **189**.

Таким образом, самым активным соединением, выявленным против Mtb, оказалось соединение 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-он **179**, которое также проявило активность против *C. albicans* и *E. faecalis* в параллельных испытаниях. Наши исследования подчеркивают важность структурных требований для антитуберкулезной активности, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она **178**, и наличие различных заместителей при S(7). Активность **179** может быть объяснена большим количеством гидрофобных взаимодействий с аминокислотами InhA S-пропильного производного.

Парралельно проводилось исследование для качественной и количественной оценки антимикробного действия 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]-тиадиазол[2,3-b]-хиназолин-5-она **179**, а также влияние на способность ингибировании\ некоторых микробных штаммов.

Таблица 4.2. Процент ингибирования для синтезированных соединений 179-191 против *M. tuberculosis H37Rv*

Соединение	Структура	Ингибирование, %
179		100
180		32
181		12
182		12
183		11
184		18
185		8
186		0

187		5
Соединение	**Структура**	**Ингибирование, %**
188		0
189		0
190		0
191		7
рифампицин		100

Количественная оценка антимикробного воздействия выявила значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) в диапазоне от 640 до 20 мг/мл для исследованных штаммов. Особенно высокая чувствительность проявилась у *C. albicans* (ATCC 10231) и *E. faecalis* (ATCC 29212).

Таким образом, можно сделать вывод, что 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]-тиадиазол[2,3-b]-хиназолин-5-он **179** обладает максимальной антимикробной активностью в отношении

грамположительных бактерий, штаммов грибов, а также обладает широким спектром антимикробной активности.

Соединение 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]-тиадиазол[2,3-b]-хиназолин-5-он **179**, проявляет эффективность против грамотрицательных бактерий, осуществляя проникновение через клеточное покрытие, и против грамположительных бактерий, ингибируя работу эффлюксных насосов. Полученные результаты предоставляют основание для дальнейшей оценки антипатогенного воздействия исследуемого соединения в качестве нового и перспективного метода противодействия микробному развитию.

4.8. Исследование токсичности синтезированного соединения 179

Исследования острой токсичности соединения **179** выявили следующие аспекты: не наблюдался летальный эффект у животных после перорального введения экспериментальных доз в пределах 2000–5000 мг/кг массы тела. Для всех экспериментальных групп животных было отмечено статистически незначительное уменьшение массы тела по сравнению с контрольной группой. Не наблюдалось изменений во внешности или поведении животных Биохимический анализ показал незначительные изменения концентраций сахара, мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Также общий холестерин, его фракции и трансаминазы сыворотки не показали значительных различий (Таблица 4.2).

В исследованиях субакутной токсичности (субакутная токсичность - это тип токсичности, который характеризуется воздействием токсического вещества на организм в течение продолжительного периода времени, обычно от нескольких дней до нескольких недель. Этот период находится между острым и хроническим воздействием.

Таблица 4.3. Биохимические показатели проб сыворотки крови подпытных и контрольных групп животных при исследовании острой токсичности

Биохимические показатели		Сахар мг/дл*	Общий хо-лестерин мг/дл	HDL Холесте-рин, мг/дл	LDL Холесте-рин мг/дл	Триглице-риды мг/дл	Креати-нин мг/дл	Мочевая кислота, мг/дл	Ферменты печени AST (U/L)**	Ферменты печени ALT (U/L)
Контрольная группа		191±6.1	71±2.2	26±0.7	13±0.1	70±2.0	2.2±0.8	5.3±1.3	68±3.6	25±2.2
Экспери-ментальная группа	Доза 2000 мг/кг	102±3.4	69±2.1	26±0.3	13±0.1	69±1.9	2.4±0.8	5.0±1.5	68±3.9	26±2.8
	Доза 5000	106±3.2	67±2.7	25±0.6	12±0.1	69±1.9	2.6±0.9	4.9±1.8	68±4.1	27±2.6

	мг/кг									

* - мг/дл – миллиграмм на децилитр (100 мл)
** - U/L означает единицы на литр

Исследования субакутной токсичности проводятся для оценки воздействия химических веществ на организм в условиях длительного воздействия при умеренных дозах. Целью таких исследований является определение возможных эффектов на здоровье в результате повторного или продолжительного воздействия, которое может имитировать условия, близкие к реальным условиям использования вещества.) анализ эволюции массы тела по сравнению с начальной массой как в экспериментальных, так и в контрольных группах показал статистически значимый рост, начиная с первого и заканчивая 27-м днем лечения, что представляет собой нормальное развитие этого параметра с ежедневными колебаниями от -7,44% до +5,82%. В течение оценки смертность составляла 0%, и не наблюдалось изменений во внешности животных.

При более низких дозах 100 и 150 мг/кг массы тела не наблюдались существенные изменения в воздействии на метаболизм липидов, В то время как при дозе 200 мг/кг. экспериментальная группа показала определенные изменения на уровне общего холестерина и его фракций по сравнению с контрольной группой: уровень LDL-холестерина увеличился на 59,70%; HDL-холестерин снизился на 25,93%; общий холестерин вырос на 14,13%, а триглицериды на 12,39%. Таким образом, протестированный соединение вызывает зависящие от дозы изменения в метаболизме липидов.

Гистопатологическое исследование печени животных из экспериментальной группы выявило некоторые незначительные изменения с гранулярной и вакуольной дистрофией, иногда с атипичным митозом и бинуклеацией с наличием макронуклеов, указывающих на раздражение паренхимы печени, однако без важных поражений токсической важности. Ткани мозга не подверглись изменениям. характерных для токсических поражений.

Таким образом, из всего сказанного ясно, что соединение **179** можно классифицировать как 5 категорию по токсичности согласно руководству OECD 423. OECD 423 расшифровывается как "Organisation for Economic Co-operation and Development, Test Guideline 423". На русском это означает "Организация экономического сотрудничества и развития, руководство по испытаниям № 423". Это руководство представляет собой стандартные методы и принципы, разработанные ОЭСР, для оценки остротоксичности при проведении испытаний на животных. Данные о токсичности

свидетельствуют о зависящих от дозы изменениях в метаболизме липидов с увеличением **LDL** (Low-Density Lipoprotein Cholesterol)- и общего холестерина. Выше изложенный материал был опубликован [320-328].

4.9. Выводы по Главе 4

1. Впервые показано. что при взаимодействии гидразингидрата с 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолинонами происходит циклизация в спиросоединения с S-конфигурацией по атому С(3).
2. Исходя из 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и 1-арил-2-(3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов были получены замещенные аминотиазолы содержащие 1,2.4-триазольный фрагмент.
3. Был оптимизирован способ получения замещенных 1,3,4-тиадиазола содержащих фрагмент 1,2,4-триазола исходя из 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и 1-арил-2-(3,5- диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с хорошим выходом.
4. Все синтезированные соединения были подвергнуты тестированию на цитотоксичность и противовирусную активность. Их потенциал может привлечь внимание фармацевтической индустрии в будущем.
5. Исходя из антраниловой кислоты был синтезирован трициклический аналог триптантрина – 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-он с хорошим выходом.
6. Нами был разработан метод региоселективного алкилирования 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она электрофильными реагентами по меркапто группе.
7. Все синтезированные соединения были протестированы на противотуберкулезную активность.
8. Самым активным оказался 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-он **179**, активность последнего была аналогичной, как и у рифампицина.

5. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АРИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛОВ И АНАЛОГИЧНО ПОСТРОЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

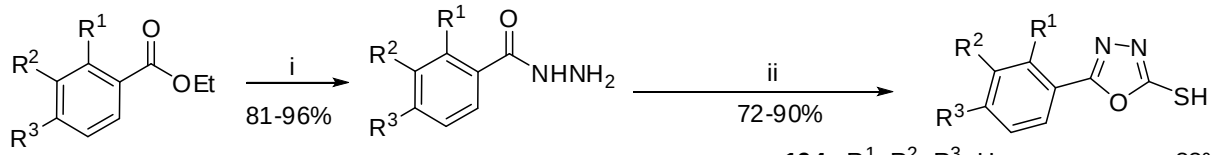
В настоящее время существует критическая необходимость в разработке доступных лекарств для борьбы с различными заболеваниями, учитывая их применение в странах с низким уровнем дохода. Эта проблема усугубляется регулярным использованием новых или измененных антибиотиков, что приводит к возникновению проблем с их эффективностью из-за развития устойчивости бактерий. Например, в настоящее время известно о множестве штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивых к антибиотикам. Это особенно важно, учитывая, что треть населения подвержена туберкулезу, и каждый год возникает от 8 миллионов новых случаев этого заболевания, при том что от него умирают от 2 до 3 миллионов человек ежегодно.

Как было отмечено в литературных источниках [329-331], характерной особенностью химии замещенных 1,3,4-оксадиазолов на современном этапе является большое разнообразие их структур и, соответственно, свойств, включая и биологическую активность. В этой связи, стоит задача разработки удобных и эффективных методов синтеза как известных 1,3,4-оксадиазолов, так и их аналогов. К последней группе соединений относятся 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы. К достоинствам 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, можно отнести такой немаловажный факт, как доступность их предшественников – производных бензойных кислот. Отличительной структурной особенностью 5-замещенных 1,3,4-оксадиазол-2-тиолов является наличие таутомерной формы и, как следствие, присутствие SH или NH групп, что делает химические превращения и синтетические возможности этих веществ весьма многообразными. Следует отметить, что аминобензойные кислоты являются удобными и доступными веществами для синтеза соединений различных классов, в том числе и 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов . Аминогруппа как и карбоксильная группа могут быть подвергнуты различным химическим превращениям с образованием как линейных, так и гетероциклических соединений с разными размерами циклов, природой и числом гетероатомов. В этой связи, акцент ставился на разработку оригинальных превращений гидразидов замещенных бензойных кислот в многоцелевые 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы.

Многие известные противотуберкулезные препараты основаны на гетероциклических соединениях. Этот класс соединений является основой нашего исследования, включая 1,3,4-оксадиазолы, которые характеризуются разнообразием биологических свойств. Варьирование заместителей в ароматическом кольце с присутствием реакционной меркаптогруппы в молекуле, а также различные реакции указанных групп, могут привести к образованию большого количества веществ с потенциальной физиологической активностью, включая антимикобактериальную.

Во всех упомянутых исследованиях циклизации гидразидов бензойных кислот в 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы использовался сероуглерод, что ограничивает применимость данного метода в препаративном масштабе. В предыдущих работах предлагалось использовать тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД) в качестве реагента для гетероциклизации гидразидов аминобензойных кислот. С целью расширения возможностей данного метода мы синтезировали серию гидразидов **193a-j** из соответствующих эфиров бензойных кислот **192a-j** в соответствии с предложенной схемой, как показано на (Рисунке 5.1.), согласно описанному методу [332].

5.1. Получение замещенных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов



192a R^1=R^2=R^3=H	**193a** R^1=R^2=R^3=H	96%	**194a** R^1=R^2=R^3=H	88%
192b R^1=OH, R^2=R^3=H	**193b** R^1=OH, R^2=R^3=H	81%	**194b** R^1=OH, R^2=R^3=H	81%
192c R^1=Br, R^2=R^3=H	**193c** R^1=Br, R^2=R^3=H	90%	**194c** R^1=Br, R^2=R^3=H	87%
192d R^1=Me, R^2=R^3=H	**193d** R^1=Me, R^2=R^3=H	91%	**194d** R^1=Me, R^2=R^3=H	90%
192e R^1=Cl, R^2=R^3=H	**193e** R^1=Cl, R^2=R^3=H	89%	**194e** R^1=Cl, R^2=R^3=H	89%
192f R^1=R^3=Cl, R^2=H	**193f** R^1=R^3=Cl, R^2=H	85%	**194f** R^1=R^3=Cl, R^2=H	81%
192g R^1=R^2=H R^3=OH	**193g** R^1=R^2=H, R^3=OH	90%	**194g** R^1=R^2=H, R^3=OH	72%
192h R^1=R^2=H, R^3=OMe	**193h** R^1=R^2=H, R^3=OMe	93%	**194h** R^1=R^2=H, R^3=OMe	78%
192i R^1=R^2=H, R^3=NH_2	**193i** R^1=R^2=H, R^3=NH_2	88%	HCl **194i** R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NMe_2	80%
192j R^1=R^3=H, R^2=NH_2	**193j** R^1=R^3=H, R^2=NH_2	90%	**194j** R^1=R^2=H, R^3=NCS	97%
			HCl **194k** R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NMe_2	90%
			194l R^1=R^3=H, R^2=NCS	93%

***Реагенты и условия реакции*: i**) NH_2NH_2 EtOH, кипячение, ii) ТМТД, ДМФА, 95°C, 4 часа. Для получения **194j** и **194l** диоксан, сухой HCl, 95°C, 2 часа.

Рис 5.1. Схема синтеза 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов 194a-l

Физико-химические константы синтезированных веществ **193a-j** соответствуют литературным данным [333].

Далее было изучена природа заместителя в ароматическом фрагменте гидразидов **193a-j** на ход реакции гетероциклизации при использовании ТМТД. Эксперименты показали, что нагревание гидразида **193j** с ТМТД в соотношении 1:1.5 в растворе ДМФА при 95 °С в течение 4 часов приводит к образованию продукта **194k** с выходом 90%. Наличие в молекуле фрагмента тризамещенной тиомочевины было подтверждено по сигналам в ИК-спектрах при 1345 $см^{-1}$ (C=S) и 3315 $см^{-1}$ (NH), в спектре ^{1}H ЯМР при δH 8.61 (с, 1H, NH), а также в спектре ^{13}C ЯМР при δC 24.45 (NMe_2) и 179.24 (C=S). Эти результаты подтверждаются характерными сигналами углеродных атомов ароматического и 1,3,4-оксадиазол-2-тиольного фрагментов при δ_C 112.28, 125.23, 131.17, 142.99, 144.61, 155.19, 159.87 и 176.45.

При использовании гидразида 4-аминобензойной кислоты **193i** выход 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194i** составил 80%.

Наблюдается незначительная разница в положении характеристичных полос в ИК-спектре (1347 $см^{-1}$ (C=S), 1620 $см^{-1}$ (C=N), 2756 $см^{-1}$ (SH), 3323 $см^{-1}$ (NH), так и в ^{1}H ЯМР-спектре. Наиболее информативным является спектр ^{13}C ЯМР, где наблюдаются лишь восемь сигналов углеродных атомов, что свидетельствует о пара замещении в ароматическом кольце, при δ_C 23.97, 127.94, 134.29, 137.56, 156.21, 160.97, 177.15, 180.12 м.д.

При обработке растворов **194i**, **194k** в диоксане газообразным HCl, тиомочевины **194i**, **194k** были превращены в известные изотиоционаты **194j**, **194l** [332]. Как и в случае исходных тиомочевин **194i**, **194k** видна разница в положении сигналов углеродных атомов в спектрах ^{13}C ЯМР продуктов **194j**, **194l** при δ_C 121.93, 127.50, 128.12, 133.85, 160.06, 178.00 м.д. и δ_C 121.27, 123.14, 124.79, 127.30, 129.48, 132.28, 160.49, 178.07 м.д., соответственно.

При замене аминогруппы в гидразиде **194i** на метоксигруппу выход 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194h** составляет 78%. Его строение подтверждается исходя из данных спектрального и элементного анализа. В протонном спектре характеристичными являются синглетный трехпротонный сигнал метоксигруппы при δ_H 3.75 м.д., и сигнал SH при δ_H 3.1 м.д., и дублетными сигналами четырех ароматических протонов при δ_H 7.01 м.д. и 7.97 м.д. Наименьший выход был отмечен при использовании 4-гидрокси функционализированного гидразида **193g** с выходом 72%, соответствующего оксадиазола **194g**.

Отличие спектра ^{1}H ЯМР вещества **194g** от 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194h** состоит в смещении сигналов ароматических протонов в более сильное поле до δ_H 7.18 м.д. по

сравнению с сигналами для **194h,** смещении сигнала SH до δ_H 6.4 м.д., и появлении однопротонного синглетного сигнала гидроксильной группы в области δ_H 5.12 м.д. Наблюдаемые сигналы в спектре ^{13}C ЯМР при δ_C 118.63, 125.74, 137.01, 157.18, 160.31, 175.56 м.д. говорит в пользу того, что ароматический фрагмент представляет собой 4-замещеный фенол.

Установлено, что 5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол **194d** может быть получен реакцией гидразида **193d** с ТМТД в соответствии с приведенным выше методом. Кристаллический продукт **194d** был изолирован и подвергнут спектральному анализу. В спектре ^1H ЯМР отмечаются сигналы метильной группы при δ_H 2.54 м.д., тиольной группы при δH 3.6 м.д., и мультиплетные сигналы ароматических протонов в диапазоне δ_H 7.49-7.84 м.д. Полученные данные подтверждаются результатами элементного анализа, что явно указывает на синтезируемое вещество.

Экспериментально установлено, что замена метильной группы на хлор в гидразиде **193e** практически не оказывает влияния на ход реакции с ТМТД. Получено кристаллическое соединение **194e**, структура которого была определена при помощи физико-химических методов анализа. В его ИК-спектре присутствуют полосы, характерные для групп C=N (1612 $см^{-1)}$ и SH (3066 $см^{-1}$). Спектр 1H ЯМР соединения **194e** показывает характерный однопротонный сигнал группы SH при δ_H 3.3 м.д. и мультиплетный четырехпротонный сигнал ароматического фрагмента в диапазоне δ_H 7.26-7.96 м.д. Обнаружено, что замещение более объемного галогена, например брома, в молекуле исходного гидразида **193c** практически не влияет на ход реакции. Основным продуктом реакции стал искомый 5-(2-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол **194c**, спектр ^1H ЯМР которого незначительно отличается от аналогичного для **194e** (см. характеристические данные соединений **194a-l**).

Замещение галогена гидроксильной группой привело к синтезу региоизомера вещества **194b**. Структура выделенного 5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194b** была определена с использованием физико-химических методов анализа. В его ИК-спектре наблюдаются полосы, соответствующие группам C=N (1615 $см^{-1}$), SH (3083 $см^{-1}$) и OH (3294 $см^{-1}$). Спектр ^1H ЯМР отображает резонансы четырех ароматических протонов, протонов гидроксильной и тиольной групп. Представленные данные дополняются характерными сигналами углеродных атомов при δ_C 109.87, 117.54, 119.94, 129.54, 133.93, 156.75, 163.31, 177.58 в спектре ^{13}C ЯМР. Структура соединения **194b** также подтверждена результатами РСА (Рис.5.2.).

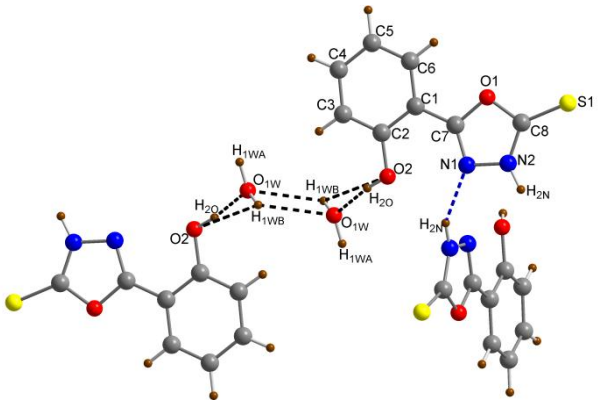


Рис. 5.2. Строение соединения 194b

В ряду исследованных 2-замещенных гидразидов бензойных кислот отмечено падение селективности реакции гетероциклизации в следующем порядке: **194d→194e→194c→194b**, а выход при этом составил 90%, 89%, 87% и 81%, соответственно. Показано, что гетероциклический продукт **194f** с двумя атомами хлора также образуется (выход 81%) при взаимодействии гидразида **193f** с ТМТД.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 194a-l

***5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194a).** Выход: 90%. Белые кристаллы, т.пл. 219-222°C. Вычислено, %: C 53.92; H 3.39; N 15.72. $C_8H_6N_2OS$: Найдено, %: C 53.88; H 3.42; N 15.84.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.30–8.18 (м,5H, Ar), 12.4 (с, 1H, SH).

***5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194b).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 163-164°C. Вычислено, %: C 49.47; H 3.11; N 14.42. $C_8H_6N_2O_2S$: Найдено, %: C 49.48; H 3.16; N 14.44.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 6.94–7.65 (м, 4H, Ar), 10.51 (с, 1H, OH), 14.64 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 109.87, 117.54, 119.94, 129.54, 133.93, 156.75, 163.31, 177.58.

ИК, см$^{-1}$: 1615 (C=N), 3083 (SH), 3294 (OH).

***5-(2-Бромофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194c).** Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 210-211°C. Вычислено, %: C 37.37; H 1.96; N 10.90. $C_8H_5BrN_2OS$: Найдено, %: C 37.48; H 2.01; N 10.94.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.03–7.85 (м, 4H, Ar), 10.9 (с, 1H, SH).

***5-Орто-толил-1,3,4 оксадиазол-2-тиол (*194d).** Выход: 91%. Белые кристаллы, т.пл.-разл. Вычислено, %: C 56.23; H 4.19; N 14.57. $C_9H_8N_2OS$: Найдено, %: C 56.27; H 4.24; N 14.53.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.54 (с, 3H, Me), 7.49–7.84 (м,4H, Ar), 9.6 (с, 1H, SH).

***5-(2-Хлорофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194e).** Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл.-разл. Вычислено, %: C 45.18; H 2.27; N 13.17. $C_8H_5ClN_2OS$: Найдено, %: C 45.22; H 2.44; N 13.24.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.26–7.96 (м, 4H, Ar), 11.3 (с, 1H, SH).

***5-(2,4-Дихлорофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194f).** Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 177–178°C . Вычислено, %: C 38.89; H 1.63; N 11.34. $C_8H_4Cl_2N_2OS$: Найдено, %: C 38.94; H 1.67; N 11.38.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.38–7.98 (м, 3H, Ar), 10.9 (с, 1H, SH).

***5-(4-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194g).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 194-196°C. Вычислено, %: C 49.47; H 3.11; N 14.42. $C_8H_6N_2O_2S$: Найдено, %: 49.46; H, 3.14; N, 14.46.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 6.92 (д, 2H, Ar, *J* = 8.00 Гц), 7.81 (д, 2H, Ar, *J* = 8.00 Гц), 10.47 (с, 1H, OH), 13.94 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 118.63, 125.74, 137.01, 157.18, 160.31, 175.56.

ИК, см$^{-1}$: 1627 (C=N), 3067 (SH), 3288 (OH).

***5-(4-Метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (*194h).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 177–178°C. Вычислено, %: C 51.91; H 3.87; N 13.45. $C_9H_8N_2O_2S$: Найдено, %: C 51.96; H 3.92; N 13.48.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.75 (с, 3H, Me), 7.01 д, 7.97 (д, 4H, J = 8.46 Гц, Ar), 10.1 (с, 1H, SH).

3-*(4-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1,1-диметилтиомочевина (*194i). Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 218-220°C. Вычислено, %: C 47.12; H 4.31; N 19.98. $C_{11}H_{12}N_4OS_2$: Найдено, %: C 47.14; H 4.33; N 19.93.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.40 (с, 6H, $2CH_3$), 7.32 (д, 2H, Ar, *J* = 8.40 Гц), 8.21 (д, 2H, Ar, *J* = 8.40 Гц), 8.96 (с, 1H, NH), 13.66 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.97, 127.94, 134.29, 137.56, 156.21, 160.97, 177.15, 180.12.

ИК, см$^{-1}$: 1347 (C=S), 1620 (C=N), 2756 (SH), 3323 (NH).

5-(4-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (**194j*****).*** Выход: 90%. Белые кристаллы, т.пл. 197-199°C. Вычислено, %: C 45.94; H 2.14; N 17.86. $C_9H_5N_3OS_2$: Найдено, %: C 45.92; H 2.21; N 17.83.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.62 (д, 2H, J = 8.00 Гц, Ar), 7.93 (д, 2H, J = 8.00 Гц, Ar), 14.78 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 121.93, 127.50, 128.12, 133.85, 160.06, 178.00.

ИК, см$^{-1}$: 1616 (C=N), 2104 (NCS), 3054 (SH).

3-(3-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1,1-диметилтиомочевина (**194k*****).*** Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 197-198°C. Вычислено, %: C 47.12; H 4.31; N 19.98. $C_{11}H_{12}N_4OS_2$: Найдено, %: C 47.16; H 4.34; N 19.96.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.43 (с, 6H, 2CH_3), 7.45–8.07 (м, 4H, Ar), 8.61 (с, 1H, NH), 13.96 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 24.45, 112.28, 125.23, 131.17, 142.99, 144.61, 155.19, 159.87, 176.45, 179.24.

ИК, см$^{-1}$: 1345 (C=S), 1635 (C=N), 2740 (SH), 3315 (NH).

5-(3-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (**194l*****).*** Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. 138-140°C. Вычислено, %: C 45.94; H 2.14; N 17.86. $C_9H_5N_3OS_2$: Найдено, %: 45.91; H 2.18; N 17.81.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.53–8.16 (м, 4H, Ar), 14.65 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 121.27, 123.14, 124.79, 127.30, 129.48, 132.28, 160.49, 178.07.

ИК, см$^{-1}$: 1615 (C=N), 2057 (NCS), 3089(SH).

Исходя из гидразидов **193a-j**, были синтезированы 1,3,4-Оксадиазолы **194a-i** и **194k**, а соединения **194i, 194k** были использованы для приготовления изотиоцианатов **194j** и **194l** по методике [303].

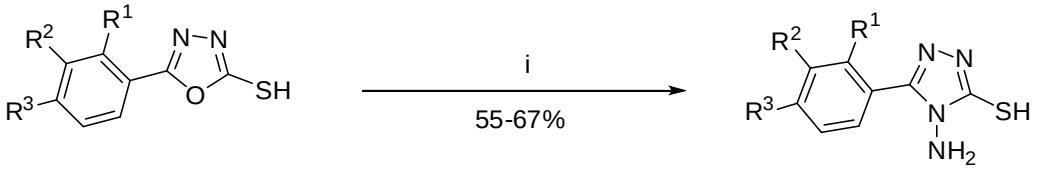
5.2. Превращения 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в замещенные 4-амино-1,2,4-триазолы

Исследование литературных источников позволяет расширить наши познания о биологической активности производных 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола. Помимо известных анальгезирующих, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, противовоспалительных и противотуберкулезных свойств, эти соединения также обладают росторегулирующей способностью [334-339].

Основные методы синтеза 5-замещенных-4*H*-4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола, описаны в обзоре [336]. это кипячение 5-замещенных-2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов в гидразингидрате, обработка гидразидов кислот с сероуглеродом в спиртовом растворе КОН, с последующим взаимодействием образующегося продукта с гидразингидратом, конденсация тиокарбонилгидразина с карбоновыми кислотами или их производными При превращении метильной группы ацетофенона и его производных интерес представляют α- и α,α'-галогенароматические кетоны, являющиеся удобными синтонами в синтезе различных гетероциклических соединений [340]. Выбор исходных субстратов **194b**, **194g**, **194i**, **194j**, **194k** и **194l** основан, в первую очередь, на практическом интересе, связанном с разработкой методов синтеза соответствующих производных 1*H*-1,2,4-триазола. Также существует интерес к макрогетероциклам, которые имеют широкое применение как биологически активные соединения.

При нагревании 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194b**, с избытком NH_2NH_2 по методу [341] (Рис. 5.3.) было получено кристаллическое вещество **195a**, с выходом 65% и охарактеризованного спектрально. В ИК-спектре **195a**, присутствуют сигналы при 1492 $см^{-1}$ (C=N), 2916 $см^{-1}$ (SH), 3358 $см^{-1}$ (NH_2). В спектре ^{1}H ЯМР соединения **195a** при сравнении с исходным 1,3,4-оксадиазол-2-тиолом **194b** в области δH 5.62 м.д. наблюдается дополнительный синглетный двухпротонный сигнал аминогруппы. Строение также подтверждается наличием сигналов углеродных атомов в спектре ^{13}C ЯМР при δC 113.52, 116.69, 119.53, 131.29, 132.59, 149.58, 156.51, 165.54 м.д. Эти данные в сочетании с результатами элементного анализа подтверждают структуру продукта **195a**. Замена 5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194b** на 5-(4-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола **194g** в реакции гидрозинолиза практически не повлияла на скорость реакции и выход (67%) 4-амино(4-амино-5-сульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **195b**. Согласно спектральным данным, молекула представляет собой симметричный в ароматическом фрагменте 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазол. Отличительной чертой спектра ^{1}H ЯМР исследованного вещества **195b** по сравнению с таковым для продукта **195a** является

наличие только двух дублетных сигналов ароматических протонов при δH 6.84 и 7.88 в комбинации с синглетными сигналами NH_2, OH, SH групп. Также наблюдается незначительное смещение сигналов атомов углерода в более сильное поле в спектре ^{13}C ЯМР. Эти данные дополняются ИК-спектром вещества **195b** имеющего характеристичные полосы при 1548 $см^{-1}$ (C=N), 2872 $см^{-1}$ (SH), 3296 $см^{-1}$ (NH_2). Анализ спектральных данных в сочетании с результатами элементного анализа являются убедительными для подтверждения строения искомой структуры. Необходимо учесть, что соединение **195b** обладает более высокой температурой плавления по сравнению с изомером **195a**.



194b R^1=OH, R^2=R^3=H
194g R^1=R^2=H, R^3=OH
194j R^1=R^2=H, R^3=NCS
194l R^1=R^3=H, R^2=NCS

195a R^1=OH, R^2=R^3=H 65%
195b R^1=R^2=H, R^3=OH 67%
195c R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)$NHNH_2$ 55%
195d R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)$NHNH_2$ 61%

Реагенты и условия реакции: i) NH_2NH_2, кипячение, 5 часов, ТСХ контроль.

Рис. 5.3. Схема синтеза 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазолов 195a-d

Соединение **195c** синтезирован с выходом 55 % взаимодействием изотиоцианата **194j** с избытком NH_2NH_2. Присутствие в области слабого поля как в ^1H ЯМР спектре синглетных сигналов при δ_H 8.25 и 8.81 м.д., так и в ^{13}C ЯМР спектре углеродного сигнала при δ_C 181.09. м.д. показывает, что в исследуемой молекуле имеется дизамещенная тиоамидная группа. Кроме того, строение продукта подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. Таким образом, показано, что одновременно, наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента вещества **195c**.

Затем в аналогичных условиях использовали изотиоцианат **194l**. Как и предыдущее вещество **195c**, продукт **195d** представляет собой кристаллическую субстанцию. Строение **195d** подтверждается спектральными данными. В ИК-спектре имеются интенсивные полосы при 1474, 1567, 2942, 3226 и 3287 $см^{-1}$ принадлежащие, соответственно C=S, C=N, SH, NH и NH_2 группам, а в ^1H ЯМР-спектре – сигналы одинадцати протонов трех аминогрупп, четырех ароматических протонов и одного протона SH группы. Кроме того, в спектре ^{13}C ЯМР в характеристичной области для углеродных атомов тиоамидных групп наблюдается сигнал при δ_C 179.09 м.д. Эти данные дополняются результатами

элементного анализа и указывают на структуру **195d** (см. характеристические данные соединений **195a-d**).

Спектральные характеристики синтезированных соединений 195a-d

***2-(4-Амино-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенол (*195a).** Выход: 65%. Белые кристаллы, т.пл. 194-196°C. Вычислено, %: C 46.14; H 3.87; N 26.90. $C_8H_8N_4OS$: Найдено, %: C 46.16; H 3.86; N 26.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.62 (с, 2H, NH_2), 6.91-7.43 (м,4H, Ar), 10.38 (с, 1H, OH), 13.87 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 113.52, 116.69, 119.53, 131.29, 132.59, 149.58, 156.51, 165.54.

ИК, см$^{-1}$: 1492 (C=N), 2916 (SH), 3358 (NH_2).

***4-(4-Амино-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенол (*195b).** Выход: 67%. Белые кристаллы, т.пл. 238-240°C. Вычислено, %: C 46.14; H 3.87; N 26.90. $C_8H_8N_4OS$: Найдено, %: C 46.15; H 3.85; N 26.91.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.63 (с, 2H, NH_2), 6.84 (д, 2H, Ar, J = 8.00 Гц), 7.88 (д, 2H, Ar, J = 8.00 Гц), 9.82 (с, 1H, OH), 13.63 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 115.57, 116.95, 129.83, 149.64, 159.84, 166.50.

ИК, см$^{-1}$: 1548 (C=N), 2872 (SH), 3296 (NH_2).

***3-(4-(4-амино-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1,1-диметилтиомочевина (*195c).** Выход: 61%. Белые кристаллы, т.пл. 220°C (разл.). Вычислено, %: C C 38.42; H 3.94; N 34.85. $C_9H_{11}N_7S_2$: Найдено, %: C 38.40; H 3.92; N 34.83.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.62(с, 2H, NH_2), 7.54 (д, 2H, Ar, J = 8.44 Гц), 7.75 (д, 2H, Ar, J = 8.41 Гц), 8.26(с, 1H, *NH*NH_2), 8.87(с, 1H, *NH*Ar), 13.71(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 128.41, 129.56, 129.59, 131.32, 164.34, 165.85, 179.09.

ИК, см$^{-1}$: 1474 (C=S), 1567 (C=N), 2942 (SH), 3226 (NH), 3287 (NH_2).

***3-(3-(4-амино-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1,1-диметилтиомочевина (*195d).** Выход: 55%. Белые кристаллы, т.пл. выше 250°C. Вычислено, %: C 38.42; H 3.94; N 34.85. $C_9H_{11}N_7S_2$: Найдено, %: C 38.39; H 3.96; N 34.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.61 (с, 2H, NH_2), 7.49-8.02 (м,4H, Ar), 8.25 (с, 1H, *NH*NH_2), 8.81 (с, 1H, *NH*Ar), 13.65 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 118.98, 121.74, 126.67, 129.77, 129.98, 143.91, 160.74, 177.74, 181.09.

ИК, см$^{-1}$: 1448 (C=S), 1515 (C=N), 2934 (SH), 3258 (NH), 3309 (NH_2).

Общая методика получения 4-амино-1,2,4-триазолов 195a-d

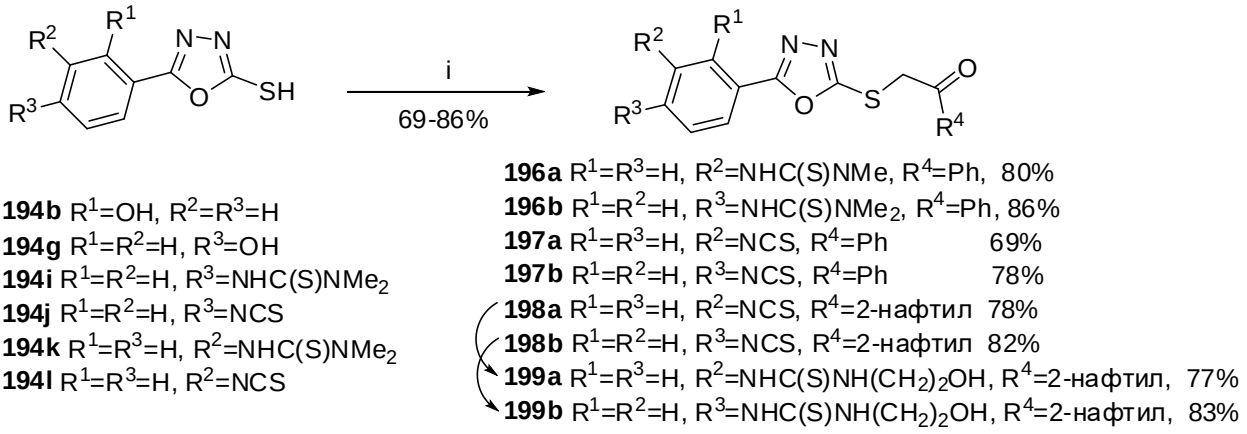
Смесь соответствующего 1,3,4-оксадиазола (7.7 ммоль) и 80%-ного гидразингидрата (77 ммоль) кипятили 5 часов до завершения реакции (контроль ТСХ). Из реакционной смеси отогрняли избыток гидразингидрата. Полученный осадок суспезировали в воде, отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

После реализации синтеза 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов **195a-d**, мы осуществили синтез тиоэфиров с кетогруппой в боковой цепи. Меркапто группа SH может вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами, приводя к большому числу производных, перспективных для построения производных 1,2,4-триазолов. Алкилированый по SH-группе 1,3,4-оксадиазол **196a** синтезирован взаимодействием эквимолярных количеств тиола **194k**, 2-бром-1-фенилэтанона и Et_3N в растворе ацетона при комнатной температуре (Рис. 7.4.). Выход кристаллического продукта **196a** составил 80% и был охарактеризован спектрально. В его ^{1}H ЯМР-спектре наблюдается синглетный сигнал обеих метильных групп тиомочевинного фрагмента при δ_H 3.40 м.д., синглетный сигнал метиленовой группы в области δ_H 5.01 м.д., мультиплетный сигнал девяти ароматических протонов в области δ_H 7.25–8.00 м.д. и синглетный сигнал NH группы при δ_H 8.61 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР в характеристичной области наблюдаются сигналы шестнадцати углеродных атомов, содержание которых подтверждено данными элементного анализа.

При взаимодействии **194i** с 2-бром-1-фенилэтаноном **2a** в аналогичных условиях получен продукт **196b** (выход 86%). Его структура доказана спектральными и аналитическими данными. В ^{1}H ЯМР-спектре имеются три синглетных сигнала при δ_H 3.41 м.д., 5.00 м.д., и 8.62 м.д., которые дополняются мультиплетными сингалами в области δ_H 7.33–8.14 м.д. В ^{13}C ЯМР-спектре наблюдаются сигналы углеродных атомов в сильном поле при δ_H 24.12 м.д., 59.05 м.д. и углеродных атомов в слабом поле при δ_H 121.01 м.д., 121.78 м.д., 122.24 м.д., 123.96 м.д., 125.11 м.д., 127.14 м.д., 129.56 м.д., 130.08 м.д., 144.18 м.д., 160.34 м.д., 179.77 м.д. и 190.54 м.д., соответственно. Анализ ЯМР-спектров указывает на то, что исследованное вещество представляет собой продукт **196b**. В его ИК-спектре нет характерных для SH группы полос при 2756 см$^{-1}$.

Следующим этапом наших исследований явился подбор оптимальных условий синтеза веществ с изотиоционатной группой в молекуле структуры **197a**, **197b** (Рис. 5.4.).

В аналогичных условиях для синтеза вещества **196a** реакция алкилирования тиола **194l** проходит с образованием эфира **197a** (выход 69%). Строение продукта **197a** подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре характеристичными являются полосы при 1577 $см^{-1}$ (C=N), 1674 $см^{-1}$ (C=O), 2128 $см^{-1}$ (NCS), 2731 $см^{-1}$ (SCH_2), в протонном спектре характеристичными являются двухпротонный синглетный сигнал при δ_H 5.08 м.д., и мультиплетный сигнал ароматических протонов в области δ_H 7.43–8.13 м.д. Сигналы спектра ^{13}C ЯМР четырнадцати углеродных атомов при δ_C 60.12 м.д., 119.06 м.д., 121.26 м.д., 121.97 м.д., 123.11 м.д., 125.24 м.д., 125.49 м.д., 128.88 м.д., 130.37 м.д., 132.07 м.д., 145.42 м.д., 164.23 м.д., 178.11 м.д., 191.25 м.д. Отмечено повышение выхода продукта **197b** до 78%, а при синтезе вещества **197a** всего 69%. Отличие спектра ^1H ЯМР продукта **197b** от исходного **194j** состоит в незначительном смещении сигналов протонов ароматического фрагмента по сравнению с сигналами вещества **194j,** появлении двухпротонного синглетного сигнала метиленовой группы в области δ_H 4.99 м.д. при исчезновении сигнала при δ_H 14.78 м.д.



194b R^1=OH, R^2=R^3=H
194g R^1=R^2=H, R^3=OH
194i R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NMe_2
194j R^1=R^2=H, R^3=NCS
194k R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NMe_2
194l R^1=R^3=H, R^2=NCS

196a R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NMe, R^4=Ph, 80%
196b R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NMe_2, R^4=Ph, 86%
197a R^1=R^3=H, R^2=NCS, R^4=Ph 69%
197b R^1=R^2=H, R^3=NCS, R^4=Ph 78%
198a R^1=R^3=H, R^2=NCS, R^4=2-нафтил 78%
198b R^1=R^2=H, R^3=NCS, R^4=2-нафтил 82%
199a R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^4=2-нафтил, 77%
199b R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^4=2-нафтил, 83%

Реагенты и условия реакции: i) триэтиламин, ацетон, соответствующий ω-фенацилбромид, 40°C, 1 час. Для **199a** и **199b**, бензол, моноэтаноламин, кипячение 2 часа.

Рис. 5.4. Схема синтеза тиоэфиров 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов 196a-b, 197a-b, 198a-b, и 199a-b

Спектральные характеристики синтезированных соединений 196a-199b

***1,1-диметил-3-(3-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина* (196a).** Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 166-168°C.

Вычислено, %: C 57.26; H 4.55; N 14.06. $C_{19}H_{18}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C 57.28; H 4.52; N 14.11.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.40 (с, 6H, $2CH_3$), 5.01 (с, 2H, CH_2), 7.25–8.00 (м, 9H, Ar), 8.61 (с, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 24.08, 58.14, 120.22, 121.51, 122.86, 123.35, 124.44, 126.58, 127.48, 132.09, 135.24, 156.21, 160.97, 177.15, 180.75, 191.65.

ИК, см$^{-1}$: 1375 (C=S), 1597 (C=N), 1674 (C=O), 3268 (NH).

***1,1-диметил-3-(4-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина* (196b).** Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 192-193°C. Вычислено, %: 57.26; H 4.55; N 14.06. $C_{19}H_{18}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C 57.23; H 4.51; N 14.11.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.41 (с, 6H, $2CH_3$), 5.00 (с, 2H, CH_2), 7.33–8.14 (м, 9H, Ar), 8.62 (с, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 24.12, 59.05, 121.01, 121.78, 122.24, 123.96, 125.11, 127.14, 129.56, 130.08, 144.18, 160.34, 179.77, 190.54.

ИК, см$^{-1}$: 1386 (C=S), 1615 (C=N), 1675 (C=O), 3174 (NH).

***2-[5-(3-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-фенил-1-этанон* (197a).** Выход: 69%. Белые кристаллы, т.пл. 147-149°C. Вычислено, %: C 57.77; H 3.14; N 11.89. $C_{17}H_{11}N_3O_2S_2$. Найдено, %: C 57.75; H 3.15; N 11.96.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.08 (с, 2H, CH_2), 7.43–8.13 (м, 9H, Ar).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 60.12, 119.06, 121.26, 121.97, 123.11, 125.24, 125.49, 128.88, 130.37, 132.07, 145.42, 164.23, 178.11, 191.25.

ИК, см$^{-1}$: 1577 (C=N), 1674 (C=O), 2128 (NCS), 2731 (SCH_2).

***2-[5-(4-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-фенил-1-этанон* (197b).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 168-170°C. Вычислено, %: C 57.77; H 3.14; N 11.89. $C_{17}H_{11}N_3O_2S_2$. Найдено, %: C 57.73; H 3.16; N 11.94.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.99 (с, 2H, CH_2), 7.24–7.68 (м, 5H, Ar), 7.91–8.12 (м, 4H, Ar).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 59.76, 121.82, 122.16, 123.45, 124.11, 125.78, 127.79, 131.14, 145.94, 161.72, 178. 27, 190.62.

ИК, см$^{-1}$: 1594 (C=N), 1676 (C=O), 2114 (NCS), 2725 (SCH_2).

2-[5-(3-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-(2-нафтил)-1-этанон (__198a__**).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 175-177°C. Вычислено, %: C 62.51; H 3.25; N 10.41. $C_{21}H_{13}N_3O_2S_2$. Найдено, %: 62.55; H, 3.27; N, 10.48.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.33 (с, 2H, CH_2), 7.50–8.22 (м, 11H, Ar).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 59.76, 121.82, 122.16, 123.45, 124.11, 125.78, 127.79, 131.14, 145.94, 161.72, 178. 27, 190.62.

ИК, см$^{-1}$: 1498 (C=N), 1673 (C=O), 2230 (NCS), 2879 (SCH_2).

2-[5-(4-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-(2-нафтил)-1-этанон (__198b__**).** Выход: 76%. Белые кристаллы, т.пл. 164-165°C. Вычислено, %: C 62.51; H 3.25; N 10.41. $C_{21}H_{13}N_3O_2S_2$. Найдено, %: 62.54; H, 3.29; N, 10.46.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.33 (с, 2H, CH_2), 7.55–8.13 (м, 11H, Ar).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 59.82, 122.19, 122.91, 123.56, 123.97, 125.15, 126.79, 131.19, 145.97, 161.56, 178.28, 190.61.

ИК, см$^{-1}$: 1488 (C=N), 1675 (C=O), 2234 (NCS), 2886 (SCH_2).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)мочевина (__199a__**).** Выход: 77%. Белые кристаллы, т.пл. 153-154°C. Вычислено, %: C 59.46; H 4.34; N 12.06. $C_{23}H_{20}N_4O_3S_2$. Найдено, %: C 59.51; H 4.27; N 12.12.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.53–3.59 (м, 4H, $(CH_2)_2NH$), 4.87 (с, 1H, OH), 5.31 (с, 2H, SCH_2), 7.37–8.22 (м, 12H, Ar, $NHCH_2$), 9.82 (с, 1H, NHAr).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 46.87, 59.73, 117.83, 120.33, 121.48, 121.96, 122.21, 127.12, 127.32, 128.44, 128.58, 128.84, 129.18, 132.47, 134.18, 134.28, 135.62, 139.56, 143.67, 163.04, 165.52, 180.73, 192.70.

ИК, см$^{-1}$: 1472 (C=S), 1534 (C=N), 1675 (C=O), 3470 (OH).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(5-(2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)мочевина (__199b__**).** Выход: 83%. Белые кристаллы, т.пл. 182-183°C. Вычислено, %: C 59.46; H 4.34; N 12.06. $C_{23}H_{20}N_4O_3S_2$. Найдено, %: C 59.42; H 4.31; N 12.10.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.52–3.58 (м, 4H, $(CH_2)_2NH$), 4.89 (с, 1H, OH), 5.30 (с, 2H, SCH_2), 7.18–8.14 (м, 12H, Ar, $NHCH_2$), 9.83 (с, 1H, NHAr).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 46.84, 60.17, 119.47, 121.18, 122.46, 122.28, 126.77, 127.15, 128.14, 129.37, 129.79, 131.96, 133.09, 134.27, 136.98, 140.82, 144.21, 162.19, 166.08, 181.44, 191.89.

ИК, см$^{-1}$: 1477 (C=S), 1535 (C=N), 1675 (C=O), 3488 (OH).

Общая методика получения тиоэфиров 196a - 198b

К суспензии (3 ммоль) 1,3,4-оксадиазола в 15 мл ацетона добавили триэтиламин (3 ммоль). К ставшему гомогенным раствору, при перемешивании, был добавлен соответствующий ω-фенацилбромид (3 ммоль) одной порцией. Реакционную массу перемешивали при 40°С в течение 1 часа. После завершения реакции (ТСХ контроль) выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили и перекристаллизовали из ацетона.

Общая методика получения дизамещенных оксадиазолов 199a-b

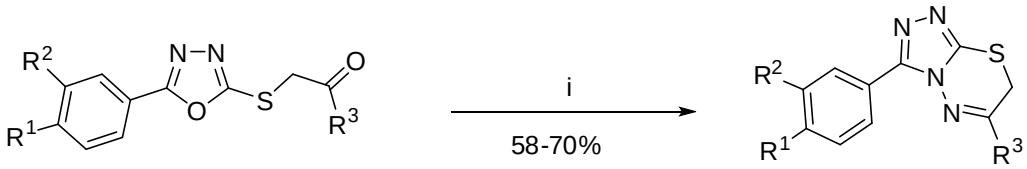
Смесь соответствующего 1,3,4-оксадиазола (6 ммоль) и соответствующего амина (6 ммоль) кипятили в бензоле (30 мл) 3 часа до завершения реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь охладили. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

При замене 2-бром-1-фенилэтанона на 2-бром-1-(нафтален-2-ил)этанон для получения продуктов **198a** и **198b** выход продуктов и скорость реакции практически не изменились. Далее синтезированные продукты **198a** и **198b** были вовлечены в реакцию с моноэтаноламином. Согласно спектральным данным молекулы **199a** и **199b** представляют собой продукты с фрагментами 1,3,4-оксадиазола, ароматическими и 2-гидроксиамино(тиоксо)амина. Отличительной чертой спектра ^{1}H ЯМР исследованных веществ **199a, 199b** наличие сигналов трех метиленовых групп в комбинации с мультиплетными сигналами ароматических протонов и синглетными сигналами гидроксильных и аминогрупп. Также, следует отметить смещение положения сигналов углеродных атомов упомянутых групп в спектре ^{13}C ЯМР и появлении двух сигналов углеродных атомов метиленовых групп этанольного фрагмента в сильном поле. Эти данные дополняются ИК-спектрами веществ **199a, 199b** имеющих характеристичные полосы при 1472-1477 см$^{-1}$ (C=S), 1534-1535 см$^{-1}$ (C=N), 1675 см$^{-1}$ (C=O), 3470-3488 см$^{-1}$ (OH). Данные в сочетании с результатами элементного анализа однозначно приводят к структурам **199a, 199b**. Продукт **199a** представляет собой более легкоплавкое вещество, чем его регио-изомер **199b.**

Таким образом, выявлена селективность реакции взаимодействия с моноэтаноламином реагентов с кето-и изотиоционатной группами в молекуле 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов.

Следующим этапом наших исследований явился подбор оптимальных условий циклизации синтезированных кетонов **196a-b, 197a-b, 199a-b** в производные 1,2,4-

триазола (Рис. 5.5.). Конденсация кетоизотиоцианата **197a** с гидразингидратом в кипящей уксусной кислоте с 58% выходом дает продукт **200a**. Отсутствие сигналов карбонильной группы в ИК-спектре при 1674 $см^{-1}$ и в спектре ^{13}C ЯМР при δ_C 191.25 м.д. и смещение сигнала метиленовой группы в спектре ^1H ЯМР в сильное поле до δ_H 4.41 м.д. указывает на то, что синтезирован циклический продукт. Присутствие характеристичных полос при 1457 $см^{-1}$, 3180 $см^{-1}$, 3248 $см^{-1}$ в ИК-спектре указывает на то, что наряду с реакцией циклизации имеет место образование гидразинотиоамидной группы.



196a R^1=H, R^2=NHC(S)NMe_2, R^3=Ph
196b R^1=NHC(S)NMe_2, R^2=H, R^3=Ph
197a R^1=H, R^2=NCS, R^3=Ph
197b R^1=SCN, R^2=H, R^3=Ph
199a R^1=H, R^2=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^3=2-нафтил
199b R^1=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^2=H, R^3=2-нафтил

200a R^1=H, R^2=NHC(S)$NHNH_2$, R^3=Ph 58%
200b R^1=NHC(S)$NHNH_2$, R^2=H, R^3=Ph 66%
200c R^1=H, R^2=NHC(S)NMe_2, R^3=Ph 61%
200d R^1=NHC(S)NMe_2, R^2=H, R^3=Ph 65%
200e R^1=H, R^2=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^3=2-нафтил 61%
200f R^1=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^2=H, R^3=2-нафтил 70%

Реагенты и условия реакции: i) NH_2NH_2, уксусная кислота, кипячение, 5 часов, ТСХ контроль.

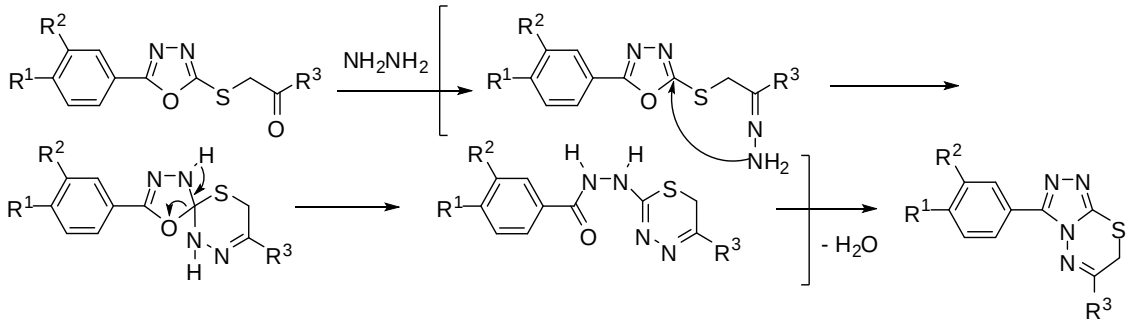


Рис 5.5. Схема синтеза бициклических тиоэфиров 200a-f и предполагаемый механизм реакции

Сигналы протонов последней группы в спектре ^1H ЯМР наблюдаются в слабом поле при δ_H 8.67 м.д. и 10.10 м.д. Эти данные дополняются результатами элементного анализа.

Замена кетоизотиоцианата **197a** на регио-изомер **197b** в реакции циклизации с участием NH_2NH_2 с 66% выходом ведет к веществу **200b**. Наличие в ^1H ЯМР спектре

сигналов при δ_H 8.65 м.д., 10.21 м.д., так и в ^{13}C ЯМР спектре при δ_C 168.99 м.д. указывает на то, что в исследуемой молекуле имеется тиоамидная группа. Кроме того, строение продукта **200b** подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии.

Показано, что тризамещенные тиомочевины **200c, 200d** обсуждаемого ряда веществ могут быть синтезированы в аналогичных условиях циклизацией кетонов **196a, 196b** с выходом 61% и 65%, соответственно. Строение веществ **200c, 200d** подтверждается спектральными данными. В их ИК-спектрах имеются интенсивные полосы при 1471-1475 $см^{-1}$, 2899-2913 $см^{-1}$, 3279-3309 $см^{-1}$ принадлежащие, соответственно, тиоамидной, метиленовой и вторичной аминогруппы, а в ^1H ЯМР-спектре – сигналы шести протонов обеих метильных групп, двух метиленовых протонов, ароматических протонов и протона аминогруппы. Кроме того, в спектре ^{13}C ЯМР в характеристичной области для углеродных атомов метиленовой, метильных и тиоамидной групп наблюдаются сигналы при δ_C 23.15-23.17 м.д., 24.45-24.51 м.д., 131.37 м.д. и δ_C 168.60-168.79 м.д.

Вещества **200e, 200f** синтезированы кипячением 1,3,4-оксадиазолов **199a, 199b** с гидразингидратом в уксусной кислоте. Отмечено увеличение выхода продуктов реакции циклизации с 61% до 70% при замене исходного **199a** на вещество **199b**. Как и ожидалось температура плавления последних двух веществ ниже, чем у обсужденных выше веществ этого ряда (см. характеристические данные соединений **200a-f**). Выделенные продукты **200e, 200f** охарактеризованы спектрально. В их ^1H ЯМР-спектрах наблюдается сигнал метиленовой группы цикла в области δ_H 4.41-4.45 м.д., сигналы обеих метиленовых групп этанольного фрагмента в области δ_H 3.60-3.64 м.д., сигналы гидроксильных групп при δ_H 4.78 м.д. и 4.81 м.д., мультиплетные сигналы ароматического фрагмента в области δ_H 7.31-8.67 м.д., 7.47-8.61 м.д. и синглетных сигналов *NH*Ar групп при δ_H 10.07 м.д. и 10.13 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР в характеристичной области наблюдаются сигналы девятнадцати углеродных атомов, содержание которых подтверждено данными элементного анализа.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 200a-f

***N-(3-(6-Фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3ил)фенил) гидразинкарботиоамид (*200a).** Выход: 58%. Белые кристаллы, т.пл. 242-244°C. Вычислено, %: C 53.52; H 3.96; N 25.70. $C_{17}H_{15}N_7S_2$. Найдено, %: C 53.50; H 3.93; N 25.66.

^1H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.41 (с, 2H, CH_2), 7.31-8.26 (м,9H, Ar), 8.67 (с, 1H, $\underline{NH}NH_2$), 10.10 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.17, 117.04, 118.95, 127.84, 128.23, 128.36, 129.42, 130.33, 132.27, 132.92, 140.14, 141.51, 149.58, 155.75, 169.91.

ИК, см$^{-1}$: 1457 (C=S), 1542 (C=N), 2921 (CH_2), 3180 (NH), 3248 (NH_2).

N-(4-(6-Фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенил) гидразинкарботиоамид (__200b__**).** Выход: 66%. Белые кристаллы, т.пл. 218-220°C. Вычислено, %: C 53.52; H 3.96; N 25.70. $C_{17}H_{15}N_7S_2$. Найдено, %: C 53.48; H 3.98; N 25.72.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.42 (с, 2H, CH_2), 7.58-8.21 (м,9H, Ar), 8.65 (с, 1H, NHNH$_2$), 10.21 (с, 1H, NHAr).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.13, 116.97, 117.87, 127.44, 127.56, 128.74, 129.95, 131.32, 139.27, 141.12, 150.31, 154.58, 168.99.

ИК, см$^{-1}$: 1471 (C=S), 1594 (C=N), 2932 (CH_2), 3059 (NH), 3318 (NH_2).

1,1-Диметил-3-(3-(6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенил) тиомочевина **(200c).** Выход: 61%. Белые кристаллы, т.пл. 247-249°C. Вычислено, %: C 57.84; H 4.60; N 21.30. $C_{19}H_{18}N_6S_2$. Найдено, %: C 57.82; H 4.65; N 21.26.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.41 (с, 6H, 2CH_3), 4.43 (с, 2H, CH_2), 7.56-8.63 (м,9H, Ar), 10.17 (с, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.15, 24.45, 118.88, 120.79, 122.99, 126.89, 127.91, 128.99, 129.31, 132.09, 133.91, 140.13, 142.90, 152.04, 156.09, 168.79.

ИК, см$^{-1}$: 1475 (C=S), 1585 (C=N), 2899 (CH_2), 3309 (NH).

1,1-Диметил-3-(4-(6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенил) тиомочевина **(200d).** Выход: 65%. Белые кристаллы, т.пл. 208-210°C. Вычислено, %: C 57.84; H 4.60; N 21.30. $C_{19}H_{18}N_6S_2$. Найдено, %: C 57.81; H 4.68; N 21.35.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: : 3.45 (с, 6H, 2CH_3), 4.44 (с, 2H, CH_2), 7.59-8.34 (м,9H, Ar), 10.15 (с, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.17, 24.51, 116.98, 119.09, 127.74, 128.68, 128.95, 129.03, 131.42, 134.04, 141.49, 151.90, 155.31, 168.60.

ИК, см$^{-1}$: 1471 (C=S), 1561 (C=N), 2913 (CH_2), 3279 (NH).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(6-(нафталин-2-ил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенил)мочевина **(200e).** Выход: 61%. Белые кристаллы, т.пл.

145-147°C. Вычислено, %: C 59.98; H 4.38; N 18.25. $C_{23}H_{20}N_6OS_2$. Найдено, %: C 59.97; H 4.34; N 18.29.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: : 4.45 (с, 2H, CH_2), 3.60 (с, 4H, $(CH_2)_2NH$), 4.78 (с, 1H, OH), 7.31-8.67 (м,12H, Ar, NHCH_2), 10.13 (с, 1H, NHAr).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.06, 46.54, 118.46, 120.62, 121.54, 122.21, 123.48, 126.44, 127.32, 128.40, 128.89, 129.11, 130.52, 132.44, 132.87, 134.20, 136.01, 139.55, 145.44, 149.97, 154.87, 168.11.

ИК, см$^{-1}$: 1474 (C=S), 1541 (C=N), 2877 (CH_2), 3167 (NH), 3223 (OH).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(6-(нафталин-2-ил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенил)мочевина **(200f).** Выход: 70%. Белые кристаллы, т.пл. 128-129°C. Вычислено, %: C 59.98; H 4.38; N 18.25. $C_{23}H_{20}N_6OS_2$. Найдено, %: C 59.95; H 4.37; N 18.27.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.41 (с, 2H, CH_2), 3.64 (с, 4H, $(CH_2)_2NH$), 4.81 (с, 1H, OH), 7.47-8.61 (м,12H, Ar, NHCH_2), 10.07 (с, 1H, NHAr).

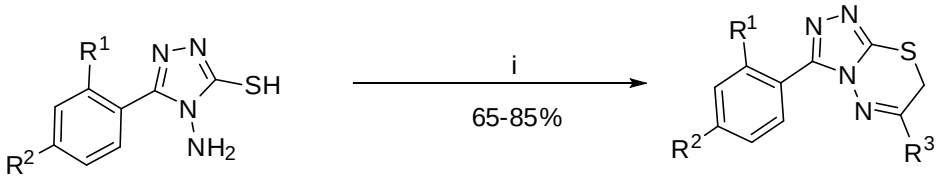
^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.01, 46.26, 120.05, 121.12, 127.84, 128.23, 128.36, 129.42, 130.33, 132.24, 132.91, 137.92, 138.37, 140.14, 141.49, 142.63, 145.21, 150.96, 156.79, 169.92.

ИК, см$^{-1}$: 1506 (C=S), 1541 (C=N), 2911 (CH_2), 3337 (NH), 3469 (OH).

Общая методика получения бициклических 1,2,4-триазолов 200a-f

Смесь соответствующего тиоэфира (4.2 ммоль) и гидразингидрата (12.7 ммоль) кипятили в уксусной кислоте (15 мл) 5 часов до завершения реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь охладили, отгоняли уксусную кислоту и остаток гидразингидрата при пониженном давлении на роторном испарителе. Осадок, суспензировали в воде, фильтровали и кристаллизовали из EtOH.

После разработки путей синтеза бициклических продуктов **200a-f** из 1,3,4-оксадиазолов **196a-b**, **197a-b** и **199a-b**, далее мы исследовали реакцию циклизации аминотриазола **195a** для разработки альтернативного пути построения аналогично построенных бициклических веществ содержащих гидроксил в ароматическом ядре (Рис. 5.6.).



195a R^1=OH, R^2=H
195b R^1=H, R^2=OH

201a R^1=OH, R^2=H, R^3=Ph	68%
201b R^1=H R^2=OH, R^3=Ph	74%
202a R^1=OH, R^2=H, R^3=пара-толил	83%
202b R^1=H R^2=OH, R^3=пара-толил	85%
203a R^1=OH, R^2=H, R^3=4-FC_6H_4	65%
203b R^1=H R^2=OH, R^3=4-FC_6H_4	78%
204a R^1=OH, R^2=H, R^3=2,4-$Cl_2C_6H_3$	65%
204b R^1=H R^2=OH, R^3=2,4-$Cl_2C_6H_3$	78%
205a R^1=OH, R^2=H, R^3=2-нафтил	69%
205b R^1=H R^2=OH, R^3=2-нафтил	73%

Реагенты и условия реакции: i) этанол, соответствующий *ω*-фенацилбромид, кипячение, 6 часов, ТСХ контроль

Рис. 5.6. Схема синтеза бициклических тиоэфиров 201a-205b

Конденсация аминотиола **195a** с фенацилбромидом протекала за 6 часов (контроль ТСХ) с образованием вещества **201a** (выход 68%). В ИК-спектре вещества **201a** следует отметить полосу при 3065 $см^{-1}$ (ОН). В спектре ^{1}Н ЯМР вещества **201a** имеется сигнал этой группы при δ_H 11.23 м.д., и мультиплет ароматического фрагмента в интервале δ_H 6.96-8.16 м.д. Изменение природы заместителя в молекуле привело к незначительному смещению сигнала метиленовой группы в более сильное поле до δ_H 4.39 м.д.

Замена аминотиола **195a** на аминотиол **195b** не оказало существенного влияния на течение реакции циклизации, что подтверждается также высоким выходом продукта **201b** (74%). ИК-спектр полученного вещества отличается не значительно от такового для **201a**. Следует выделить разницу положения сигнала ОН группы в спектре ^{1}Н ЯМР, который резонирует в более сильном поле (при δ_H 9.73 м.д.). Эти данные в сочетании с сигналами спектра ^{13}С ЯМР при δ_C 23.05 м.д, 115.79 м.д, 117.09 м.д, 127.84 м.д, 129.17 м.д, 129.77 м.д, 131.74 м.д, 134.14 м.д, 141.56 м.д, 152.18 м.д, 155.07 м.д, 159.84 м.д. указывают на структуру продукта. Обсуждаемые данные дополняются результатами элементного анализа, что однозначно указывает на синтезированное соединение **201b**.

Затем мы провели реакцию конденсации аминов **195a-b** с 2-бром-1-*p*-толилэтанону. В обоих случаях время реакции практически не менялось (контроль ТСХ), и в результате были выделены новые продукты **202a**, **202b** с выходом 83% и 85%, соответственно. Их строение подтверждается наличием в ИК-спектре характеристичных полос C=N, CH_2, и ОН групп. В спектре ^{1}Н ЯМР в сильном поле наблюдаются сигналы метильной группы

при δ_H 2.40-2.44 м.д., тогда как сигналы углеродных атомов этих групп в спектре ^{13}C ЯМР зарегистрированы при δ_C 21.53 м.д., 21.62 м.д.

Так же исследовалась возможность конденсации на примере 4-фторфенацилбромида. Реакция взаимодействия амина **195a** при кипячении в этаноле приводит с выходом 65% к фтор-содержащему соединению **203a**. Наилучший выход (78%) среди двух фторированных гомологов **203a**, **203b** зарегистрирован для второго вещества.

Известно, что наличие в молекуле 2,4-дихлорфенильного фрагмента, в ряде случаев может привести к появлению био-активности или к ее увеличению [342]. В рамках данного исследования вещества **204a-b** с 2,4-дихлорфенильным заместителем синтезированы из аминотиолов **195a-b** и 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этанона (см. рисунок 5.6.). Аналитические и спектральные характеристики, также как и выхода веществ выделенных в обоих вариантах реакции практически полностью совпали. Отличительной чертой ^1H ЯМР-спектров исследованных образцов является наличие семипротонного мультиплетного сигнала ароматических протонов в сочетании с химическими сдвигами протонов метиленовой группы и протонна ОН группы. Эти данные дополняются результатами элементного анализа и ИК-спектроскопии, в котором наблюдаются характеристичные полосы C=N, CH_2, ОН групп (см. экспериментальную часть). Все эти данные указывают на стуктуры **204a, 204b**.

Далее была изучена реакция циклизации аминотиола **195a** при участии 2-бром-1-(нафталин-2-ил)этанона в кипящем EtOH. Основным продуктом оказался кристаллический спирт **205a** (выход 69%). В его ИК-спектре есть полосы, характерные для C=N (1477 $см^{-1}$), CH_2 (2867 $см^{-1}$), ОН (3043 $см^{-1}$) групп. Спектр ^1H ЯМР содержит характеристичный двухпротонный сигнал метиленовой групп (при δ_H 4.56 м.д.), мультиплетный одиннадцатипротонный сигнал ароматических протонов (в области δ_H 7.00-8.65 м.д.) и протона ОН группы (при δ_H 11.14 м.д.). В спектре ^{13}C ЯМР в области слабого поля наблюдаются семнадцать сигналов атомов углерода, которые дополняются одним сигналом в сильном поле при δ_C 22.94 м.д. Эти данные, в сочетании с данными элементного анализа указывают на структуру **205a**.

Найдено, что если конденсацию проводить в указанных условиях, используя аминотиол **195b**, то продуктом реакции является бициклическое вещество **205b**, выход которого был на 4% выше в сравнении с синтезом продукта **205a**.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 201a-205b

2-(6-Фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(201a).** Выход: 68%. Белые кристаллы, т.пл. 207-208°C. Вычислено, %: C 62.22; H 3.92; N 18.17. $C_{16}H_{12}N_4OS$. Найдено, %: C 62.24; H 3.93; N 18.16.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.39 (с, 2H, CH_2), 6.96-8.16 (м, 9H, Ar), 11.23 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.06, 111.16, 117.24, 119.22, 128.05, 128.26, 129.34, 131.82, 132.18, 133.84, 142.77, 151.19, 156.10, 157.65.

ИК, см$^{-1}$: 1462 (C=N), 2916 (CH_2), 3065 (OH).

4-(6-Фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(201b).** Выход: 74%. Белые кристаллы, т.пл. 258-260°C. Вычислено, %: C 62.22; H 3.92; N 18.17. $C_{16}H_{12}N_4OS$. Найдено, %: C 62.21; H 3.94; N 18.14.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.32 (с, 2H, CH_2), 6.89 (д, 2H, Ar, *J* = 8.8 Гц), 7.51-7.58 (м,3H, Ar), 7.83 (д, 2H, Ar, *J* = 8.8 Гц), 8.00-8.02 (м,2H, Ar), 9.73 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.05, 115.79, 117.09, 127.84, 129.17, 129.77, 131.74, 134.14, 141.56, 152.18, 155.07, 159.84.

ИК, см$^{-1}$: 1482 (C=N), 2911 (CH_2), 3062 (OH).

2-[6-n-Толил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол **(202a).** Выход: 83%. Белые кристаллы, т.пл. 184-186°C (разл.). Вычислено, %: C 63.33; H 4.38; N 17.38. °^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.44 (с, 3H, CH_3), 4.46 (с, 2H, CH_2), 6.90-7.94 (м,8H, Ar), 10.17 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.62, 23.09, 110.05, 117.18, 119.34, 128.18, 129.29, 130.05, 130.73, 132.77, 142.92, 143.63, 150.21, 157.35, 157.59.

ИК, см$^{-1}$: 1500 (C=N), 2902 (CH_2), 3150 (OH).

4-[6-n-Толил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол **(202b).** Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. выше 250°C. Вычислено, %: C 63.33; H 4.38; N 17.38. $C_{17}H_{14}N_4OS$. Найдено, %: C 63.32; H 4.37; N 17.41.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.40 (с, 3H, CH_3), 4.44 (с, 2H, CH_2), 6.98 (д, 2H, Ar, *J* = 8 Гц), 7.41 (д, 2H, Ar, *J* = 8 Гц), 7.87 (д, 2H, Ar, *J* = 8 Гц), 7.92 (д, 2H, Ar, *J* = 8 Гц), 9.97 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.53, 23.10, 116.21, 128.09, 130.24, 130.33, 130.53, 130.93, 131.18, 142.98, 151.92, 157.16, 160.49.

ИК, см$^{-1}$: 1503 (C=N), 2961 (CH_2), 3168 (OH).

2-[6-(4-Фторфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол **(203a).** Выход: 65%. Белые кристаллы, т.пл. выше 242°C (разл.). Вычислено, %: C 58.89; H 3.40; N 17.17. $C_{16}H_{11}FN_4OS$. Найдено, %: C 58.88; H 3.45; N 17.14.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.45 (с, 2H, CH_2), 6.99-8.07 (м,8H, Ar), 10.81 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.32, 112.00, 116.63, 116.85, 117.13, 119.64, 129.47, 129.58, 130.47, 130.68, 130.77, 132.23, 142.65, 151.38, 155.33, 157.16, 163.55, 166.04.

ИК, см$^{-1}$: 1508 (C=N), 2893 (CH_2), 3158 (OH).

4-[6-(4-Фторфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол **(203b).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 235°C (разл.). Вычислено, %: C 58.89; H 3.40; N 17.17. $C_{16}H_{11}FN_4OS$. Найдено, %: C 58.93; H 3.38; N 17.19.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.45 (с, 2H, CH_2), 6.97 (д, 2H, Ar, *J* = 8 Гц), 7.43-7.47 (м,2H, Ar), 7.85 (д, 2H, Ar, *J* = 8 Гц), 8.07-8.11 (м,2H, Ar), 10.07 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 23.23, 116.15, 116.38, 116.64, 116.86, 130.34, 130.43, 130.69, 130.78, 142.56, 152.01, 155.80, 160.16, 163.54, 166.03.

ИК, см$^{-1}$: 1493 (C=N), 2871 (CH_2), 3170 (OH).

2-[6-(2,4-Дихлорфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол **(204a).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 208-210°C (разл.). Вычислено, %: C 50.94; H 2.67; N 14.85. $C_{16}H_{10}Cl_2N_4OS$. Найдено, %: C 50.97; H 2.64; N 14.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.30 (с, 2H, CH_2), 6.92-7.86 (м,7H, Ar), 10.84 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 26.15, 110.12, 117.11, 119.42, 128.48, 129.22, 130.26, 132.27, 132.80, 133.11, 133.76, 136.93, 142.64, 151.44, 155.94, 157.24.

ИК, см$^{-1}$: 1483 (C=N), 2970 (CH_2), 3158 (OH).

4-[6-(2,4-Дихлорфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол **(204b).** Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 260-262°C (разл.). Вычислено, %: C 50.94; H 2.67; N 14.85. $C_{16}H_{10}Cl_2N_4OS$. Найдено, %: C 50.93; H 2.68; N 14.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.30 (с, 2H, CH_2), 6.89 (д, 2H, Ar, *J* = 8.8 Гц), 6.61-7.73 (м,2H, Ar), 7.79 (д, 2H, Ar, *J* = 8.8 Гц), 7.88-7.89 (м,1H, Ar), 10.07 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 26.11, 116.01, 116.94, 128.55, 130.09, 130.27, 132.84, 133.04, 134.00, 136.69, 142.14, 152.28, 155.94, 159.87.

ИК, см$^{-1}$: 1468 (C=N), 2815 (CH_2), 3078 (OH).

***2-[6-(2-Нафтил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол (*205a).** Выход: 69%. Белые кристаллы, т.пл. 228-230°C (разл.). Вычислено, %: C 67.02; H 3.94; N 15.63. $C_{20}H_{14}N_4OS$. Найдено, %: C 67.08; H 3.87; N 15.65.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.56 (с, 2H, CH_2), 7.00-8.65 (м,11H, Ar), 11.14 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 22.94, 117.25, 119.34, 123.59, 127.34, 128.07, 128.57, 129.23, 129.46, 129.97, 130.98, 131.96, 132.99, 134.86, 142.95, 151.23, 156.08, 157.60.

ИК, см$^{-1}$: 1477 (C=N), 2867 (CH_2), 3043 (OH).

***4-[6-(2-Нафтил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил]фенол* (205b).** Выход: 73%. Белые кристаллы, т.пл. выше 250°C. Вычислено, %: C 67.02; H 3.94; N 15.63. $C_{20}H_{14}N_4OS$. Найдено, %: C 67.05; H 3.91; N 15.66.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.51 (с, 2H, CH_2), 6.93 (д, 2H, Ar, J = 8.8 Гц), 7.59-7.65 (м,2H, Ar), 7.89 (д, 2H, Ar, J = 8.8 Гц), 7.96-8.62 (м,5H, Ar), 9.90 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 22.95, 115.91, 117.33, 123.62, 127.32, 128.06, 128.44, 129.16, 129.40, 129.56, 129.89, 131.31, 133.01, 134.73, 142.51, 152.29, 155.34, 159.80.

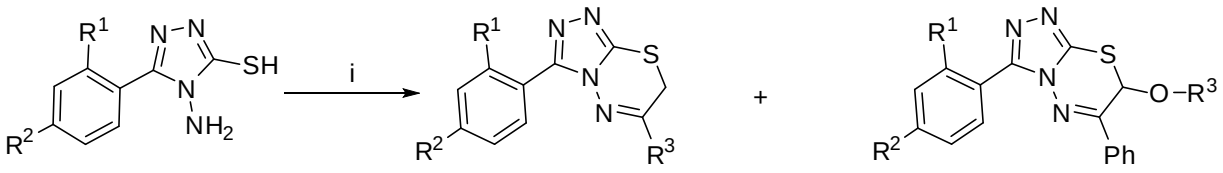
ИК, см$^{-1}$: 1475 (C=N), 2809 (CH_2), 3056 (OH).

Общая методика получения бициклических 1,2,4-триазолов 201a-205b

Смесь соответствующего 1,2,4-триазола (0.86 ммоль) и соответствующего ω-фенацилбромида (0.86 ммоль) кипятили в EtOH (5 мл) в течение 6 часов, до завершения реакции (контроль ТСХ). Выпавший осадок отфильтровали, промыли EtOH и перекристаллизовали из EtOH.

Взаимодействие 4-амино-5-арил-1,2,4-триазол-3-тиола с α,α'-дибромацетофеноном, может протекать как по пути циклоконденсации обсужденной выше на примере с использованием *α*-бромацетофенона, так и реакции замещения с участием другого атома брома, давая функционализированные бициклические продукты. При использовании спиртов в качестве растворителя возможно образование соответствующих эфиров гетероциклических веществ, которые представляют отдельный интерес для изучения свойств, в том числе биологических [340].

С целью разработки методики получения алкоксипроизводных 6-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизин-3-ил)фенолов мы исследовали на примере взаимодействия 2-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **195a** и 4-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **195b** с α,α'-дибромацетофеноном влияние природы растворителя на выход и состав образующихся продуктов (Рис. 5.7).



195a R^1=OH, R^2=H
195b R^1=H, R^2=OH

201a R^1=OH, R^2=H 18-20%
201b R^1=H R^2=OH 22-25%

206a	R^1=OH, R^2=H, R^3=Et	36%
206b	R^1=H R^2=OH, R^3=Et	24%
206c	R^1=OH, R^2=H, R^3=*i*-Pr	27%
206d	R^1=H R^2=OH, R^3=*i*-Pr	35%
206e	R^1=OH, R^2=H, R^3=неопентил	14%
206f	R^1=H R^2=OH, R^3=неопентил	12%
206g	R^1=OH, R^2=H, R^3=*i*-Bu	19%
206h	R^1=H R^2=OH, R^3=*i*-Bu	19%

Реагенты и условия реакции: i) $Br_2CHCOPh$, R^3OH, кипячение, затем NH_4OH.

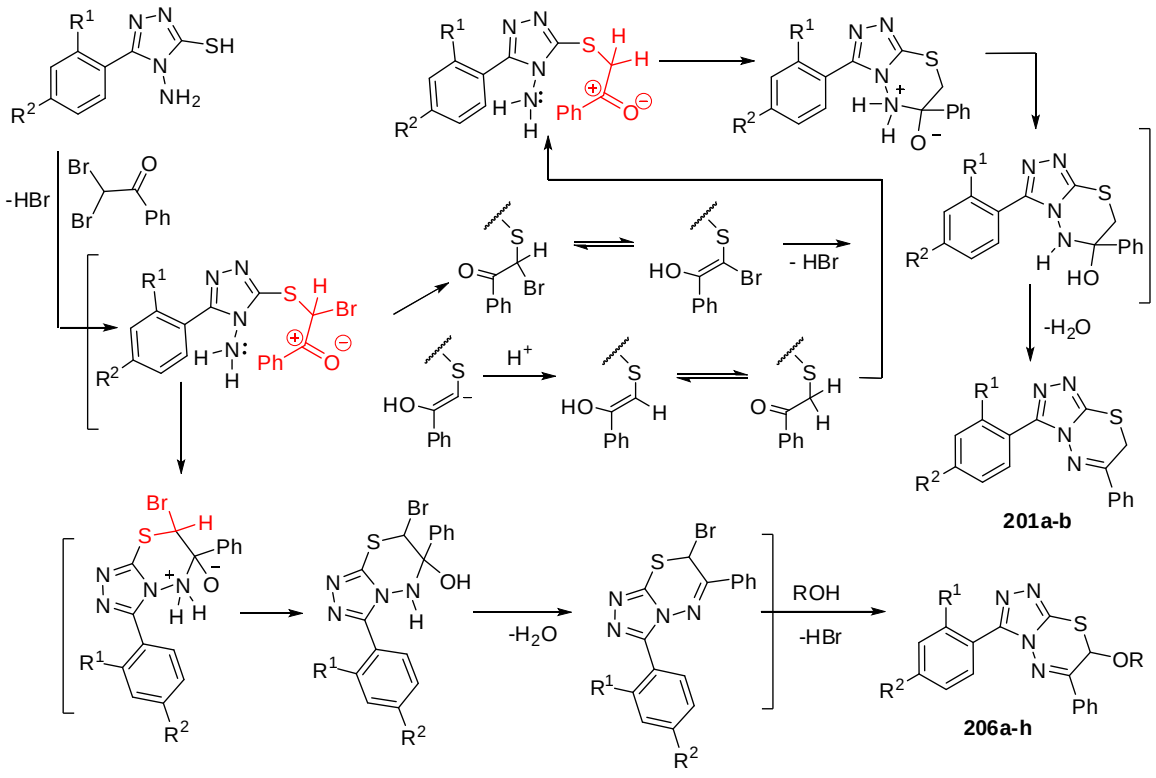


Рис. 5.7. Схема синтеза алкокси 6-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизин-3-ил)фенолов 206a-h и предполагаемый механизм реакции.

Установлено, что во всех случаях наряду с описанными выше **201a, 201b** соединениями наблюдалось образование менее полярных веществ **206a-h** (контроль ТСХ). Реакцию проводили в инертной атмосфере при температуре кипения соответствующего спирта (EtOH, *i*-PrOH, *i*-BuOH, Me_3CCH_2OH) в течение 4-6 часов (контроль ТСХ), при эквимольном соотношении реагентов.

Строения, выделенных методом колоночной хроматографии, соединений были подтверждены спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C, при этом интерпретация и отнесение сигналов атомов Н и С в ряде случаев были выполнены с применением методик двумерных экспериментов $^1H–^1H$ COSY и $^1H–^{13}C$ NOESY (Рис. 5.8.).

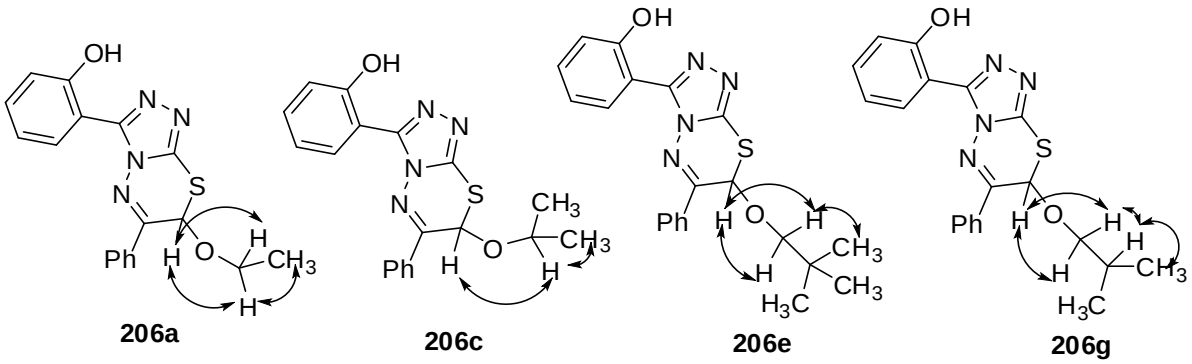


Рис. 5.8. Некоторые электронные эффекты NOE в соединениях 206a, 206c, 206e, 206g

Так, в спектре ЯМР ^1H новых веществ **206a-h** регистрируются однопротонные синглеты в области δ_H 6.49-6.7 м.д., соответствующие SCH-группе. Сигналы протонов OCH_2-групп проявляются в более сильном поле δ_H 3.81-3.90 м.д. В ^1H ЯМР спектрах веществ **206a, 206b** с этоксильным фрагментом наблюдаются трехпротонные триплетные сигналы метильных групп при δ_H 1.14 и 1.19 м.д. с КСС взаимодействия J=7.2 Гц. Метиленовая группа в ^1H ЯМР спектрах представлена однопротонными мультиплетными сигналами в области δ_H 3.72-3.79 м.д. и δ_H 3.85-3.93 м.д. для вещества **206a**, и при δ_H 3.72-3.80 и 3.88-3.94 м.д., соответственно для эфира **206b**. Сигналы изопропилалкокси групп в ^1H ЯМР спектрах веществ **206c, 206d** резонируют в виде двух трехпротонных дублетных сигналов при δ_H 1.05 м.д. с КССВ J = 6.32 Гц, при δ_H 1.04 м.д. с J = 6.00 Гц; при δ_H 1.23 м.д. с J = 5.92 Гц и при δ_H 1.24 м.д. с J = 5.96 Гц. Метинная группа продуктов **206c** и **206d** представлена однопротонным мультиплетным сигналом в области δ_H 4.17-4.24 м.д. и δ_H 4.18-4.24 м.д., соответственно. В спектрах ^1H ЯМР выделенных из реакционной массы

эфиров **206e, 206f** наличие неопентилового фрагмента подтверждается трехпротонными синглетами метильных групп при δ_H 1.15 м.д. и δ_H 1.14 м.д. в сочетании с мультиплетными сигналами CH_2 группы в области δ_H 3.74-3.78 м.д., δ_H 3.87-3.91 м.д., δ_H 3.64-3.67 м.д. и δ_H 3.84-3.89 м.д. Изобутил производные в **206g, 206h** в спектрах ^{1}H ЯМР представлены двумя трехпротонными дублетами при δ_H 0.74 м.д. и δ_H 0.84 м.д. с КССВ J = 8.00 Гц для **206g** и соответственно при δ_H 0.75 м.д. и δ_H 0.84 м.д. с КСС взаимодействия J = 8.00 Гц для **206h**. Метиленовые видны в виде однопротонных мультиплетных сигналов, один при δ_H 3.47-3.51 м.д. и другой при δ_H 3.63-3.67 м.д. у вещества **106g**; тогда как у продукта **206h** они зарегистрированы при δ_H 3.45-3.49 и δ_H 3.59-3.63 м.д. CH группа наблюдается как мультиплет в области δ_H 3.79-3.85 м.д. в случае эфира **206g** и при δ_H 3.97-4.05 м.д. у гетероцикла **206h**. На основании мультиплетности и величины химических сдвигов сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР соединений **206a-h** однозначно определяются сигналы метинового атома углерода циклического фрагмента, которые проявляются в областях δ_C 72.67 и 72.40 м.д. для **206a** и **206b,** 71.12 и 70.95 м.д. для **206c** и **206d,** 72.68 и 72.64 для **206e** и **206f,** 72.80 и 72.86 м.д для **206g** и **206h**. Приведенный анализ ЯМР-спектров указывает на то, что исследованные вещества представляют собой продукты **206a-h**. С этим заключением согласуется также присутствие в их ИК-спектрах полос характерных для OCH, OCH_2, C=N, OH групп при 1463-1474 см$^{-1}$, 1435-1454 см$^{-1}$, 1477-1626 см$^{-1}$, 3097-3230 см$^{-1}$. Кроме того, строение продуктов подтверждено данными элементного анализа

Следует отметить, что во всех проведенных экспериментах с участием 2-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **195a** и 4-амино(4-амино-5-меркапто -4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **195b** были выделены и **201a, 201b**, сравнение физико-химических характеристик которых показало полное совпадение с приведенными выше.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 206a-h

2-(7-Этокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(206a).** Выход: 36%. Белые кристаллы, т.пл. 193-195°C. Вычислено, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90. $C_{18}H_{16}N_4O_2S$. Найдено, %: C 61.32; H 4.59; N 15.87.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.14 (т, 3H, CH_3, J = 7.2 Гц), 3.72-3.79 (м,1H, CH_2), 3.85-3.93 (м,1H, CH_2), 6.61 (с, 1H, CH), 6.98-8.00 (м,9H, Ar), 10.75 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 14.90, 64.05, 72.67, 112.20, 117.12, 119.63, 127.93, 128.06, 129.61, 129.85, 132.48, 132.98, 139.65, 151.05, 151.84, 157.12.

ИК, $см^{-1}$: 1435 (OCH_2), 1525 (C=N), 3114 (OH).

4-(7-Этокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол. **(206b).** Выход: 24%. Белые кристаллы, т.пл. 133-135°C. Вычислено, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90. $C_{18}H_{16}N_4O_2S$. Найдено, %: C 61.34; H 4.57; N 15.92.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.19 (т, 3H, CH_3, *J* = 7.2 Гц), 3.72-3.80 (м,1H, CH_2), 3.88-3.94 (м,1H, CH_2), 6.51 (с, 1H, CH), 6.92-8.01 (м,9H, Ar), 9.98 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 14.93, 63.98, 72.40, 116.00, 117.07, 127.82, 128.21, 129.64, 129.78, 132.28, 133.07, 151.57, 151.80, 159.85.

ИК, $см^{-1}$: 1437 (OCH_2), 1477 (C=N), 3123 (OH).

2-(7-Изопропокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(206c).** Выход: 27%. Белые кристаллы, т.пл. 240-242°C. Вычислено, %: C 62.28; H 4.95; N 15.29. $C_{19}H_{18}N_4O_2S$. Найдено, %: C 62.20; H 4.97; N 15.28.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.05 (д, 3H, CH_3, *J* = 6.32 Гц), 1.23 (д, 3H, CH_3, *J* = 5.92 Гц), 4.17-4.24 (м,1H, OCH), 6.7 (с, 1H, CH), 7.02-7.94 (м,9H, Ar), 10.80 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.45, 23.35, 70.86, 71.12, 112.08, 117.10, 119.69, 127.92, 129.44, 129.89, 132.45, 132.62, 132.91, 140.08, 150.88, 152.28, 157.19.

ИК, $см^{-1}$: 1463 (OCH), 1615 (C=N), 3097 (OH).

4-(7-Изопропокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(206d).** Выход: 35%. Белые кристаллы, т.пл. 170-171°C. Вычислено, %: C 62.28; H 4.95; N 15.29. $C_{19}H_{18}N_4O_2S$. Найдено, %: C 62.27; H 4.96; N 15.30.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.04 (д, 3H, CH_3, *J* = 6.00 Гц), 1.24 (д, 3H, CH_3, *J* = 5.96 Гц), 4.18-4.24 (м,1H, OCH), 6.67 (с, 1H, CH), 6.96-7.98 (м, 9H, Ar), 10.11 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.42, 23.37, 70.72, 70.95, 116.22, 117.08, 127.86, 129.88, 129.91, 132.54, 132.94, 139.53, 151.43, 152.45, 159.86.

ИК, $см^{-1}$: 1474 (OCH), 1622 (C=N), 3230 (OH).

2-(7-Неопентилокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол. **(206e).** Выход: 14%. Белые кристаллы, т.пл. 185-187°C. Вычислено, %: C 63.94; H 5.62; N 14.20. $C_{21}H_{22}N_4O_2S$. Найдено, %: C 63.93; H 5.64; N 14.18.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.15 (с, 9H, $3CH_3$) 3.74-3.78 (м,1H, CH_2), 3.87-3.91 (м,1H, CH_2), 6.61 (с, 1H, CH), 6.99-7.93 (м,9H, Ar), 10.71 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 14.91, 26.58, 64.09, 72.68, 112.21, 117.05, 119.66, 127.94, 128.21, 129.66, 129.86, 132.61, 133.00, 139.65, 151.04, 151.92, 157.15.

ИК, см$^{-1}$: 1446 (OCH_2), 1498 (C=N), 3218 (OH).

4-(7-Неопентилокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(206f).** Выход: 12%. Белые кристаллы, т.пл. 118-120°C. Вычислено, %: C 63.94; H 5.62; N 14.20. $C_{21}H_{22}N_4O_2S$. Найдено, %: C 63.95; H 5.64; N 14.22.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.14 (с, 9H, $3CH_3$) 3.64-3.67 (м,1H, CH_2), 3.84-3.89 (м,1H, CH_2), 6.54 (с, 1H, CH), 6.95-7.97 (м,9H, Ar), 10.11 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 14.93, 26.54, 64.07, 72.64, 116.23, 117.10, 127.90, 128.81, 129.90, 132.60, 132.94, 139.08, 151.50, 152.54, 159.88.

ИК, см$^{-1}$: 1454 (OCH_2), 1610 (C=N), 3221 (OH).

2-(7-Изобутокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(206g).** Выход: 19%. Белые кристаллы, т.пл. 157-159°C. Вычислено, %: C 63.14; H 5.30; N 14.73. $C_{20}H_{20}N_4O_2S$. Найдено, %: C 63.13; H 5.32; N 14.71.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 0.74 (д, 3H, CH_3, J = 8.00 Гц), 0.80 (д, 3H, CH_3, J = 8.00 Гц), 3.47-3.51 (м,1H, CH_2), 3.63-3.67 (м,1H, CH_2), 3.79-3.85 (м,1H, CH), 6.54 (с, 1H, CH), 6.96-8.22 (м,9H, Ar), 11.23 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 19.13, 19.31, 70.45, 72.80, 74.65, 111.19, 117.26, 119.33, 126.92, 127.96, 128.34, 129.59, 132.84, 139.69, 140.19, 150.62, 152.43, 157.72.

ИК, см$^{-1}$: 1447 (OCH_2), 1626 (C=N), 3224 (OH).

4-(7-Изобутокси-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)фенол **(206h).** Выход: 19%. Белые кристаллы, т.пл. 173-175°C. Вычислено, %: C 63.14; H 5.30; N 14.73. $C_{20}H_{20}N_4O_2S$. Найдено, %: C 63.16; H 5.29; N 14.74.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 0.75 (д, 3H, CH_3, J = 8.00 Гц), 0.84 (д, 3H, CH_3, J = 8.00 Гц), 3.45-3.49 (м,1H, CH_2), 3.59-3.63 (м,1H, CH_2), 3.97-4.05 (м,1H, CH), 6.49 (с, 1H, CH), 6.92-8.05 (м,9H, Ar), 10.13 (с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 19.16, 19.30, 70.79, 72.86, 74.59, 116.06, 117.08, 127.82, 129.68, 129.81, 132.28, 139.97, 139.01, 151.54, 152.16, 159.87.

ИК, см$^{-1}$: 1412 (OCH_2), 1575 (C=N), 3247 (OH).

Общая методика получения бициклических 1,2,4-триазолов 206a-h

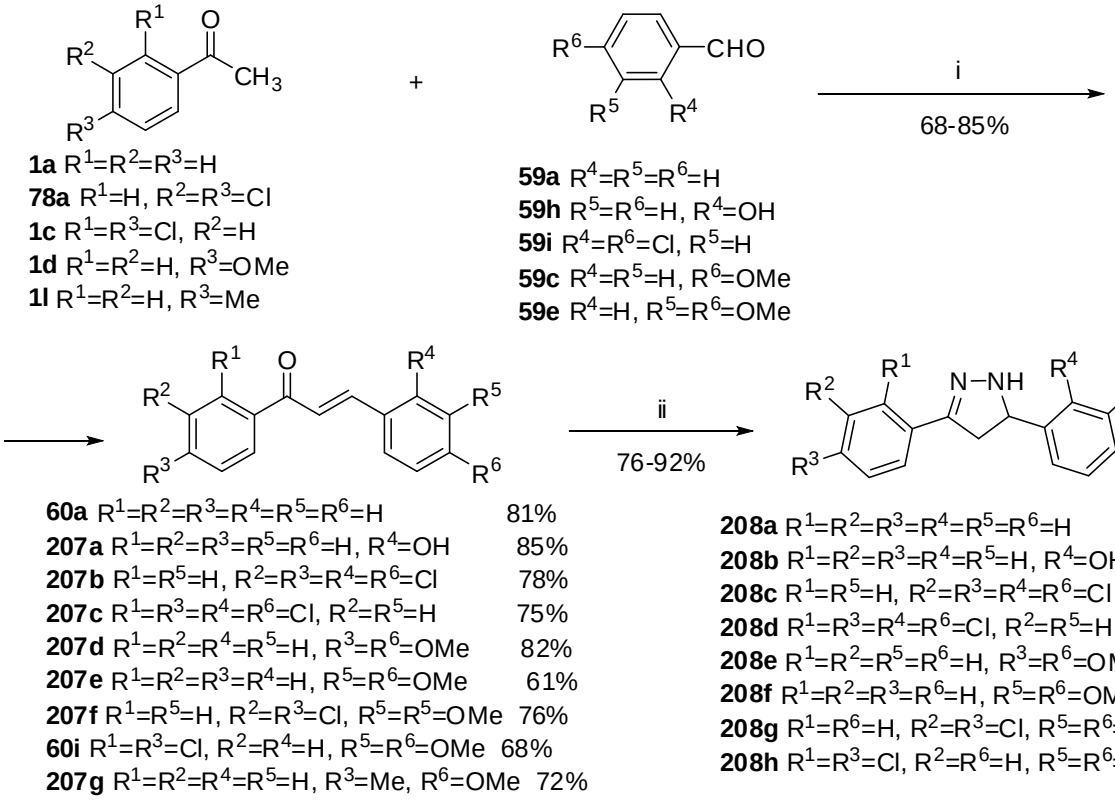
Смесь соответствующего 4-амино-5-арил-1,2,4-триазол-3-тиола (0.96 ммоль), *α,α*–дибромацетофенона (0.96 ммоль) и соответствующего спирта (5 мл) кипятили 6 часов до завершения реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь охладили и нейтрализовали гидроксидом аммония. Растворитель отогнали в вакууме, а остаток хроматографировали на силикагеле, в качестве элюента использовали хлористый метилен.

5.3. Синтез [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов

В данной главе наши усилия были направлены на разработку методов синтеза ранее неизвестной серии [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов, содержащих фармакофорные группы. Соединения этого типа можно отнести к производным циклических тиосемикарбазидов. Исходными соединениями в синтезе пиразолинов **208a-h** послужили 1,3-диарил-2-пропен-1-оны **60a**, **60i** и **207a-g**, полученные, катализируемой гидроксидом натрия, конденсацией замещенных ацетофенонов **1a,c,d,l** и **78a** с бензальдегидами **59a,c,e,h,i.** Наличие реакционно способной двойной связи в халконах, делает их удобными исходными соединениями для синтеза функционализированных пиразолинов. С другой стороны, 5-замещенные 1,3,4-оксадиазол-2-тионы являются интересными соединениями с точки зрения их химических свойств.

Синтез халконов проводится в спирте, катализатором реакции яаляется гидроксид натрия, при комнатной температуре в течение 5 часов. Образование продуктов **60a, 60i** и **207a-g** подтверждается наличием в ИК спектрах характеристичного сигнала образовавщейся сопряженной двойной связи CH=CH в области 976-991 cm^{-1} и сигнала карбонильной группы в области 1651-1668 cm^{-1}. В спектре ^{1}H ЯМР полученных соединений, характеристичные сигналы двух протонов метинной группы (CH=CH) появляются в виде двух дублетов в области 7.68-7.97 м.д. и 7.81-8.04 м.д. и перекрываются сигналами протонов ароматической системы, пики которых наблюдаются в области 6.91-8.21 м.д. При расчете констант спин спинового взаимодействия, протонов, принадлежащих метинной группе в спектре ^{1}H ЯМР доказывает их неароматическую природу ($J_{H\alpha\text{-}H\beta}$ = 15-16 Гц), указывая на то, что халконы были получены в форме геометрически чистых *транс*-изомеров. В спектре ^{13}C ЯМР химические сдвиги CH групп появляются в области 111.25-164.25 м.д., совместно с сигналами атомов углерода

ароматической системы. Другим информативным сигналом является сигнал C=O группы в области 187.24-191.94 м.д.



1a $R^1=R^2=R^3=H$
78a $R^1=H$, $R^2=R^3=Cl$
1c $R^1=R^3=Cl$, $R^2=H$
1d $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$
1l $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$

59a $R^4=R^5=R^6=H$
59h $R^5=R^6=H$, $R^4=OH$
59i $R^4=R^6=Cl$, $R^5=H$
59c $R^4=R^5=H$, $R^6=OMe$
59e $R^4=H$, $R^5=R^6=OMe$

60a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ 81%
207a $R^1=R^2=R^3=R^5=R^6=H$, $R^4=OH$ 85%
207b $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$ 78%
207c $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$ 75%
207d $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, $R^3=R^6=OMe$ 82%
207e $R^1=R^2=R^3=R^4=H$, $R^5=R^6=OMe$ 61%
207f $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^5=OMe$ 76%
60i $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^4=H$, $R^5=R^6=OMe$ 68%
207g $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, $R^3=Me$, $R^6=OMe$ 72%

208a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ 85%
208b $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$ 87%
208c $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$ 91%
208d $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$ 92%
208e $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$ 84%
208f $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$ 84%
208g $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$ 89%
208h $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$ 76%

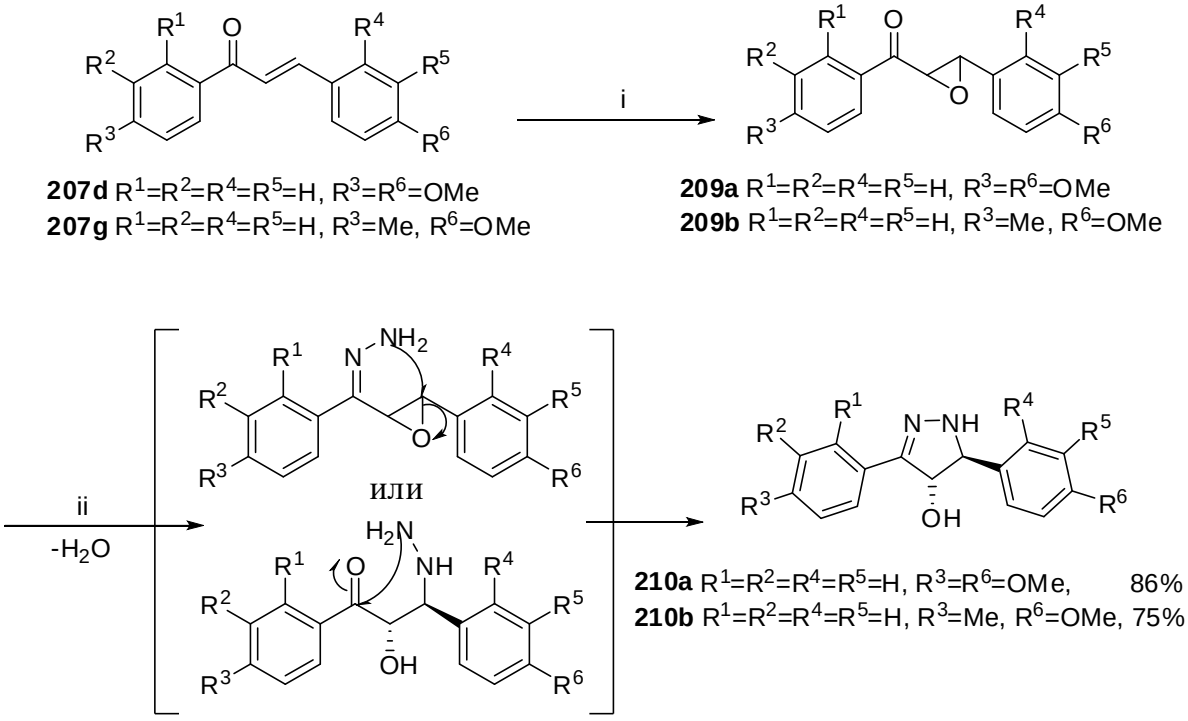
Реагенты и условия реакции: i) NaOH(кат), EtOH, к.т., ii) NH_2NH_2 , этанол, кипячение.

Рис. 5.9. Схема синтеза пиразолинов 208 a-h

Синтезированные халконы **60a, 60i** и **207a-g** реакцией с гидразин-гидратом в этаноле при кипячении, привели к соответствующим пиразолинам **208a-h** (Рис. 5.9.). Физико-химические данные синтезированных соединений **208a-h** приведены в экспериментальной части. Строение полученных пиразолинов **208a-h** было подтверждено спектральными данными. В ИК спектре этих соединений хорошо отличимы сигналы полос поглощения в области 1588-1681, 3293-3367cm^{-1}, относящиеся к C=N и NH группам соответственно. В спектре ^1H ЯМР соединений **208a-h**, NH протон пиразолина появляется в виде синглета, который перекрывается сигналами протонов ароматической системы. Протоны CH_2 группы пиразолинового цикла появляются в виде пары дублет дублетов в области δ 2.70-2.92 м.д. и δ 3.34-3.89 м.д., а значение констант спин-спинового взаимодействия составляет *J*=10.24-12 Гц и *J*=16-16.4 Гц, соответственно. CH протоны появляются в виде триплета в области 4.74-5.15 м.д. благодаря двум вицинальным

неэквивалентным протонам метиленовой группы (*J*=10.24-12 Гц). Фенильные протоны появляются в виде мультиплета в области δ 6.72-8.16 м.д. Протон гидрокси группы соединения **208b** появляется в виде синглета при δ 9.45 м.д. Протоны метоксигрупп соединения **208e** появляются в виде синглетов при δ 3.69, 3.73 м.д. и при δ 3.87, δ 3.89 м.д. для соединения **208f** , а для соединений **208g**, **208h** при δ 3.73, δ 3.74 м.д. и при δ 3.75, δ 3.77 м.д., соответственно. В спектре ^{13}C ЯМР атомы углерода резонируют при 40.92–41.54 (C_4), 58.53-64.36 (C_5) и при 146.18-160.03 м.д. (C_3). Атомы углерода ароматической системы находятся в области от δ 110.17-126.67 м.д. до δ 133.65-159.95 м.д. Сигналы атомов углерода метоксигрупп появляются при δ 55.31-56.05 м.д.

При обработке халконов **207d** и **207g** раствором гидроксида натрия в смеси метанола и ацетона пероксидом водорода образуются соответствующие нестабильные оксираны **209a** и **209b** (Рис. 5.10.). Структура соединений **209a** и **209b** доказана данными ИК спектров, наличием характеристичного пика поглщения карбонильной группы в области 1685-1700 cm^{-1} и эпоксидной связи при 1290 cm^{-1}; спектр ^{1}H ЯМР соединений **209a** и **209b** подтверждает наличие как метокси- так и метильной групп при 3.94, 3.96 м.д., сигналы оксиранового кольца появляются в виде дублета при 4.35 м.д., а сигналы протонов ароматической системы в области 6.9-8.49 м.д.



207d R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=R^6=OMe
207g R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=Me, R^6=OMe

209a R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=R^6=OMe
209b R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=Me, R^6=OMe

210a R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=R^6=OMe, 86%
210b R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=Me, R^6=OMe, 75%

Реагенты и условия реакции: i) NaOH, H_2O_2, MeOH, ацетон, 5°C, ii) NH_2NH_2

Рис. 5.10. Схема синтеза пиразолинов 210a и 210b

Эпоксиды **209a** и **209b** взаимодействуют с гидразин гидратом в кипящем этаноле, приводя к производным 4-гидроксипиразолинов **210a** и **210b**. В ИК спектре соединений **210a** и **210b** появляются характеристичные пики поглощения ОН группы при 3675 и 3574 $см^{-1}$ и NH группы при 3323 и 3324 $см^{-1}$. Структура полученных соединений далее была подтверждена данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектров. В спектре ^{1}H ЯМР соединений **210a** и **210b** содержащих гидрокси-группу при C_4 углеродном атоме, появляются сигналы атомов водорода в виде дублетов в области 4.44-4.46 м.д. и 4.9 м.д., относящиеся к C_4 и C_5 атомам углерода. Расчет констант спин спинового взаимодействия (J =6.8 Гц и J =7.2 Гц) показал, что пиразолины **210a** и **210b** были получены в виде *транс*-изомеров (Рис. 5.11.).

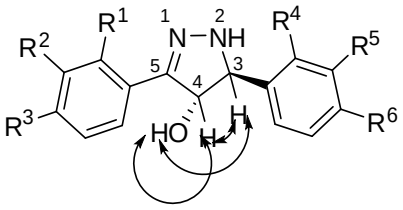


Рис. 5.11. Некоторые электронные эффекты NOE в соединениях 210a, 210b

Гидрокси-группа C_4 углеродного атома появляются в виде уширенного синглета при 5.89 м.д. и 5.9 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР атомы углерода C_3, C_4, и C_5 пиразолинового цикла при 159.51 и 162.78 м.д., 71.89 и 71.97 м.д., 82.94 и 82.54 м.д., соответственно. Химические сдвиги протонов ароматической системы в спектрах ^{1}H и ^{13}C ЯМР приведены в экспериментальной части.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 60a, 60i, 207a-g, 208a-h, 210a-b

***(2E)-1,3-Дифенил-2-пропен-1-он* (60a).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 55-56°C. Вычислено, %: C 86.51; H 5.81. $C_{15}H_{12}O$. Найдено, %: C 86.48; H 5.84.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.76 (д,1H*α*, J 15.65 Гц), 7.96 (д,1H*β*, J 15.65 Гц), 7.45-8.18(м, 10H, ArH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 122.27, 126.44, 127.90, 128.27, 128.44, 128.79, 128.97, 129.08, 130.61, 132.98, 135.15, 137.20, 138.19, 144.28, 189.13.

ИК, $см^{-1}$: 1662 (C=O); 988 (CH=CH).

***(2E)-3-(2-Гидроксифенил)-1-фенил-2-пропен-1-он (*207a).** Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. 155-157°C. Вычислено, %: C 80.34; H 5.39. $C_{15}H_{12}O_2$. Найдено, %: C 80.28; H 5.42.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.74 (д,1H*α*, *J* 15.6 Гц), 7.85 (д,1H*β*, *J* 15.6 Гц), 7.34-7.93 (9H, ArH), 9.47(с, 1H, OH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 118.51, 119.40, 121.97, 122.66, 128.74, 128.94, 130.02, 132.15, 132.71, 142.63, 143.14, 156.44, 189.97.

ИК, см$^{-1}$: 1651 (C=O); 987 (CH=CH).

***(2E)-3-(2,4-Дихлорфенил)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-пропен-1-он (*207b).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 112-113°C. Вычислено, %: C 52.06; H 2.23. $C_{15}H_8Cl_4O$. Найдено, %: C 52.09; H 2.29.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.97 (д,1H*α*, *J* 15.20 Гц), 8.04 (д,1H*β*, *J* 15.20 Гц), 7.51-8.12(м, 6H, ArH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 125.05, 128.37, 129.07, 129.97, 130.46, 131.09, 131.63, 132.50, 135.80, 136.40, 136.84, 137.73, 138.63, 187.24.

ИК, см$^{-1}$: 1663 (C=O); 990 (CH=CH).

***(2E)-1,3-Ди(2,4-дихлорфенил)-2-пропен-1-он (*207c).** Выход: 75%. Белые кристаллы, т.пл. 130-133°C. Вычислено, %: C 52.06; H 2.23. $C_{15}H_8Cl_4O$. Найдено, %: C 52.08; H 2.21.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.84 (д,1H*α*, *J* 16.00 Гц), 7.96 (д,1H*β*, *J* 16.00 Гц), 7.27-8.09(м, 6H, ArH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 128.18, 128.59, 129.22, 130.07, 130.30, 131.19, 131.53, 131.95, 135.60, 136.66, 137.31, 139.81, 191.94.

ИК, см$^{-1}$: 1665 (C=O); 991 (CH=CH).

***(2E)-1,3-Ди(4-метоксифенил)-2-пропен-1-он (*207d).** Выход: 82%. Белые кристаллы, т.пл. 95°C. Вычислено, %: C 76.10; H 6.01. $C_{17}H_{16}O_3$. Найдено, %: C 76.08; H 6.05.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.82 s, 3.86(с, 6H, 2MeO), 7.68 (д,1H*α*, *J* 15.2 Гц), 7.81 (д,1H*β*, *J* 15.2 Гц), 7.01 (д,2H, ArH, *J* 8.4 Гц), 7.08 (д,2H, ArH, *J* 8.8 Гц), 7.94 (д,2H, ArH, *J* 8.4 Гц), 8.15 (д,2H, ArH, *J* 8.8 Гц).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 55.97, 56.12, 112.82, 115.31, 120.54, 128.63, 131.18, 131.45, 131.97, 145.68, 162.74, 164.25, 189.76.

ИК, см$^{-1}$: 1665 1657 (C=O); 976 (CH=CH).

(2E)-3-(3,4-Диметоксифенил)-1-фенил-2-пропен-1-он (**207e).** Выход: 61%. Белые кристаллы, т.пл. 91-92°C. Вычислено, %: C 76.10; H 6.01. $C_{17}H_{16}O_3$. Найдено, %: C 76.12; H 6.05.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.82 s, 3.87(с, 6H, 2MeO), 7.72 (д,1H*α*, *J* 15.52 Гц), 7.84 (д, 1H*β*, *J* 15.52 Гц), 7.02-8.17(м, 8H, ArH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 55.93, 56.11, 111.25, 111.87, 120.04, 124.09, 128.02, 128.78, 128.87, 132.92, 138.46, 144.86, 149.59, 151.81, 189.23.

ИК, см$^{-1}$: 1653 (C=O); 984 (CH=CH).

***(2E)-1-(3,4-Дихлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-2-пропен-1-он* (207f).** Выход: 76%. Белые кристаллы, т.пл. 120°C. Вычислено, %: C 60.55; H 4.18. $C_{17}H_{14}Cl_2O_3$. Найдено, %: C 60.58; H 4.15.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.69 s, 3.71(с, 6H, 2MeO), 7.68 (д, 1H*α*, *J* 15.83 Гц), 7.85 (д, 1H*β*, *J* 15.83 Гц), 7.26-8.03(м, 6H, ArH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 55.89, 56.01, 113.25, 114.44, 120.98, 123.09, 128.12, 128.56, 128.62, 131.37, 132.94, 138.17, 138.36, 144.03, 149.19, 151.66, 190.23.

ИК, см$^{-1}$: 1662 (C=O); 990 (CH=CH).

***(2E)-1-(2,4-Дихлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-2-пропен-1-он* (60i).** Выход: 68%. Белые кристаллы, т.пл. 124-125°C. Вычислено, %: C 60.55; H 4.18. $C_{17}H_{14}Cl_2O_3$. Найдено, %: C 60.48; H 4.21.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.78 s, 3.82 (с, 6H, 2MeO), 7.76 (д, 1H*α*, *J* 15.01 Гц), 7.94 (д, 1H*β*, *J* 15.01 Гц), 7.31-8.21(м, 6H, ArH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 55.67, 55.98, 111.25, 111.67, 122.04, 122.96, 127.12, 128.15, 130.56, 131.23, 136.94, 137.41, 138.22, 143.51, 149.08, 151.87, 189.21.

ИК, см$^{-1}$: 1668 (C=O); 979 (CH=CH).

***(E)-3-(4-метоксифенил)-1-п-толилпроп-2-ен-1-он* (207g).** Выход: 72%. Белые кристаллы, т.пл. 95-97°C. Вычислено, %: C 80.93; H 6.39. $C_{17}H_{16}O_2$. Найдено, %: C 80.98; H 6.35.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.22 (с, 3H, Me), 3.73 (с, 3H, MeO), 7.68 (д, 1H*α*, *J* 15.67 Гц), 7.83 (д, 1H*β*, *J* 15.67 Гц), 6.91 (д, 2H, ArH, *J* 8.4 Гц), 7.16 (д, 2H, ArH, *J* 8.00 Гц), 7.53 (д, 2H, ArH, *J* 8.4 Гц), 7.92 (д, 2H, ArH, *J* 8.00 Гц).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.79, 56.18, 113.76, 118.94, 127.55, 128.39, 129.17, 130.63, 136.12, 144.33, 149.36, 189.77.

ИК, см$^{-1}$: 1663 (C=O); 984 (CH=CH).

3,5-Дифенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол **(208a).** Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. 85/88[80]°С. Вычислено, %: С 81.05; Н 6.35; N 12.60. $C_{15}H_{14}N_2$. Найдено, %: С 81.09; Н 6.31; N 12.68.

^{1}Н ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.86 d(д, 1Н, CH_2, *J* 10.24 Гц, *J* 16.13 Гц), 3.44 d(д, 1Н, CH_2, *J* 10.24 Гц, *J* 16.13 Гц), 4.85 (т, 1Н, CHCH$_2$, *J* 10.24 Гц), 7.17-7.81(м, 10Н, ArH, 1Н, NH).

^{13}С-ЯМР, м.д.: 41.27, 64.21, 125.52, 125.76, 126.80, 127.31, 128.08, 128.45, 128.56, 128.74, 133.65, 143.38, 148.75.

ИК, см$^{-1}$: 3342 (NH); 1668 (C=N); 1445 (CH_2).

2-(3-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)фенол **208b).** Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 195-197°С. Вычислено, %: С 75.61; Н 5.92; N 11.76. $C_{15}H_{14}N_2O$. Найдено, %: С 75.66; Н 5.88; N 11.79.

^{1}Н ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.82 d(д, 1Н, CH_2, *J* 10.44 Гц, *J* 16.21 Гц), 3.44 d(д, 1Н, CH_2, *J* 10.44 Гц, *J* 16.21 Гц), 5.04 (т, 1Н, CHCH$_2$, *J* 10.44 Гц), 6.73-7.64(м, 9Н, ArH, 1Н, NH), 9.45 (с, 1Н, ОН).

^{13}С-ЯМР, м.д.: 59.37, 115.66, 119.14, 125.94, 127.10, 128.14, 128.38, 128.59, 133.65, 155.39.

ИК, см$^{-1}$: 3337 (NH); 1588 (C=N); 1458 (CH_2).

5-(2,4-Дихлорфенил)-3-(3,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол **(208c).** Выход: 92%. Белые кристаллы, т.пл. 74-76°С. Вычислено, %: С 50.04; Н 2.80; N 7.78. $C_{15}H_{10}Cl_4N_2$. Найдено, %: С 50.02; Н 2.88; N 7.75.

^{1}Н ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.70 d(д, 1Н, CH_2, *J* 12 Гц, *J* 16 Гц), 3.59 d(д, 1Н, CH_2, *J* 12 Гц, *J* 16 Гц), 5.14 (т, 1Н, CHCH$_2$, *J* 12 Гц), 7.36-7.81(м, 6Н, ArH, 1Н, NH).

^{13}С-ЯМР, м.д.: 60.81, 125.59, 127.29, 127.80, 129.13, 129.46, 130.88, 130.95, 132.04, 133.05, 133.15, 134.05, 139.73, 146.18.

ИК, см$^{-1}$: 3340 (NH); 1662 (C=N); 1464 (CH_2).

3,5-Бис(2,4-Дихлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол **(208d).** Выход: 91%. Белые кристаллы, т.пл. 61-64°С. Вычислено, %: С 50.04; Н 2.80; N 7.78. $C_{15}H_{10}Cl_4N_2$. Найдено, %: С 50.08; Н 2.84; N 7.76.

^{1}Н ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.83 d(д, 1Н, CH_2, *J* 10.6 Гц, *J* 16.4 Гц), 3.42 d(д, 1Н, CH_2, *J* 10.6 Гц, *J* 16.4 Гц), 5.15 (т, 1Н, CHCH$_2$, *J* 10.6 Гц), 6.78-7.79(м, 6Н, ArH, 1Н, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.23, 64.01, 126.67, 130.89, 130.98, 131.63, 132.61, 133.97, 134.92, 136.28, 138.13, 138.35, 138.89, 140.04, 150.22.

ИК, см$^{-1}$: 3293 (NH); 1670 (C=N); 1466 (CH_2).

3,5-Бис(4-Метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол **(208e).** Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 80-82°C. Вычислено, %: C 72.22; H 6.43; N 9.92. $C_{17}H_{18}N_2O_2$. Найдено, %: C 72.25; H 6.41; N 9.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.76 d(д, 1H, CH_2, *J* 10.4 Гц, *J* 16.4 Гц), 3.34 d(д, 1H, CH_2, *J* 10.4 Гц, *J* 16.4 Гц), 3.69 s, 3.73 (с, 6H, 2MeO), 4.74 (т, 1H, CHCH$_2$, *J* 10.4 Гц), 6.87-8.16(м, 8H, ArH, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.54, 55.22, 55.31, 60.89, 115.02, 115.98, 127.75, 129.64, 129.81, 136.00, 151.97, 159.95, 160.03.

ИК, см$^{-1}$: 3337 (NH); 1634 (C=N); 1449 (CH_2).

5-(3,4-Диметоксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол **(208f).** Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 80-81°C. Вычислено, %: C 72.22; H 6.43; N 9.92. $C_{17}H_{18}N_2O_2$. Найдено, %: C 72.25; H 6.41; N 9.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.92 (д, 1H, CH_2, *J* 10.25 Гц, *J* 16.01 Гц), 3.37 d(д, 1H, CH_2, *J* 10.25 Гц, *J* 16.01 Гц), 3.87 s, 3.89 (с, 6H, 2MeO), 4.81 (т, 1H, CHCH$_2$, *J* 10.25 Гц), 6.72-8.12(м, 8H, ArH, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.38, 55.62, 55.78, 64.36, 110.52, 112.21, 118.65, 125.52, 125.83, 127.99, 132.59, 133.55, 135.63, 149.07, 149.88.

ИК, см$^{-1}$: 3336 (NH); 1670 (C=N); 1444 (CH_2).

3-(3,4-Дихлорфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол **(208g).** Выход: 89%. Белые кристаллы, т.пл. 102-104°C. Вычислено, %: C 58.13; H 4.59; N 7.98. $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_2$. Найдено, %: C 58.18; H 4.58; N 7.95.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.87 (д, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 16.4 Гц), 3.73 s, 3.74 (с, 6H, 2MeO), 3.89 (д, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 16.4 Гц), 4.83 (т, 1H, CHCH$_2$, *J* 11.2 Гц), 6.85-7.95(м, 6H, ArH, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.08, 55.87, 55.98, 61.04, 111.15, 111.97, 112.02, 114.88, 116.85, 120.13, 129.25, 130.34, 131.40, 135.36, 135.48, 149.22, 151.12.

ИК, см$^{-1}$: 3367 (NH); 1679 (C=N); 1457 (CH_2).

3-(2,4-Дихлорфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол **(208h).** Выход: 76%. Белые кристаллы, т.пл. 96-97°C. Вычислено, %: C 58.13; H 4.59; N 7.98. $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_2$. Найдено, %: C 58.15; H 4.62; N 7.99.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.79 (д, 1H, CH_2, *J* 12.00 Гц, *J* 16.00 Гц), 3.75 s, 3.77 (с, 6H, 2MeO), 3.87 d(д, 1H, CH_2, *J* 12.00 Гц, *J* 16.00 Гц), 5.09 (т, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 12.00 Гц), 6.94-8.14(м, 6H, ArH, 1H, NH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 40.92, 55.95, 56.05, 58.53, 110.17, 111.20, 111.95, 114.06, 116.93, 119.79, 128.26, 129.56, 130.34, 134.34, 149.32.

ИК, см$^{-1}$: 3344 (NH); 1681 (C=N); 1463 (CH_2).

3,5-Бис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ол **(210a).** Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 159-161°C. Вычислено, %: C 68.44; H 6.08; N 9.39. $C_{17}H_{18}N_2O_3$. Найдено, %: C 68.46; H 6.04; N 9.42.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.79 s, 3.82 (с, 6H, 2MeO), 4.44 (д, 1H, CHCHOH, *J* 7.2 Гц), 4.9 (д, 1H, CHCHOH, *J* 7.2 Гц), 5.89 (с, 1H, OH), 6.91- 6.94(м, 4H, ArH), 7.24 (д, 2H, ArH, *J* 8.8 Гц), 7.61 (с, 1H, NH), 7.69 (д, 2H, ArH, *J* 8.4 Гц).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 55.23, 71.89, 82.94, 113.81, 114.02, 125.88, 127.60, 127.86, 134.06, 150.18, 158.95, 159.51.

ИК, см$^{-1}$: 3675 (OH); 3324 (NH); 1665 (C=N).

3-(4-Метоксифенил)-5-пара-толил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ол **(210b).** Выход: 75%. Белые кристаллы, т.пл. 168-169°C. Вычислено, %: C 72.22; H 6.43; N 9.92. $C_{17}H_{18}N_2O_2$. Найдено, %: C, 72.26; H, 6.41; N, 9.94.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.20 (с, 3H, Me), 3.73 (с, 3H, MeO), 4.46 (д, 1H, CHCHOH, *J* 6.8 Гц), 4.9 (д, 1H, CHCHOH, *J* 6.8 Гц), 5.9 (с, 1H, OH), 6.90 (д, 2H, ArH, *J* 8.4 Гц), 7.16 (д, 2H, ArH, *J* 8.00 Гц), 7.22 (д, 2H, ArH, *J* 8.4 Гц), 7.51 (с, 1H, NH), 7.63 (д, 2H, ArH, *J* 8.00 Гц).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.35, 55.59, 71.97, 82.54, 114.38, 126.05, 128.06, 129.31, 130.53, 133.97, 137.49, 149.80, 159.03, 162.78.

ИК, см$^{-1}$: 3574 (OH); 3323 (NH); 1628 (C=N).

Общая методика получения соединений 60a, 60i, 207a-g

К раствору NaOH (0.055 моль) в воде (20 мл) и EtOH (12.25 мл) прибавили ацетофенон (0.043 моль). Смесь охладили и добавили соответствующий бензальдегид

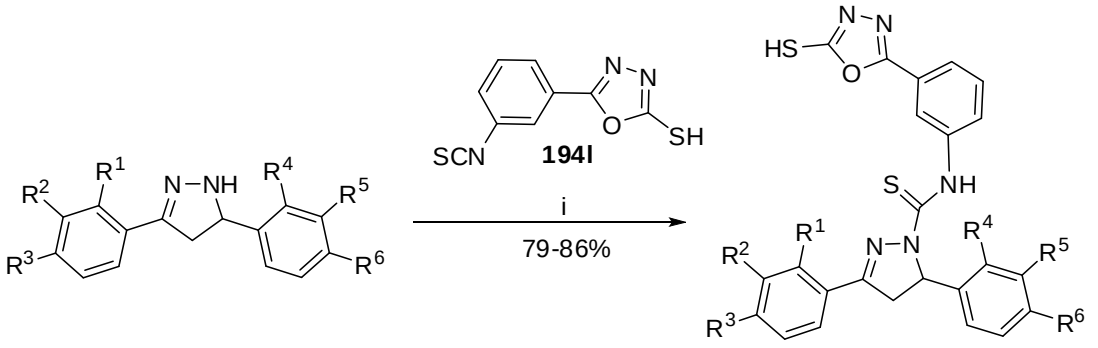
(0.043 моль). Реакционную смесь перемешивали 5 часов при температуре 15-30°С. После этого смесь олаждили до 10°С, выпавший осадок отфильтровали и промыли водой до нейтральной реакции. Кристаллизовали из этанола.

Общая методика получения соединений 209a-b

Раствор соответствующего халкона (0.01 моль) в 50 мл ацетона и 20 мл MeOH обработали раствором NaOH (10 мл, 10%), поле этого прибавили H_2O_2 (15 мл, 30%). Реакционную смесь перемешивали 5 часов при температуре 5-10°С После окончания реакции (ТСХ контроль), реакционную массу выливают в ледяную воду, полученный маслообразный продукт использовался в следующей стадии без предварительной очистки.

Общая методика получения соединений 208a-h, 210a-b

Раствор соответствующего халкона или эпоксида (0.026 моль) и 85% гидразингидрата (0.07 моль), кипятили в EtOH (10 мл) 4 часа. Реакционную смесь вылили в ледяную воду. Образовавшиеся кристаллы фильтровали и очищали кристаллизацией из этанола. Далее мы исследовали реакции изотиоцианатов с пиразолинами. Показано, что пиразолины **208a-h** взаимодействуют с соединением **194l** в кипящем этаноле давая целевые N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамиды **211a-h** (Рис. 5.12.).

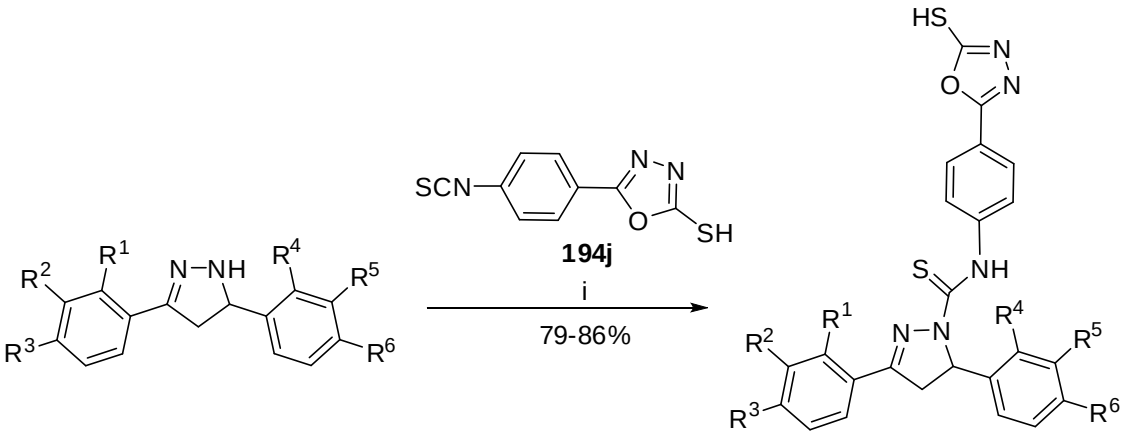


208a	R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H	**211a**	R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H 86%
208b	R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H, R^4=OH	**211b**	R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H, R^4=OH 79%
208c	R^1=R^5=H, R^2=R^3=R^4=R^6=Cl	**211c**	R^1=R^5=H, R^2=R^3=R^4=R^6=Cl 86%
208d	R^1=R^3=R^4=R^6=Cl, R^2=R^5=H	**211d**	R^1=R^3=R^4=R^6=Cl, R^2=R^5=H 81%
208e	R^1=R^2=R^5=R^6=H, R^3=R^6=OMe	**211e**	R^1=R^2=R^5=R^6=H, R^3=R^6=OMe 73%
208f	R^1=R^2=R^3=R^6=H, R^5=R^6=OMe	**211f**	R^1=R^2=R^3=R^6=H, R^5=R^6=OMe 81%
208g	R^1=R^6=H, R^2=R^3=Cl, R^5=R^6=OMe	**211g**	R^1=R^6=H, R^2=R^3=Cl, R^5=R^6=OMe 83%
208h	R^1=R^3=Cl, R^2=R^6=H, R^5=R^6=OMe	**211h**	R^1=R^3=Cl, R^2=R^6=H, R^5=R^6=OMe 82%

Реагенты и условия реакции: i) этанол, кипячение, 5 часов

Рис. 5.12. Схема синтеза карботиоамидов 211a-h

Аналогичным образом, изотиоцианат **194j** реагирует с 4,5-дигидро-1*H*-пиразолами **208a-h** с получением карботиоамидов **212a-h** (Рис. 5.13.).



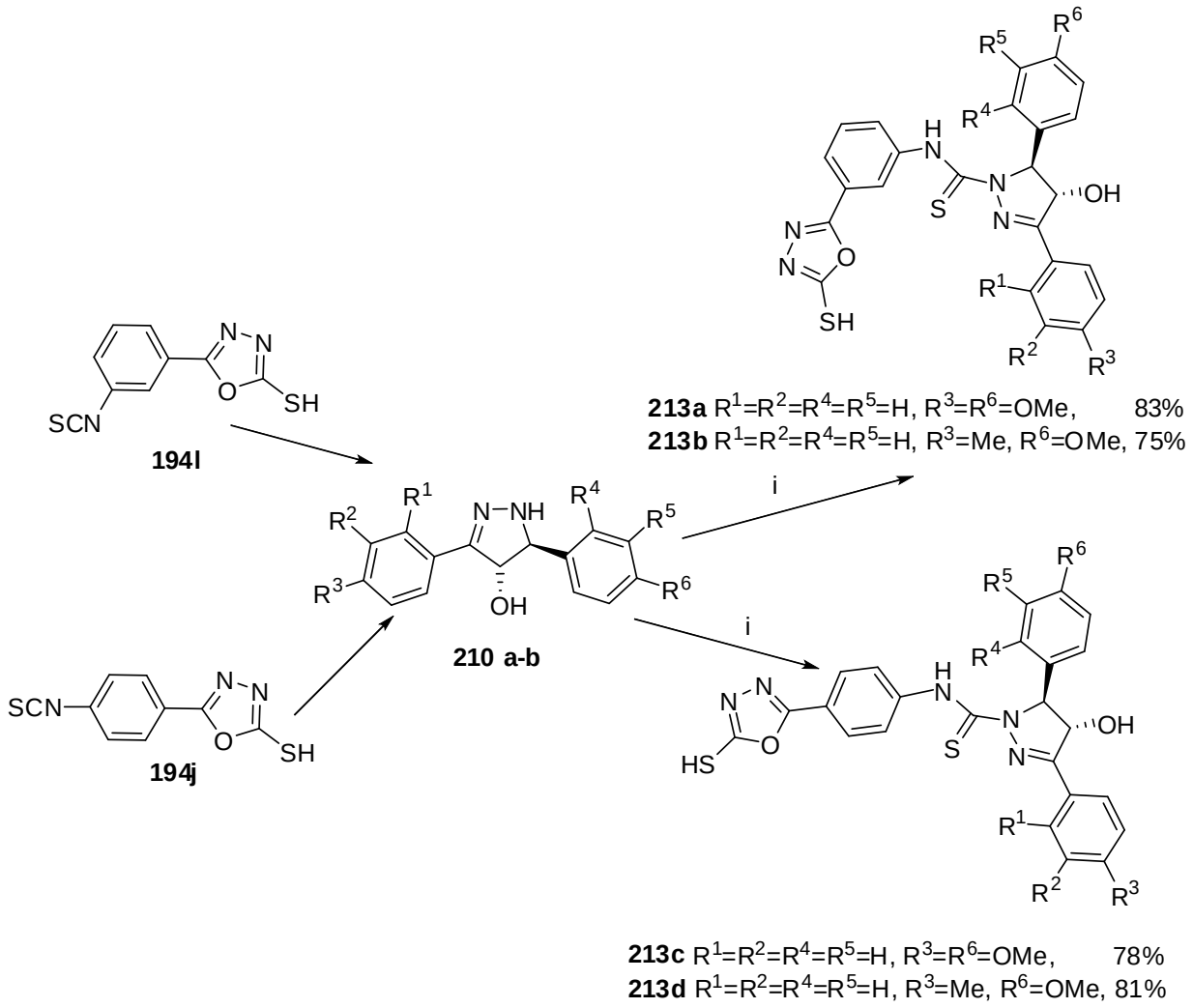
208a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$	**212a** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$	81%
208b $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$	**212b** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$	77%
208c $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$	**212c** $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$	81%
208d $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$	**212d** $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$	78%
208e $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$	**212e** $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$	68%
208f $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	**212f** $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	74%
208g $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$	**212g** $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$	87%
208h $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	**212h** $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	87%

Реагенты и условия реакции: i) этанол, кипячение, 5 ч.

Рис. 5.13. Схема синтеза карботиоамидов 212 a-h

Известно, что тиокарбаматы получаются при взаимодействии изотиоцианатов с различными спиртами. В реакции 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-олов **210a, 210b** с изотиоцианатами **194j**, **194l** возможно образование как производных карботиоамидов так и тиокарбаматов или смеси обоих соединений. В выбранных нами условиях проведения реакции наблюдалось образование лишь одного типа веществ **213a-d** (Рисунок 5.14.), строение которых было доказано аналитическими данными.

В ИК спектре C=N группа появляется в виде слабого пика в области 1604-1653 $см^{-1}$. Полосы поглощения N-H группы появляются в области 3289-3365 $см^{-1}$. В ^1H ЯМР спектре соединений **211a-h**, **212a-h** наблюдаются три характеристичные сигналы спиновой ABX системы. Эти сигналы пиразолинового гетероцикла появляются в виде дублет дублетов при 3.09-3.35 м.д., 3.78-4.24 м.д. и 5.98-6.26 м.д. (J_{AB}=2.8-3.9 Гц, J_{AX}=10.8-12.00 Гц, J_{BX}=16.00-18.70 Гц).



Реагенты и условия реакции: i) этанол, кипячение, 5 ч.

Рис. 5.14. Схема синтеза карботиоамидов 213 a-d

Образование карботиоамидов доказано появлением сигналов NH группы наряду с меркапто группой, которые наблюдаются в области 10.16-10.49 м.д. и 14.24-14.80 м.д. соответственно. В ^{13}C ЯМР спектре C_4 и C_5 атомы углерода пиразолинового кольца при 41.09-45.30 м.д. и 59.97-64.05 м.д., в то время как тиольный атом углерода кето-таутомера поглощает при δ 177.78-178.11 м.д. В ^{1}H ЯМР спектре соединений **213c** и **213d** сигналы протонов при C_4, C_5 углеродных атомах появляются в виде дублетов при 4.9 и 5.6 м.д. с константами спин спинового взаимодействия равными *J*=1.2 Гц. В то же время сигналы протонов при C_4, C_5 атомах углерода соединений **213a** и **213b** появляются в виде синглетов при 4.89, 5.64 м.д. и 4.91, 5.65 м.д., соответственно. Сигналы NH и SH групп наблюдаются при 10.24-10.51 м.д. и 14.55-14.72 м.д. Сигналы протонов ароматических атомов углерода, метокси- и метильных групп находятся в ожидаемой области, их данные

показаны в экспериментальной части. Важно отметить, что в ^{13}C ЯМР спектре характеристичные сигналы C=N группы относящейся к оксадиазольному фрагменту находятся в области δ 160.61-160.92 м.д. и δ 173.35-173.95 м.д., а сигналы этой же группы принадлежащие пиразолиновому гетероциклу в области δ 140.85-143.54 м.д.

Синтезированные пиразолины и карботиоамиды являются кристаллическими соединениями, стабильные при длительном хранении и устойчивые к воздействию воздуха и света.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 211a-h, 212a-h, 213a-d

***N-(3-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*211a).** Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 230-233°C. Вычислено, %: C 63.00; H 4.19; N 15.31. $C_{24}H_{19}N_5OS_2$. Найдено, %: C 63.03; H 4.17; N 15.35.

^1H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.23 (дд, 1H, CH_2, *J* 2.8 Гц, *J* 17.6 Гц), 3.97 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 17.6 Гц), 6.08 (дд, 1H, <u>CH</u>CH_2, *J* 2.8 Гц, *J* 11.2 Гц), 7.21-8.22(м, 14H, ArH), 10.19 (с, 1H, NH), 14.53 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.61, 63.73, 122.26, 122.43, 122.87, 125.76, 127.30, 127.69, 128.53, 128.81, 128.98, 130.83, 131.20, 140.79, 142.67, 160.58, 173.88, 177.99.

ИК, $см^{-1}$: 3315 (NH); 2913 (CH); 1620 (C=N); 1373 (C=S); 1097 (C-N).

***5-(2-Гидроксифенил)-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*211b).** Выход: 79%. Белые кристаллы, т.пл. 199-202°C. Вычислено, %: C 60.87; H 4.04; N 14.79. $C_{24}H_{19}N_5O_2S_2$. Найдено, %: C 60.82; H 4.09; N 14.75.

^1H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.11 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.32 Гц, *J* 18.05 Гц), 3.94 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 18.05 Гц), 6.16 (дд, 1H, <u>CH</u>CH_2, *J* 3.32 Гц, *J* 11.2 Гц), 6.71-8.24(м, 13H, ArH), 9.72 (с, 1H, OH), 10.39 (с, 1H, NH), 14.73 (с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.39, 60.22, 115.96, 119.21, 122.45, 122.50, 122.71, 126.26, 127.90, 128.19, 128.45, 128.86, 129.13, 129.62, 131.25, 131.35, 141.04, 154.28, 157.00, 160.83, 173.72, 177.98.

ИК, $см^{-1}$: 3318 (NH); 2942 (CH); 1634 (C=N); 1378 (C=S); 1023 (C-N).

***5-(2,4-Дихлорфенил)-3-(3,4-дихлорфенил)-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*211c).** Выход: 86%. Белые

кристаллы, т.пл. 168-170°C. Вычислено, %: 48.42; H 2.54; N 11.76. $C_{24}H_{15}Cl_4N_5OS_2$. Найдено, %: C 48.45; H 2.57; N 11.72.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.14 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.9 Гц, *J* 18.3 Гц), 4.01 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.8 Гц, *J* 18.3 Гц), 6.26 (дд, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 3.9 Гц, *J* 11.8 Гц), 7.07-8.25(м, 10H, ArH), 10.44(с, 1H, NH), 14.71(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 60.83, 61.69, 122.63, 122.91, 127.27, 127.42, 127.58, 127.77, 128.93, 129.03, 129.28, 129.54, 130.58, 130.94, 131.48, 132.05, 132.71, 133.23, 134.20, 138.35, 140.65, 153.23, 160.49, 174.39, 178.11.

ИК, см$^{-1}$: 3308 (NH); 2954 (CH); 1614 (C=N); 1348 (C=S); 1175 (C-N).

3,5-Бис(2,4-дихлорфенил)-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**211d).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 136-139°C. Вычислено, %: C 48.42; H 2.54; N 11.76. $C_{24}H_{15}Cl_4N_5OS_2$. Найдено, %: C 48.41; H 2.50; N 11.78.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.23 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.9 Гц, *J* 18.3 Гц), 4.22 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.8 Гц, *J* 18.3 Гц), 6.26 (дд, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 3.9 Гц, *J* 11.8 Гц), 7.11-8.26(м, 10H, ArH), 10.36(с, 1H, NH), 14.63(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 43.89, 61.74, 122.66, 122.71, 122.94, 127.88, 127.97, 128.79, 128.86, 129.34, 129.63, 130.58, 132.02, 132.90, 133.22, 133.63, 136.37, 138.25, 140.62, 153.66, 160.53, 174.48, 178.02.

ИК, см$^{-1}$: 3365 (NH); 2910 (CH); 1650 (C=N); 1373 (C=S); 1198 (C-N).

N-(3-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-бис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**211e).** Выход: 73%. Белые кристаллы, т.пл. 154-157°C. Вычислено, %: C 60.33; H 4.48; N 13.53. $C_{26}H_{23}N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 60.35; H 4.52; N 13.55.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.16 (дд, 1H, CH_2, *J* 2.4 Гц, *J* 17.6 Гц), 3.78 s, 3.83(с, 6H, 2MeO), 3.89 (дд, 1H, CH_2, *J* 10.8 Гц, *J* 17.6 Гц), 5.98 (дд, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 2.4 Гц, *J* 10.8 Гц), 6.88-8.21(м, 12H, ArH), 10.22(с, 1H, NH), 14.73(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.73, 55.46, 55.82, 63.22, 114.33, 114.56, 122.23, 122.42, 122.92, 123.62, 127.17, 128.52, 129.36, 129.66, 134.89, 140.97, 156.11, 158.78, 160.92, 161.94, 173.35, 177.78.

ИК, см$^{-1}$: 3321 (NH); 2920 (CH); 1628 (C=N); 1356 (C=S); 1120 (C-N).

5-(3,4-Диметоксифенил)-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**211f).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 227-230°C. Вычислено, %: C 60.33; H 4.48; N 13.53. $C_{26}H_{23}N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 60.29; H 4.49; N 13.54.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.22 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.2 Гц, *J* 17.6 Гц), 3.76 s, 3.79(с, 6H, 2MeO), 3.92 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.6 Гц, *J* 17.6 Гц), 6.01 (дд, 1H, <u>CH</u>CH_2, *J* 3.2 Гц, *J* 11.6 Гц), 6.69-8.23(м, 12H, ArH), 10.16(с, 1H, NH), 14.53(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.65, 55.92, 55.96, 63.47, 110.53, 112.57, 117.67, 122.24, 122.42, 122.86, 127.68, 128.51, 128.82, 129.01, 130.83, 131.25, 135.19, 140.85, 148.64, 149.51, 155.61, 160.60, 173.92, 178.00.

ИК, см$^{-1}$: 3330 (NH); 2912 (CH); 1604 (C=N); 1398 (C=S); 1039 (C-N).

3-(3,4-Дихлорфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**211g).** Выход: 83%. Белые кристаллы, т.пл. 246-248°C. Вычислено, %: C 53.24; H 3.61;N 11.94. $C_{26}H_{21}Cl_2N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 53.19; H 3.65;N 11.97.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.31 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.56 Гц, *J* 18.13 Гц), 3.70 s, 3.72(с, 6H, 2MeO), 3.83 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.44 Гц, *J* 18.13 Гц), 6.01 (дд, 1H, <u>CH</u>CH_2, *J* 3.56 Гц, *J* 11.44 Гц), 6.88-8.33(м, 10H, ArH), 10.46(с, 1H, NH), 14.67(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.20, 55.75, 55.79, 64.01, 110.39, 112.53, 117.65, 122.72, 122.80, 122.90, 128.08, 129.27, 129.35, 129.75, 131.41, 132.00, 132.29, 133.64, 135.13, 140.88, 148.47, 149.31, 154.39, 160.75, 172.45, 177.94.

ИК, см$^{-1}$: 3331 (NH); 2879 (CH); 1632 (C=N); 1375 (C=S); 1103 (C-N).

3-(2,4-Дихлорфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**211h).** Выход: 82%. Белые кристаллы, т.пл. 230-232°C. Вычислено, %: C 53.24; H 3.61;N 11.94. $C_{26}H_{21}Cl_2N_5O_3S_2$. Найдено, %: 53.27; H 3.65;N 11.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.16 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.6 Гц, *J* 18.00 Гц), 3.77 s, 3.82(с, 6H, 2MeO), 3.99 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.6 Гц, *J* 18.00 Гц), 6.21 (дд, 1H, <u>CH</u>CH_2, *J* 3.6 Гц, *J* 11.6 Гц), 6.95-8.19(м, 10H, ArH), 10.34(с, 1H, NH), 14.80(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 45.30, 56.16, 56.35, 61.45, 110.80, 111.92, 122.17, 122.74, 122.89, 123.05, 123.42, 128.27, 129.56, 129.77, 132.05, 132.80, 139.01, 140.91, 149.35, 152.04, 156.70, 160.74, 163.39, 172.43, 173.67, 177.95.

ИК, $см^{-1}$: 3332 (NH); 2921 (CH); 1634 (C=N); 1379 (C=S); 1110 (C-N).

***N-(4-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*212a).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 139-142°C. Вычислено, %: C 63.00; H 4.19; N 15.31. $C_{24}H_{19}N_5OS_2$. Найдено, %: C 63.05; H 4.14; N 15.33.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.19 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.2 Гц, *J* 17.6 Гц), 3.99 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.6 Гц, *J* 17.6 Гц), 6.08 (дд, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 3.2 Гц, *J* 11.6 Гц), 7.13-8.11(м, 14H, ArH), 10.28(с, 1H, NH), 14.52(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.67, 63.76, 118.36, 124.46, 125.82, 126.29, 127.02, 127.40, 127.83, 128.89, 128.94, 131.08, 142.63, 156.00, 160.75, 173.20, 177.79.

ИК, $см^{-1}$: 3305 (NH); 2908 (CH); 1628 (C=N); 1375 (C=S); 1067 (C-N).

***5-(2-Гидроксифенил)-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*212b).** Выход: 77%. Белые кристаллы, т.пл. 168-172°C. Вычислено, %: C 60.87; H 4.04; N 14.79. $C_{24}H_{19}N_5O_2S_2$. Найдено, %: C 60.83; H 4.08; N 14.77.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.09 (дд, 1H, CH_2, *J* 3 Гц, *J* 16 Гц), 3.98 (дд, 1H, CH_2, *J* 12 Гц, *J* 16 Гц), 6.19 (дд, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 3 Гц, *J* 12 Гц), 6.64-8.03(м, 13H, ArH), 9.51(с, 1H, OH), 10.18(с, 1H, NH), 14.47(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.47, 59.97, 116.01, 118.31, 118.99, 123.99, 126.26, 127.64, 127.76, 128.12, 128.77, 130.76, 131.37, 143.45, 154.23, 156.43, 160.70, 172.95, 177.87.

ИК, $см^{-1}$: 3308 (NH); 2873 (CH); 1635 (C=N); 1368 (C=S); 1025 (C-N).

***5-(2,4-Дихлорфенил)-3-(3,4-дихлорфенил)-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*212c).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 244-247°C. Вычислено, %: C 48.42; H 2.54; N 11.76. $C_{24}H_{15}Cl_4N_5OS_2$. Найдено, %: C 48.44; H 2.51; N 11.75.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.16 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.2 Гц, *J* 18 Гц), 3.81 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.77 Гц, *J* 18 Гц), 6.26 (дд, 1H, $\underline{CH}CH_2$, *J* 3.2 Гц, *J* 11.77 Гц), 7.06-8.27(м, 10H, ArH), 10.46(с, 1H, NH), 14.35(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 61.67, 118.97, 124.98, 126.26, 127.58, 127.81, 129.36, 129.56, 131.01, 131.43, 132.09, 132.66, 133.21, 134.22, 138.30, 143.14, 153.56, 160.62, 173.68, 177.92.

ИК, $см^{-1}$: 3303 (NH); 2962 (CH); 1613 (C=N); 1348 (C=S); 1166 (C-N).

3,5-Бис(2,4-дихлорфенил)-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**212d).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 228-230°C. Вычислено, %: C 48.42; H 2.54; N 11.76. $C_{24}H_{15}Cl_4N_5OS_2$. Найдено, %: C 48.44; H 2.55; N 11.74.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.27 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.9 Гц, *J* 18.3 Гц), 4.24 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.8 Гц, *J* 18.3 Гц), 6.24 (дд, 1H, CHCH$_2$, *J* 3.9 Гц, *J* 11.8 Гц), 7.12-8.18(м, 10H, ArH), 10.47(с, 1H, NH), 14.71(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 43.80, 61.74, 118.81, 125.09, 126.64, 128.09, 128.28, 128.91, 129.65, 130.74, 132.03, 133.01, 133.64, 136.25, 138.46, 143.25, 154.60, 160.82, 173.87, 177.84.

ИК, см$^{-1}$: 3361 (NH); 2908 (CH); 1653 (C=N); 1374 (C=S); 1115 (C-N).

N-(4-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-бис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**212e).** Выход: 68%. Белые кристаллы, т.пл. 143-145°C. Вычислено, %: C 60.33; H 4.48; N 13.53. $C_{26}H_{23}N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 60.36; H 4.49; N 13.51.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.15 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.2 Гц, *J* 18.4 Гц), 3.74 s, 3.81(с, 6H, 2MeO), 3.91 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 18.4 Гц), 5.98 (дд, 1H, CHCH$_2$, *J* 3.2 Гц, *J* 11.2 Гц), 6.84-7.97(м, 12H, ArH), 10.21(с, 1H, NH), 14.56(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.75, 55.41, 55.76, 63.13, 114.28, 114.51, 118.20, 123.52, 124.39, 126.29, 127.17, 129.65, 134.71, 143.57, 156.17, 158.81, 160.81, 161.99, 172.61, 177.79.

ИК, см$^{-1}$: 3319 (NH); 2920 (CH); 1640 (C=N); 1348 (C=S); 1115 (C-N).

5-(3,4-Диметоксифенил)-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (**212f).** Выход: 74%. Белые кристаллы, т.пл. 207-210°C. Вычислено, %: C 60.33; H 4.48; N 13.53. $C_{26}H_{23}N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 60.32; H 4.47; N 13.58.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.44 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.2 Гц, *J* 18.0 Гц), 3.74 s, 3.77(с, 6H, 2MeO), 3.93 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 18.0 Гц), 6.00 (дд, 1H, CHCH$_2$, *J* 3.2 Гц, *J* 11.2 Гц), 6.67-7.97(м, 12H, ArH), 10.24(с, 1H, NH), 14.24(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 42.69, 55.95, 55.98, 63.44, 110.51, 112.51, 117.63, 118.36, 124.38, 126.27, 127.77, 128.92, 131.04, 131.12, 135.08, 143.43, 148.58, 149.44, 156.06, 160.75, 173.20, 177.81.

ИК, см$^{-1}$: 3325 (NH); 2842 (CH); 1607 (C=N); 1392 (C=S); 1042 (C-N).

***3-(3,4-Дихлорфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид* (212g).** Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 148-150°C. Вычислено, %: C 53.24; H 3.61;N 11.94. $C_{26}H_{21}Cl_2N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 53.21; H 3.64;N 11.98.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.35 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.44 Гц, *J* 18.3 Гц), 3.69 s, 3.73(с, 6H, 2MeO), 3.78 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.2 Гц, *J* 18.3 Гц), 6.24 (дд, 1H, CHCH$_2$, *J* 3.44 Гц, *J* 11.2 Гц), 6.88-8.35(м, 10H, ArH), 10.49(с, 1H, NH), 14.56(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 45.33, 55.94, 55.98, 64.05, 110.51, 112.58, 114.30, 125.46, 126.56, 128.25, 128.58, 129.38, 131.94, 132.20, 133.71, 135.08, 143.50, 148.51, 149.34, 154.54,160.91, 172.43, 177.86.

ИК, см$^{-1}$: 3329 (NH); 2874 (CH); 1631 (C=N); 1368 (C=S); 1109 (C-N).

***3-(2,4-Дихлорфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид* (212h).** Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 231-234°C. Вычислено, %: C 53.24; H 3.61;N 11.94. $C_{26}H_{21}Cl_2$ $N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 53.25; H 3.63;N 11.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.23 (дд, 1H, CH_2, *J* 3.8 Гц, *J* 18.7 Гц), 3.71 s, 3.81(с, 6H, 2MeO), 4.04 (дд, 1H, CH_2, *J* 11.6 Гц, *J* 18.7 Гц), 6.21 (дд, 1H, CHCH$_2$, *J* 3.8 Гц, *J* 11.6 Гц), 7.02-8.13(м, 10H, ArH), 10.42(с, 1H, NH), 14.74(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 41.09, 56.13, 56.30, 61.39, 110.89, 111.95, 118.70, 122.22, 126.60, 129.13, 129.57, 132.09, 132.82, 138.92, 143.51, 149.37, 152.11, 156.87, 158.56, 158.93, 160.89, 163.37, 172.41, 177.83.

ИК, см$^{-1}$: 3320 (NH); 2915 (CH); 1631 (C=N); 1376 (C=S); 1195 (C-N).

***4-Гидрокси-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-бис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид* (213a).** Выход: 83%. Белые кристаллы, т.пл. 142-145°C. Вычислено, %: C 58.52; H 4.34; N 13.12. $C_{26}H_{23}N_5O_4S_2$. Найдено, %: C 58.51; H 4.32; N 13.14.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.74 s, 3.84(с, 6H, 2MeO), 4.89(с, 1H, CHCHOH), 5.64(с, 1H, CHCHOH), 6.75-8.25(м, 12H, ArH), 10.24(с, 1H, NH), 14.55(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 49.11, 55.34, 72.56, 81.27, 114.33, 122.18, 122.21, 122.85, 126.91, 127.11, 128.35, 129.03, 129.84, 131.27, 140.88, 155.96, 158.90, 160.61, 161.66, 173.70, 178.02.

ИК, см$^{-1}$: 3587 (OH); 3289 (NH); 2914 (CH); 1638 (C=N); 1377 (C=S); 1042 (C-N).

***4-Гидрокси-N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-5-(4-метоксифенил)-3-пара-толил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*213b).** Выход: 75%. Белые кристаллы, т.пл. 151-154°C. Вычислено, %: C 60.33; H 4.48; N 13.53. $C_{26}H_{23}N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 60.37; H 4.46; N 13.54.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.27(с, 3H, Me), 3.75(с, 3H, MeO), 4.91(с, 1H, CHCHOH), 5.65(с, 1H, CHCHOH), 6.84-8.24(м, 12H, ArH), 10.32(с, 1H, NH), 14.68(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.67, 55.29, 72.65, 81.06, 114.37, 122.21, 122.53, 122.78, 125.49, 126.89, 127.73, 128.15, 128.66, 129.13, 129.44, 131.16, 140.56, 140.85, 156.05, 158.90, 160.62, 173.95, 177.97.

ИК, см$^{-1}$: 3498 (OH); 3342 (NH); 2918 (CH); 1637 (C=N); 1372 (C=S); 1098 (C-N).

***4-Гидрокси-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-бис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*213c).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 222-224°C. Вычислено, %: C 58.52; H 4.34; N 13.12. $C_{26}H_{23}N_5O_4S_2$. Найдено, %: C 58.55; H 4.36; N 13.09.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.70 s, 3.80(с, 6H, 2MeO), 4.98 (д, 1H, CHCHOH, *J* 1.2 Гц), 5.65 (д, 1H, CHCHOH, *J* 1.2 Гц), 6.90 (д, 2H, ArH, *J* 1.6 Гц), 7.02-7.07(м, 4H, ArH), 7.85 (д, 2H, ArH, *J* 7.2 Гц), 7.92 (д, 2H, ArH, *J* 7.2 Гц), 8.00 (д, 2H, ArH, *J* 9.2 Гц), 10.48(с, 1H, NH), 14.72(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 55.57, 55.90, 72.69, 80.79, 114.65, 114.72, 118.51, 120.85, 122.60, 125.09, 126.56, 127.11, 130.11, 131.02, 143.54, 156.53, 158.99, 160.92, 161.85, 163.39, 172.43, 173.35, 177.81.

ИК, см$^{-1}$: 3560 (OH); 3302 (NH); 2871 (CH); 1645 (C=N); 1354 (C=S); 1100 (C-N).

***4-Гидрокси-N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-5-(4-метоксифенил)-3-пара-толил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (*213d).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 216-218°C. Вычислено, %: C 60.33; H 4.48; N 13.53. $C_{26}H_{23}N_5O_3S_2$. Найдено, %: C 60.35; H 4.47; N 13.56.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.23(с, 3H, Me), 3.69(с, 3H, MeO), 4.98 (д, 1H, CHCHOH, *J* 1.2 Гц), 5.66 (д, 1H, CHCHOH, *J* 1.2 Гц), 6.90 d, 7.06 d, 7.29 (д, 6H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.84-7.97(м, 6H, ArH), 10.51(с, 1H, NH), 14.71(с, 1H, SH).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 21.57, 55.56, 72.75, 80.67, 114.67, 118.60, 125.23, 126.57, 127.11, 127.47, 128.29, 129.78, 130.98, 141.23, 143.49, 156.63, 159.01, 160.91, 172.47, 173.63, 177.83.

ИК, см$^{-1}$: 3396 (OH); 3314 (NH); 2876 (CH); 1645 (C=N); 1362 (C=S); 1070 (C-N).

5.4. Выводы по Главе 5

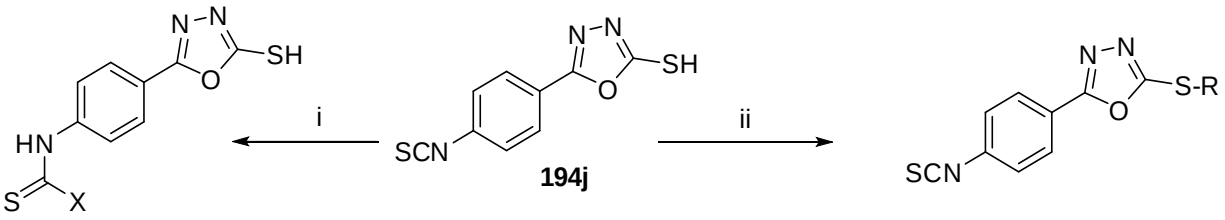
1. Была синтезирована серия гидразидов замещенных бензойных кислот, которые при взаимодействии с тетраметилтиурамдисульфидом в ДМФА с высокими выходами превращены в замещенные 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы.
2. Осуществлено систематическое исследование реакций циклизации производных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в зависимости от температуры, природы реагента и растворителя. Выявлены оптимальные условия синтеза аддуктов 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и их аминированных производных с α-бром и α,α'-дибромкетонами на основе ароматических метилкетонов.
3. Установлено, что в реакции гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента. Для реагентов с кето-и изотиоционатной группами в молекуле 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов выявлена селективность реакции взаимодействия с моноэтаноламином.
4. Разработан эффективный метод синтеза серии стабильных при хранении [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов.
5. Показано, что, будучи амбиентными 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолы могут вступать в различные реакции с электрофильными агентами, образуя соответственно S- или N(3) – замещенные производные. Нами разработан метод селективного алкилирования по тиогруппе.

6. СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

Ранее в наших исследованиях было продемонстрировано [333], что структурные характеристики замещенных 1,3,4-оксадиазолов играют решающую роль в определении уровня их антитуберкулезной активности.

В данной главе мы провели синтез и изучили зависимость антитуберкулезной активности новой серии производных тиомочевины, содержащих фрагменты замещенных 1,3,4-оксадиазолов.

Мы установили, что при проведении реакции 2-меркапто-5-(4-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазола **194j** с различными аминами в бензоле происходит образование соответствующих замещенных тиомочевин **214a-i** с выходами от 68% до 92%. Сульфиды **215a-h** были получены путем обработки тиола **194j** алкилгалогенидами. В зависимости от используемого алкилирующего агента, синтез проводился либо в ацетоне в присутствии Et_3N (соединения **215a-c**, **215e-g**), либо в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии карбоната калия (соединение **215d**). Для соединения **215b** оптимальное соотношение между соединением **194j**, гидрохлоридом 4-(хлорметил)пиридина и триэтиламином составило 1:1:2 (Рис. 6.1).



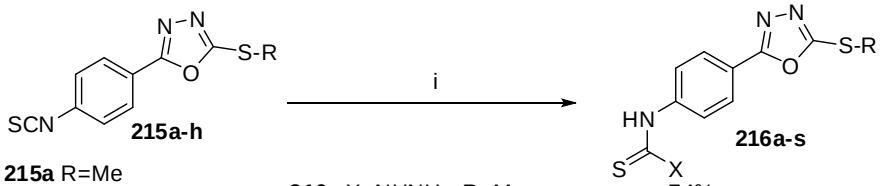
214a X=NHMe 70%
214b X=NH_2 72%
214c X=NHEt 75%
214d X=пиперидил 68%
214e X=$NH(CH_2)_2OH$ 92%
214f X=$NHNMe_2$ 84%
214g X=NH-p-tolyl 88%
214h X=NHallyl 73%
214i X=$NHNH_2$ 68%

215a R=Me 90%
215b R=4-пиридилметил 80%
215c R=benzyl 81%
215d R=2-пиримидил 65%
215e R=4-F-фенацил 91%
215f R=фенацил 78%
215g R=2,4-Cl_2фенацил 83%
215h R= аллил 94%

Реагенты и условия реакции: i) соответствующий амин, бензол, кипячение, ii) соответствующее галогенпроизводное, поташ/ДМФА или ацетон/Et_3N.

Рис. 6.1. Схема синтеза тиомочевин 214a-i и тиоэфиров 214a-h

Взаимодействие 2-S-замещенных-5-[(4)-изотиоцианатофенил]-1,3,4-оксадиазолов **215a-h** с различными аминами приводит к тиомочевинам **216a-s** с высокими выходами от 69% до 86%.(Рис. 6.2).



215a-h

215a R=Me
215b R=4-пиридилметил
215c R=benzyl
215d R=2-пиримидил
215e R=4-Fфенацил
215f R=фенацил
215g R=2,4-Cl_2фенацил
215h R= аллил

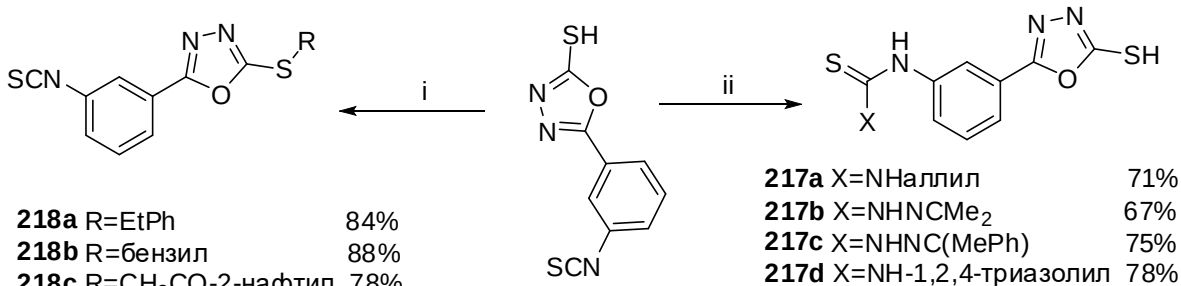
216a-s

216a	X=$NHNH_2$, R=Me	74%
216b	X=NH-пара-толил, R=Me	71%
216c	X=4-морфолил, R=Me	69%
216d	X=NH-1,2,4-триазолил, R=Me	86%
216e	X=NH_2, R=Me	81%
216f	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=Me	64%
216g	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=4-пиридилметил	72%
216h	X=NH_2, R=фенацил	86%
216i	X=NH_2, R=2-пиримидил	78%
216j	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=4-Fфенацил	85%
216k	X=NH_2, R=бензил	77%
216l	X=NH_2, R=2,4-Cl_2фенацил	79%
216m	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=фенацил	73%
216n	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=аллил	81%
216o	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=бензил	84%
216p	X=NH_2, R=аллил	79%
216q	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=2,4-Cl_2фенацил	71%
216r	X=NH_2, R=4-пиридилметил	82%
216s	X=$NH(CH_2)_2OH$, R=2-пиримидил	78%

Реагенты и условия реакции: i) соответствующий амин, бензол, кипячение

Рис. 6.2 Схема синтеза тиомочевин 216a-s

Так же исследовалась реакция взаимодействия изотиоционата **194l** с аминами в кипящем бензоле. Среди синтезированных веществ **217a-i** наивысший выход (84%) зарегистрирован для тиомочевины **217f** (Рис. 6.3).



218a R=EtPh 84%
218b R=бензил 88%
218c R=CH_2CO-2-нафтил 78%
218d R=4-Brфенацил 76%
218e R=2,4-Cl_2фенацил 81%
218f R=4-Fфенацил 79%
218g R=4-Clфенацил 87%
218h R= аллил 85%

194l

217a X=NHаллил 71%
217b X=$NHNCMe_2$ 67%
217c X=NHNC(MePh) 75%
217d X=NH-1,2,4-триазолил 78%
217e X=пиперидил 81%
217f X=$NHNH_2$ 84%
217g X=NH_2 76%
217h X=$NHNMe_2$ 82%
217i X=NH-пара-толил 81%

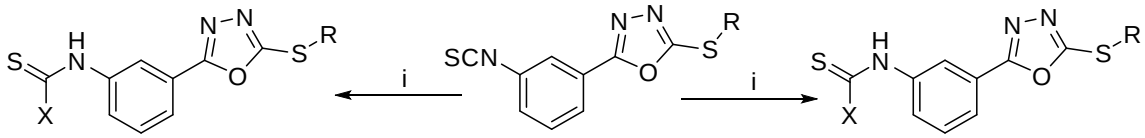
Реагенты и условия реакции: i) соответствующее галогенпроизводное, K_2CO_3/ДМФА или ацетон/Et_3N, ii) соответствующий амин, бензол, кипячение.

Рис. 6.3. Схема синтеза тиомочевин 217a-i и тиоэфиров 218a-h

При взаимодействии 2-меркапто-5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазола **194l** с различными алкилирующими реагентами, содержащими X-CH_2- реакционно-способную группу были получены продукты **218a-h** с хорошими выходами 78%-88%. Наличие различных заместителей в исходных реагентах незначительно повлияли на выход продуктов (Рис. 6.3).

В аналогичеых условиях взаимодействие изотиоцианатов **218a-h** с соответствующими аминами протекает с образованных тиомочевин **219a-m** и **220a-n** с хорошими выходами (Рис. 6.4.).

Реакция получения монозамещенных тиомочевин проводили между соответствующим изотиоцианатом **218a-h** и 25% водным раствором аммиака и бензола в гетерофазных условиях в течение 3 часов, давая соответствующие 1,3,4-оксадиазолы с хорошим выходом. Полученные соединения были охарактеризованы методами элементного анализа, а также ЯМР и ИК спектрометрией. Ниже. представлены данные по структуре всех полученных соединений,подтверждающие строение полученных соединений.



219a-m **218a-h** **220a-n**

219a X=NH$(CH_2)_2$OH R=4-Fфенацил 75%
219b X=NMe_2 R=CH_2CO-2-нафтил 87%
219c X=NH$(CH_2)_2$OH R=CH_2CO-2-нафтил 77%
219d X=NH$(CH_2)_2$OH R=2,4-Cl_2фенацил 78%
219e X=NH_2 R=2,4-Cl_2фенацил 64%
219f X=NH_2 R=4-Clфенацил 81%
219g X=NH_2 R=фенацил 74%
219h X=NH_2 R=4-Brфенацил 89%
219i X=NMe_2 R=фенацил 80%
219j X=NH_2 R=EtPh 78%
219k X=NH$(CH_2)_2$OH R=4-Brфенацил 84%
219l X=NMe_2 R=4-Clфенацил 92%
219m X=NH_2 R=4-Fфенацил 87%

220a X=NH$(CH_2)_2$OH R=фенацил 89%
220b X=NMe_2 R=4-CH_3фенацил 90%
220c X=NH_2 R=CH_2CO-2-нафтил 82%
220d X=NH$(CH_2)_2$OH R=EtPh 85%
220e X=NH_2 R=Me 80%
220f X=NH$(CH_2)_2$OH R=Me 78%
220g X=NH-1,2,4-триазолил R=Me 69%
220h X=$NHNH_2$ R=Me 72%
220i X=NH-пара-толил R=Me 74%
220j X=4-морфолил R=Me 79%
220k X=$NHNMe_2$ R=Me 65%
220l X=NMe_2 R=2,4-Cl_2фенацил 80%
220m X=NH_2 R=бензил 86%
220n X=NHMe R=CH_2CO-2-нафтил 80%

Реагенты и условия реакции: i) соответствующий амин, бензол, кипячение

Рис. 6.4. Схема синтеза тиомочевин 219a-m и 220a-n

6.1. Спектральные характеристики синтезированных соединений 214a-i, 215a-h, 216a-s, 217a-i, 218a-h, 219a-m, 220a-n

***1-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-метилтиомочевина (*214a).** Выход: 70%. Белые кристаллы, т.пл. 246°C. Вычислено, %: C, 45.09; H, 3.78; N, 21.04. $C_{10}H_{10}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 45.14; H, 3.82; N, 21.11.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.99 (д, 3H, *J* = 4.00 Гц, Me), 7.74 (д, 2H, *J* = 9.2 Гц, Ar), 7.79 (д, 2H, *J* = 9.2 Гц, Ar), 7.86 (с, 1H, NHMe), 9.76 (с, 1H, NHAr), 14.37 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1315 (C=S), 1655 (C=N), 2678 (SH), 3089 (NH).

***1-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (*214b).** Выход: 72%. Белые кристаллы, т.пл. 245-246°C. Вычислено, %: C, 42.84; H, 3.20; N, 22.20. $C_9H_8N_4OS_2$. Найдено, %: C, 42.92; H, 3.25; N, 22.21.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.40-7.84 (м, 6H, Ar, NH_2), 10.01 (с, 2H, NH, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1324 (C=S), 1622 (C=N), 2732 (SH), 3374 (NH_2).

***1-этил-3-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (*214c).** Выход: 75%. Белые кристаллы, т.пл. 208-210°C. Вычислено, %: C, 47.12; H, 4.31; N, 19.98. $C_{11}H_{12}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 47.18; H, 4.37; N, 19.88.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.20 (т,3H, *J* = 7.2 Гц, Me), 3.53 (т,2H, *J* = 6.00 Гц, CH_2), 7.78 (д, 2H, *J* = 10.00 Гц, Ar), 7.80 (д, 2H, *J* = 10.00 Гц, Ar), 8.01 (с, 1H, NHCH_2), 9.87 (с, 1H, NHAr), 14.38 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1323 (C=S), 1547 (C=N), 2634 (SH), 3059 (NH).

***N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пиперидин-1-карботиоамид (*214d).** Выход: 68%. Белые кристаллы, т.пл. 182-183°C. Вычислено, %: C, 52.48; H, 5.03; N, 17.48. $C_{14}H_{16}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 52.52; H, 5.10; N, 17.53.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.71 (с, 6H, $3CH_2$), 3.88 (с, 4H, $N(CH_2)_2$), 7.49 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц, Ar), 7.79 (д, 2H, *J* = 8.6 Гц, Ar), 9.36 (с, 1H, NH), 14.35 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1355 (C=S), 1546 (C=N), 2635 (SH), 3090 (NH).

***1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (*214e).** Выход: 92%. Белые кристаллы, т.пл. 190-191°C. Вычислено, %: C, 44.58; H, 4.08; N, 18.90. $C_{11}H_{12}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 44.64; H, 4.14; N, 18.97.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.58-3.67 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.79 (с, 1H, OH), 7.78-8.09 (м, 5H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.97 (с, 2H, $\underline{NH}$Ar, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1275 (C=S), 1554 (C=N), 2734 (SH), 3441 (OH).

***N-(4-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2,2-диметилгидразинкарботиоамид (*214f).** Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 218-220°C. Вычислено, %: C, 47.12; H, 4.31; N, 19.98. $C_{11}H_{12}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 47.14; H, 4.37; N, 19.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.18 (с, 6H, 2Me), 7.38 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц, Ar), 7.56 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц, Ar), 9.13 (с, 1H, $\underline{NH}$N), 9.75 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.05 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1334 (C=S), 1546 (C=N), 2650 (SH), 3078 (NH).

***1-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-п-толилтиомочевина (*214g).** Выход: 88%. Белые кристаллы, т.пл. 178-180°C. Вычислено, %: C, 56.12; H, 4.12; N, 16.36. $C_{16}H_{14}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 56.17; H, 4.17; N, 16.42.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.23 (с, 3H, Me), 7.15 (д, 2H, *J* = 7.6 Гц, Me$\underline{C_6H_4}$N), 7.32 (д, 2H, *J* = 7.6 Гц, Me$\underline{C_6H_4}$N), 7.78 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 7.81 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 9.78 (с, 1H, $\underline{NH}$p-tolyl), 9.84 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.45 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1440 (C=S), 1645 (C=N), 2570 (SH), 3058 (NH).

***1-аллил-3-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (*214h).** Выход: 73%. Белые кристаллы, т.пл. 185-187°C. Вычислено, %: C, 49.29; H, 4.14; N, 19.16. $C_{12}H_{12}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 49.32; H, 4.08; N, 19.23.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.17 (с, 2H, $\underline{CH_2}$N), 5.13 (д, 1H, *J* = 10.00 Гц, $\underline{CH_2}$=CH), 5.24 (д, 1H, *J* = 17.20 Гц, $\underline{CH_2}$=CH), 5.87-5.96 (м, 1H, $\underline{CH}$=CH_2), 7.52-7.98 (м, 5H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.76 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.26 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1330 (C=S), 1640 (C=N), 2657 (SH), 3090 (NH).

***N-(4-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)гидразинкарботиоамид (*214i).** Выход: 68%. Белые кристаллы, т.пл. 226-227°C. Вычислено, %: C, 40.44; H, 3.39; N, 26.20. $C_9H_9N_5OS_2$. Найдено, %: C, 40.51; H, 3.43; N, 26.26.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.83-7.95 (м, 4H, Ar), 9.27 (с, 1H, $\underline{NH}NH_2$), 9.94 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.15 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1341 (C=S), 1616 (C=N), 2641 (SH), 3255 (NH_2).

***2-(4-изотиоцианатофенил)-5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол (*215a).** Выход: 90%. Белые кристаллы, т.пл. 113-114°C. Вычислено, %: C, 48.17; H, 2.83; N, 16.85. $C_{10}H_7N_3OS_2$. Найдено, %: C, 48.21; H, 2.78; N, 16.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.81 (с, 3H, Me), 7.48-7.97 (м, 4H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1195 (SCH_3), 1456 (C=N), 2230 (NCS).

***2-(4-изотиоцианатофенил)-5-(пиридин-4-илметилтио)-1,3,4-оксадиазол (*215b).** Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 151-152°C. Вычислено, %: C, 55.20; H, 3.09; N, 17.17. $C_{15}H_{10}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 55.25; H, 3.11; N, 17.21.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.51 (с, 2H, CH_2), 7.43-8.58 (м, 8H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1600 (C=N), 2096 (NCS), 2591 (SCH_2).

***2-(бензилтио)-5-(4-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол (*215c).** Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 139-141°C. Вычислено, %: C, 59.06; H, 3.41; N, 12.91. $C_{16}H_{11}N_3OS_2$. Найдено, %: C, 59.11; H, 3.44; N, 12.96.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.51 (с, 2H, CH_2), 7.23-8.11 (м, 9H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1603 (C=N), 2098 (NCS), 2724 (SCH_2).

***2-(4-изотиоцианатофенил)-5-(пиримидин-2-илтио)-1,3,4-оксадиазол (*215d).** Выход: 65%. Белые кристаллы, т.пл. 173-175°C. Вычислено, %: C, 49.83; H, 2.25; N, 22.25. $C_{13}H_7N_5OS_2$. Найдено, %: C, 49.85; H, 2.21; N, 22.28.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.33-8.65 (м, 7H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1554 (C=N), 2090 (NCS).

***1-(4-Фторфенил)-2-[5-(4-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-этанон (*215e)**. Выход: 91%. Белые кристаллы, т.пл. 183-185°C. Вычислено, %: C, 54.97; H, 2.71; N, 11.31. $C_{17}H_{10}FN_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 54.92; H, 2.74; N, 11.37.

^{1}H ЯМР , м.д.: ДМСО-d_6: 5.19 (с, 2H, CH_2), 7.42-7.84 (м, 8H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1585 (C=N), 1675 (C=O), 2113 (NCS), 2605 (SCH_2).

***2-[5-(4-Изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-фенил-1-этанон (*215f)**. Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 168-170°C. Вычислено, %: C, 57.77; H, 3.14; N, 11.89. $C_{17}H_{11}N_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 57.73; H, 3.16; N, 11.94.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.99 (с, 2H, CH_2), 7.24-7.68 (м, 5H, Ar), 7.91-8.12 (м, 4H, Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1594 (C=N), 1676 (C=O), 2114 (NCS), 2725 (SCH_2).

1-(2,4-Дихлорфенил)-2-[5-(4-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-1-этанон (**215g).** Выход: 83%. Белые кристаллы, т.пл. 169-170°C. Вычислено, %: C, 48.35; H, 2.15; N, 9.95. $C_{17}H_9Cl_2N_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 48.39; H, 2.19; N, 9.92.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.87 (с, 2H, CH_2), 7.52-8.08 (м, 7H, Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1517 (C=N), 1664 (C=O), 2135 (NCS), 2724 (SCH_2).

2-Аллилтио-5-(4-изотиоцианатофенил)-[1,3,4]оксадиазол (**215h)**. Выход: 94%. Белые кристаллы, т.пл. 119-120°C. Вычислено, %: C, 52.24; H, 3.29; N, 15.26. $C_{12}H_9N_3OS_2$. Найдено, %: C, 52.26; H, 3.26; N, 15.28.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.97 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 5.19 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 5.38 (дд, J_1 = 1.2 Гц, J_2 = 17.2 Гц, 1H), 5.95 - 6.05 (м, 1H), 7.59 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 8.02 (д, J = 8.4 Гц, 2H).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 35.1, 119.7, 122.4, 127.3, 128.3, 132.9, 133.7, 136.5, 163.9, 164.8.

ИК, $см^{-1}$: 1603 (C=N), 2108 (NCS), 2566 (SCH_2).

N-(4-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)гидразинкарботиоамид **(216a)**. Выход: 74%. Белые кристаллы, т.пл. 275°C (разл.). Вычислено, %: C, 42.69; H, 3.94; N, 24.89. $C_{10}H_{11}N_5OS_2$. Найдено, %: C, 42.53; H, 3.88; N, 24.94.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.78 (с, 3H, Me), 7.85-7.99 (м, 4H, Ar), 9.21 (с, 1H, $\underline{NH}NH_2$), 9.98 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1242 (SCH_3), 1475 (C=S), 1618 (C=N), 3450 (NH_2).

1-(4-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-п-толилтиомочевина **(216b)**. Выход: 71%. Белые кристаллы, т.пл. 198-200°C. Вычислено, %: C, 57.28; H, 4.52; N, 15.72. $C_{17}H_{16}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 57.33; H, 4.48; N, 15.81.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.24 (с, 3H, $\underline{Me}$Ar), 2.77 (с, 3H, SMe), 7.12 (д, 2H, J = 8.00 Гц, Me$\underline{C_6H_4}$NH), 7.36 (д, 2H, J = 8.00 Гц, Me$\underline{C_6H_4}$NH), 7.78 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.88 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 9.81 (с, 1H, $\underline{NH}$p-tolyl), 9.89 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1179 (SCH_3), 1370 (C=S), 1632 (C=N), 3098 (NH).

***N-(4-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)морфолин-4-карботиоамид (*216c**). Выход: 69%. Белые кристаллы, т.пл. 160-162°C. Вычислено, %: C, 49.98; H, 4.79; N, 16.65. $C_{14}H_{16}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 49.91; H, 4.82; N, 16.69.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.77 (с, 3H, Me), 3.69 (т, 4H, *J* = 4.6 Гц, $2OCH_2$), 3.92 (т, 4H, *J* = 4.6 Гц, $N(CH_2)_2$), 7.54 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц, Ar), 7.87 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц, Ar), 9.49 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1234 (SCH_3), 1320 (C=S), 1631 (C=N), 3158 (NH).

***1-(4-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевина* (216d)**. Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 139-140°C. Вычислено, %: C, 43.23; H, 3.33; N, 29.41. $C_{12}H_{11}N_7OS_2$. Найдено, %: C, 43.27; H, 3.41; N, 29.52.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.80 (с, 3H, Me), 7.50 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц, Ar), 7.79 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц, Ar), 8.65 (с, 2H, Tr), 10.08 (с, 1H, NHAr), 10.78 (с, 1H, NHTr).

ИК, см$^{-1}$: 1197 (SCH_3), 1368 (C=S), 1647 (C=N), 3230 (NH).

***1-(4-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина* (216e)**. Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 211-213°C. Вычислено, %: C, 45.09; H, 3.78; N, 21.04. $C_{10}H_{10}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 45.13; H, 3.83; N, 21.11.

^{1}H ЯМР м.д.: ДМСО-d_6: 2.85 (с, 3H, Me), 7.19-8.05 (м, 6H, Ar, NH_2), 9.94 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1354 (SCH_3), 1368 (C=S), 1667 (C=N), 3640 (NH_2).

***1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (*216f)**. Выход: 64%. Белые кристаллы, т.пл. 140-141°C. Вычислено, %: C, 46.43; H, 4.55; N, 18.05. $C_{12}H_{14}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 46.47; H, 4.61; N, 18.12.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.78 (с, 3H, Me), 3.65 (с, 4H, $(CH_2)_2$NH), 4.83 (с, 1H, OH), 7.89-7.95 (м, 5H, Ar, $NHCH_2$), 9.91 (с, 1H, NHAr).

ИК, см$^{-1}$: 1340 (SCH_3), 1380 (C=S), 1635 (C=N), 3519 (OH).

***1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(5-(пиридин-4-илметилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина* (216g)**. Выход: 72%. Белые кристаллы, т.пл. 168-169°C. Вычислено, %: C, 52.69; H, 4.42; N, 18.07. $C_{17}H_{17}N_5O_2S_2$. Найдено, %: C, 52.73; H, 4.46; N, 18.12.

^{1}H ЯМР м.д.: ДМСО-d_6: 3.53-3.58 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.57 (с, 1H, OH), 4.87 (с, 2H, SCH_2), 7.35-8.03 (м, 9H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.84 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1475 (C=S), 1606 (C=N), 2727 (SCH_2), 3500 (OH).

1-(4-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(216h)**. Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 207-209°C. Вычислено, %: C, 55.12; H, 3.81; N, 15.12. $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 55.17; H, 3.85; N, 15.17.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.18 (с, 2H, CH_2), 7.38-8.21 (м, 11H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1468 (C=S), 1662 (C=N), 1677 (C=O), 3347 (NH_2).

1-(4-(5-(пиримидин-2-илтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216i)**. Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 214-215°C. Вычислено, %: C, 47.26; H, 3.05; N, 25.44. $C_{13}H_{10}N_6OS_2$. Найдено, %: C, 47.29; H, 3.11; N, 25.48.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.25-8.75 (м, 9H, Ar, NH_2), 9.92 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1372 (C=S), 1630 (C=N), 3150 (NH), 3320 (NH_2).

1-(4-(5-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**216j)**. Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. 180-182°C. Вычислено, %: C, 52.76; H, 3.96; N, 12.95. $C_{19}H_{17}FN_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 52.79; H, 3.92; N, 12.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.52-3.59 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.88 (с, 1H, OH), 5.16 (с, 2H, SCH_2), 7.34-7.65 (м, 5H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 8.07-8.25 (м, 4H, Ar), 9.84 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1338 (C=S), 1541 (C=N), 1676 (C=O), 3225 (OH).

1-(4-(5-(бензилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216k)**. Выход: 77%. Белые кристаллы, т.пл. 179-180°C. Вычислено, %: C, 56.12; H, 4.12; N, 16.36. $C_{16}H_{14}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 56.15; H, 4.17; N, 16.38.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.57 (с, 2H, CH_2), 6.98-8.05 (м, 11H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1469 (C=S), 1656 (C=N), 2727 (SCH_2), 3330 (NH_2).

1-(4-(5-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216l)**. Выход: 79%. Белые кристаллы, т.пл. 170-171°C.

Вычислено, %: C, 46.47; H, 2.75; N, 12.75. $C_{17}H_{12}Cl_2N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 46.52; H, 2.79; N, 12.79.

^{1}H ЯМР м.д.: ДМСО-d_6: 5.01 (с, 2H, CH_2), 7.38-8.11 (м, 9H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1477 (C=S), 1620 (C=N), 1664 (C=O), 3448 (NH_2).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216m)**. Выход: 73%. Белые кристаллы, т.пл. 167-169°C. Вычислено, %: C, 55.05; H, 4.38; N, 13.52. $C_{19}H_{18}N_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 55.12; H, 4.42; N, 13.54.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.61 (с, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.72 (с, 1H, OH), 5.08 (с, 2H, SCH_2), 7.50-8.07 (м, 10H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.82 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1473 (C=S), 1544 (C=N), 1675 (C=O), 3254 (OH).

1-(4-(5-(аллилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**216n)**. Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 121-122°C. Вычислено, %: C, 49.98; H, 4.79; N, 16.65. $C_{14}H_{16}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 49.93; H, 4.82; N, 16.71.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.54-3.59 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 3.95 (д, 2H, *J* = 6.86 Гц, $\underline{CH_2}$-CH), 4.91 (с, 1H, OH), 5.11-5.43 (м, 2H, $\underline{CH_2}$=CH), 5.76-6.17 (м, 1H, $\underline{CH}$=CH_2), 7.70-8.04 (м, 5H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.97 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1313 (C=S), 1533 (C=N), 2726 (SCH_2), 3342 (OH).

1-(4-(5-(бензилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**216o)**. Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 139-140°C. Вычислено, %: C, 55.94; H, 4.69; N, 14.50. $C_{18}H_{18}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 55.97; H, 4.72; N, 14.54.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.52-3.58 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.57 (с, 1H, OH), 5.00 (с, 2H, SCH_2), 6.99-8.19 (м, 10H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.83 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1320 (C=S), 1611 (C=N), 2879 (SCH_2), 3345 (OH).

1-(4-(5-(аллилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216p)**. Выход: 79%. Белые кристаллы, т.пл. 173-174°C. Вычислено, %: C, 49.29; H, 4.14; N, 19.16. $C_{12}H_{12}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 49.32; H, 4.17; N, 19.21.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.94 (д, 2H, *J* = 6.81 Гц, $\underline{CH_2}$-CH), 5.07-5.41 (м, 2H, $\underline{CH_2}$=CH), 5.74-6.24 (м, 1H, $\underline{CH}$=CH_2), 7.33-7.95 (м, 6H, Ar, NH_2), 10.05 (с, 1H, NH).

ИК, $см^{-1}$: 1347 (C=S), 1657 (C=N), 2729 (SCH_2), 3337 (NH_2).

1-(4-(5-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**216q**). Выход: 71%. Белые кристаллы, т.пл. 163-164°C. Вычислено, %: C, 47.21; H, 3.34; N, 11.59. $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_3S_{22}$. Найдено, %: C, 47.26; H, 3.38; N, 11.63.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.55-3.58 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.88 (с, 1H, OH), 5.01 (с, 2H, SCH_2), 7.25-8.01 (м, 8H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.82 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1469(C=S), 1541 (C=N), 1674 (C=O), 3469 (OH).

1-(4-(5-(пиридин-4-илметилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216r**). Выход: 82%. Белые кристаллы, т.пл. 203-204°C. Вычислено, %: C, 52.46; H, 3.82; N, 20.39. $C_{15}H_{13}N_5OS_2$. Найдено, %: C, 52.49; H, 3.87; N, 20.43.

^{1}H ЯМР м.д.: ДМСО-d_6: 4.55 (с, 2H, CH_2), 7.91-8.55 (м, 10H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, $см^{-1}$: 1473 (C=S), 1669 (C=N), 2742 (SCH_2), 3343 (NH_2).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-(5-(пиримидин-2-илтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**216s**). Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 188-189°C. Вычислено, %: C, 48.11; H, 3.77; N, 22.44. $C_{15}H_{14}N_6O_2S_2$. Найдено, %: C, 48.15; H, 3.79; N, 22.48.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.50-3.54 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.89 (с, 1H, OH), 7.34-8.45 (м, 8H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.83 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1379 (C=S), 1613 (C=N), 3182 (NH), 3462 (OH).

1-аллил-3-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**217a**). Выход: 71%. Белые кристаллы, т.пл. 170-171°C. Вычислено, %: C, 49.29; H, 4.14; N, 19.16. $C_{12}H_{12}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 49.33; H, 4.07; N, 19.24.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.90 (с, 2H, $\underline{CH_2}$N), 5.16 (д, 1H, *J* = 9.8 Гц, $\underline{CH_2}$=CH), 5.22 (д, 1H, *J* = 16.80 Гц, $\underline{CH_2}$=CH), 5.79-6.20 (м, 1H, $\underline{CH}$=CH_2), 7.48-7.86 (м, 5H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.81 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.22 (с, 1H, SH).

ИК, $см^{-1}$: 1320 (C=S), 1634 (C=N), 2655 (SH), 3180 (NH).

N-(3-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-(пропан-2-илиден)гидразинкарботиоамид (**217b)**. Выход: 67%. Белые кристаллы, т.пл. 203-205°C. Вычислено, %: C, 46.89; H, 4.26; N, 22.78. $C_{12}H_{13}N_5OS_2$. Найдено, %: C, 46.97; H, 4.33; N, 22.85.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.04 (с, 3H, Me), 2.07 (с, 3H, Me), 7.47 (т,1H, *J* = 8.00 Гц, Ar), 7.68 (д, 1H, *J* = 8.00 Гц, Ar), 7.91 (д, 1H, *J* = 8.00 Гц, Ar), 8.27 (с, 1H, *J* = 8.00 Гц, Ar), 9.76 (с, 1H, NHN), 10.36 (с, 1H, NHAr), 14.44 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1483 (C=S), 1647 (C=N), 2720 (SH), 3223 (NH).

N-(3-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-(1-фенилэтилиден) гидразинкарботиоамид (**217c)**. Выход: 75%. Белые кристаллы, т.пл. 212-214°C. Вычислено, %: C, 55.26; H, 4.09; N, 18.96. $C_{17}H_{15}N_5OS_2$. Найдено, %: C, 55.34; H, 4.14; N, 18.87.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.43 (с, 3H, Me), 7.35-7.41 (м, 3H, Ar), 7.51 (т,1H, *J* =8.00 Гц, Ar), 7.72 (д, 1H, *J* =7.60 Гц, Ar), 7.89 (д, 1H, *J* =9.20 Гц, Ar), 7.91 (т,1H, *J* =1.60 Гц, Ar), 7.93 (д, 1H, *J* =2.40 Гц, Ar), 8.30 (т,1H, *J* =1.60 Гц, Ar), 10.03 (с, 1H, NHN), 10.63 (с, 1H, NHAr), 14.50 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1370 (C=S), 1647 (C=N), 2655 (SH), 3076 (NH).

1-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевина (**217d)**. Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 211-213°C. Вычислено, %: C, 41.37; H, 2.84; N, 30.70. $C_{11}H_9N_7OS_2$. Найдено, %: C, 41.41; H, 2.76; N, 30.77.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.53 (т,1H, *J* = 7.20 Гц, Ar), 7.71 (д, 2H, *J* = 6.40 Гц, Ar), 8.21 (с, 1H, Ar), 8.73 (с, 2H, Tr), 9.98 (с, 1H, NHAr), 10.87 (с, 1H, NHTr), 14.18 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1368 (C=S), 1645 (C=N), 2670 (SH), 3190 (NH).

N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пиперидин-1-карботиоамид (**217e)**. Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 186-188°C. Вычислено, %: C, 52.48; H, 5.03; N, 17.48. $C_{14}H_{16}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 52.55; H, 5.12; N, 17.51.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 1.68 (с, 6H, 3CH_2), 3.76 (с, 4H, N(CH_2)$_2$), 7.35-7.98 (м, 4H, Ar), 9.48 (с, 1H, NH), 14.05 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1345 (C=S), 1546 (C=N), 2620 (SH), 3180 (NH).

N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)гидразинкарботиоамид (**217f)**. Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 186-187°C. Вычислено, %: C, 40.44; H, 3.39; N, 26.20. $C_9H_9N_5OS_2$. Найдено, %: C, 40.43; H, 3.43; N, 26.27.

^{1}H ЯМР м.д.: ДМСО-d_6: 7.54-7.96 (м, 4H, Ar), 7.7 (д, 2H, *J* =6.9 Гц, $\underline{NH_2}$NH), 9.31 (с, 1H, $\underline{NH}NH_2$), 9.92 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.21 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1345 (C=S), 1615 (C=N), 2729 (SH), 2862 (NH).

***1-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина* (217g)**. Выход: 76%. Белые кристаллы, т.пл. 195-196°C. Вычислено, %: C, 42.84; H, 3.20; N, 22.20. $C_9H_8N_4OS_2$. Найдено, %: C, 42.88; H, 3.24; N, 22.16.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 7.22-7.87 (м, 6H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 2H, NH, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1351 (C=S), 1606 (C=N), 2726 (SH), 3450 (NH).

***N-(3-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2,2-диметилгидразинкаботиоамид* (217h)**. Выход: 82%. Белые кристаллы, т.пл. 197-198°C. Вычислено, %: C, 47.12; H, 4.31; N, 19.98. $C_{11}H_{12}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 47.18; H, 4.34; N, 19.87.

^{1}H ЯМР м.д.: ДМСО-d_6: 3.35 (с, 6H, 2Me), 7.55-7.76 (м, 4H, Ar), 8.19 (с, 1H, $\underline{NH}$N), 9.88 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.27 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1335 (C=S), 1547 (C=N), 2590 (SH), 3135 (NH).

***1-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-п-толилтиомочевина* (217i)**. Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 168-170°C. Вычислено, %: C, 56.12; H, 4.12; N, 16.36. $C_{16}H_{14}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 56.20; H, 4.21; N, 16.43.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.22 (с, 3H, Me), 7.19-7.57 (м, 4H, Me$\underline{C_6H_4}$NH), 7.76-8.01 (м, 4H, Ar), 9.76 (с, 1H, $\underline{NH}$p-tolyl), 9.84 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 14.32 (с, 1H, SH).

ИК, см$^{-1}$: 1297 (C=S), 1634 (C=N), 2670 (SH), 3070 (NH).

***2-(3-изотиоцианатофенил)-5-(фенетилтио)-1,3,4-оксадиазол* (218a)**. Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 59-61°C. Вычислено, %: C, 60.15; H, 3.86; N, 12.28. $C_{17}H_{13}N_3OS_2$. Найдено, %: C, 60.21; H, 3.89; N, 12.42.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.08 (т,2H, *J* = 7.97 Гц, $\underline{CH_2}$S), 3.56 (т, 2H, *J* = 7.97 Гц, $\underline{CH_2}$Ar), 7.15-7.34 (м, 5H, Ar), 7.58-7.98 (м, 4H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1621 (C=N), 2134 (NCS), 2789 (SCH_2).

2-(бензилтио)-5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол (**218b)**. Выход: 88%. Белые кристаллы, т.пл. 80-81°C. Вычислено, %: C, 59.06; H, 3.41; N, 12.91. $C_{16}H_{11}N_3OS_2$. Найдено, %: C, 59.11; H, 3.44; N, 12.87.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.59 (с, 2H, CH_2), 7.27-7.98 (м, 9H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1640 (C=N), 2036 (NCS), 2720 (SCH_2).

2-(5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-1-(нафталин-2-ил)этанон (**218c)**. Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 175-177°C. Вычислено, %: C, 62.51; H, 3.25; N, 10.41. $C_{21}H_{13}N_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 62.55; H, 3.27; N, 10.48.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.33 (с, 2H, CH_2), 7.50-8.22 (м, 11H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1498 (C=N), 1673 (C=O), 2230 (NCS), 2879 (SCH_2).

1-(4-бромфенил)-2-(5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)этанон (**218d)**. Выход: 76%. Белые кристаллы, т.пл. 165-167°C. Вычислено, %: C, 47.23; H, 2.23; N, 9.72. $C_{17}H_{10}BrN_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 47.27; H, 2.27; N, 9.78.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.17 (с, 2H, CH_2), 7.61-8.15 (м, 8H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1515 (C=N), 1675 (C=O), 2176 (NCS), 2770 (SCH_2).

1-(2,4-дихлорфенил)-2-(5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)этанон (**218e)**. Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 141-143°C. Вычислено, %: C, 48.35; H, 2.15; N, 9.95. $C_{17}H_9Cl_2N_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 48.39; H, 2.19; N, 9.92.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.02 (с, 2H, CH_2), 7.54-7.99 (м, 7H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1540 (C=N), 1677 (C=O), 2132 (NCS), 2667 (SCH_2).

1-(4-фторфенил)-2-(5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)этанон (**218f)**. Выход: 79%. Белые кристаллы, т.пл. 133-134°C. Вычислено, %: C, 54.97; H, 2.71; N, 11.31. $C_{17}H_{10}FN_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 54.92; H, 2.75; N, 11.38.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.19 (с, 2H, CH_2), 7.42-7.92 (м, 8H, Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1587 (C=N), 1676 (C=O), 2245 (NCS), 2600 (SCH_2).

1-(4-хлорфенил)-2-(5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)этанон (**218g)**. Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 165-166°C. Вычислено, %: C, 52.64; H, 2.60; N, 10.83. $C_{17}H_{10}ClN_3O_2S_2$. Найдено, %: C, 52.69; H, 2.68; N, 10.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.16 (с, 2H, CH_2), 7.51-8.13 (м, 8H, Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1435 (C=N), 1678 (C=O), 2120 (NCS), 2680 (SCH_2).

2-(аллилтио)-5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазол (**218h)**. Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. 43-45°C. Вычислено, %: C, 52.24; H, 3.29; N, 15.26. $C_{12}H_9N_3OS_2$. Найдено, %: C, 52.26; H, 3.32; N, 15.33.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.98 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 5.2 (d, *J* = 10.0 Гц, 1H), 5.39 (d, *J* = 16.8 Гц, 1H), 5.95 - 6.06 (м, 1H), 7.53 - 7.93 (м, 4H).

^{13}C-ЯМР, м.д.: 35.1, 119.7, 123.7, 125.1, 125.7, 129.4, 131.4, 131.9, 132.8, 164.1, 164.3.

ИК, $см^{-1}$: 1560 (C=N), 2134 (NCS), 2556 (SCH_2).

1-(3-(5-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**219a)**. Выход: 75%. Белые кристаллы, т.пл. 145-146°C. Вычислено, %: C, 52.76; H, 3.96; N, 12.95. $C_{19}H_{17}FN_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 52.82; H, 3.94; N, 12.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.61-3.77 (м, 4H, $(\underline{CH_2})_{\underline{2}}$NH), 4.68 (с, 1H, OH), 5.19 (с, 2H, SCH_2), 7.35-8.29 (м, 9H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 11.31 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1381 (C=S), 1640 (C=N), 1676 (C=O), 3480 (OH).

1,1-диметил-3-(3-(5-(2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219b)**. Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 176-178°C. Вычислено, %: C, 61.58; H, 4.49; N, 12.49. $C_{23}H_{20}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 61.65; H, 4.44; N, 12.52.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.40 (с, 6H, 2Me), 5.00 (с, 2H, CH_2) 7.36-8.25 (м, 11H, Ar), 8.62 (с, 1H, NH).

ИК, $см^{-1}$: 1365 (C=S), 1615 (C=N), 1685 (C=O), 3189 (NH).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина (**219c)**. Выход: 77%. Белые кристаллы, т.пл. 153-154°C. Вычислено, %: C, 59.46; H, 4.34; N, 12.06. $C_{23}H_{20}N_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 59.51; H, 4.27; N, 12.12.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.53-3.59 (м, 4H, $(\underline{CH_2})_{\underline{2}}$NH), 4.87 (с, 1H, OH), 5.31 (с, 2H, SCH_2), 7.37-8.22 (м, 12H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.82 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, $см^{-1}$: 1472 (C=S), 1534 (C=N), 1675 (C=O), 3470 (OH).

1-(3-(5-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**219d**). Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 83-85°C. Вычислено, %: C, 47.21; H, 3.34; N, 11.59. $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 47.24; H, 3.37; N, 11.62.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.53-3.59 (м, 4H, $(\underline{CH_2})_{\underline{2}}$NH), 4.86 (с, 1H, OH), 5.00 (с, 2H, SCH_2), 7.38-8.21 (м, 8H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.82 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1457 (C=S), 1535 (C=N), 1654 (C=O), 3560 (OH).

1-(3-(5-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219e)**. Выход: 64%. Белые кристаллы, т.пл. 200-202°C. Вычислено, %: C, 46.47; H, 2.75; N, 12.75. $C_{17}H_{12}Cl_2N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 46.49; H, 2.79; N, 12.72.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.01 (с, 2H, CH_2), 7.36-8.15 (м, 9H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1475 (C=S), 1618 (C=N), 1662 (C=O), 3450 (NH_2).

1-(3-(5-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219f)**. Выход: 81%. Белые кристаллы, т.пл. 193-194°C. Вычислено, %: C, 50.43; H, 3.24; N, 13.84. $C_{17}H_{13}ClN_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 50.47; H, 3.27; N, 13.89.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.15 (с, 2H, CH_2), 7.35-7.72 (м, 6H, Ar, NH_2), 8.00-8.13 (м, 4H, Ar), 9.92 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1460 (C=S), 1579 (C=N), 1665 (C=O), 3445 (NH_2).

1-(3-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219g)**. Выход: 74%. Белые кристаллы, т.пл. 180-182°C. Вычислено, %: C, 55.12; H, 3.81; N, 15.12. $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 55.16; H, 3.88; N, 15.16.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.18 (с, 2H, CH_2), 7.36-8.14 (м, 11H, Ar, NH_2), 9.92 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1476 (C=S), 1665 (C=N), 1657 (C=O), 3350 (NH_2).

1-(3-(5-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219h)**. Выход: 89%. Белые кристаллы, т.пл. 187-188°C. Вычислено, %: C, 45.44; H, 2.92; N, 12.47. $C_{17}H_{13}BrN_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 45.48; H, 2.96; N, 12.51.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.16 (с, 2H, CH_2), 7.36-8.13 (м, 10H, Ar, NH_2), 9.94 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1467 (C=S), 1598 (C=N), 1645 (C=O), 3045 (NH_2).

1,1-диметил-3-(3-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219i)**. Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 166-168°C. Вычислено, %: C, 57.26; H, 4.55; N, 14.06. $C_{19}H_{18}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 57.28; H, 4.52; N, 14.11.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.40 (с, 6H, 2Me), 5.01 (с, 2H, CH_2) 7.25-8.00 (м, 9H, Ar), 8.61 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1377 (C=S), 1656 (C=N), 1445 (C=O), 3268 (NH).

1-(3-(5-(фенетилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219j)**. Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 127-128°C. Вычислено, %: C, 57.28; H, 4.52; N, 15.72. $C_{17}H_{16}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 57.32; H, 4.54; N, 15.76.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.08 (т, 2H, *J* = 7.46 Гц, $\underline{CH_2}$S), 3.57 (т, 2H, *J* = 7.46 Гц, $\underline{CH_2}$Ar), 7.25-8.17 (м, 11H, Ar, NH_2), 9.95 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1465 (C=S), 1765 (C=N), 2738 (SCH_2), 3430 (NH_2).

1-(3-(5-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(2-гидроксиэтил)тиомочевина (**219k)**. Выход: 84%. Белые кристаллы, т.пл. 162-164°C. Вычислено, %: C, 46.25; H, 3.47; N, 11.36. $C_{19}H_{17}BrN_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 46.27; H, 3.51; N, 11.42.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.52-3.58 (м, 4H, $(\underline{CH_2})_2$NH), 4.89 (с, 1H, OH), 5.16 (с, 2H, SCH_2), 7.56-8.19 (м, 9H, Ar, $\underline{NH}$ CH_2), 9.84 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1367 (C=S), 1541 (C=N), 1644 (C=O), 3290 (OH).

3-(3-(5-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1,1-диметилтиомочевина **(219l)**. Выход: 92%. Белые кристаллы, т.пл. 158-160°C. Вычислено, %: C, 52.71; H, 3.96; N, 12.94. $C_{19}H_{17}ClN_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 52.75; H, 3.92; N, 12.97.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.41 (с, 6H, 2Me), 5.00 (с, 2H, SCH_2), 7.38-8.02 (м, 8H, Ar), 8.60 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1384 (C=S), 1615 (C=N), 1385 (C=O), 3170 (NH).

1-(3-(5-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(219m)**. Выход: 87%. Белые кристаллы, т.пл. 190-192°C. Вычислено, %: C, 52.56; H, 3.37; N, 14.42. $C_{17}H_{13}FN_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 52.59; H, 3.38; N, 14.48.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.17 (с, 2H, CH_2), 7.31-8.25 (м, 10H, Ar, NH_2), 9.94 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1471 (C=S), 1610 (C=N), 1648 (C=O), 3303 (NH_2).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220a).** Выход: 89%. Белые кристаллы, т.пл. 150-152°C. Вычислено, %: C, 55.05; H, 4.38; N, 13.52. $C_{19}H_{18}N_4O_3S_2$. Найдено, %: C, 55.12; H, 4.42; N, 13.55.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.53-3.56 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.90 (с, 1H, OH), 5.18 (с, 2H, SCH_2), 7.47-8.19 (м, 10H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.84 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1455 (C=S), 1490 (C=N), 1675 (C=O), 3256 (OH).

1,1-диметил-3-(3-(5-(2-оксо-2-п-толилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220b).** Выход: 90%. Белые кристаллы, т.пл. 173-175°C. Вычислено, %: C, 58.23; H, 4.89; N, 13.58. $C_{20}H_{20}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 58.26; H, 4.93; N, 13.54.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.22 (с, 3H, $\underline{Me}$Ar), 3.41 (с, 6H, Me_2N), 5.00 (с, 2H, SCH_2), 7.41-8.15 (м, 8H, Ar), 8.63 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1384 (C=S), 1645 (C=N), 1467 (C=O), 3240 (NH).

1-(3-(5-(2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220c).** Выход: 82%. Белые кристаллы, т.пл. 193-194°C. Вычислено, %: C, 59.98; H, 3.84; N, 13.32. $C_{21}H_{16}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 59.93; H, 3.86; N, 13.38.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 5.31 (с, 2H, CH_2), 7.36-8.22 (м, 13H, Ar, NH_2), 9.92 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1400 (C=S), 1645 (C=N), 1565 (C=O), 3070 (NH_2).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(фенетилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220d).** Выход: 85%. Белые кристаллы, т.пл. 142-144°C. Вычислено, %: C, 56.98; H, 5.03; N, 13.99. $C_{19}H_{20}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 56.92; H, 5.11; N, 13.92.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.01-3.18 (м, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$Ar), 3.47-3.65 (м, 5H, $\underline{HO(CH_2)_2}$), 7.25-7.76 (м, 10H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 8.25 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1465 (C=S), 1590 (C=N), 2547 (SCH_2), 3270 (OH).

1-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220e).** Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 221°C. Вычислено, %: C, 45.09; H, 3.78; N, 21.04. $C_{10}H_{10}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 45.13; H, 3.68; N, 21.12.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.75 (с, 3H, Me), 7.33-7.98 (м, 6H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1240 (SCH_3), 1348 (C=S), 1615 (C=N), 3490 (NH_2).

1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220f).** Выход: 78%. Белые кристаллы, т.пл. 150-153°C. Вычислено, %: C, 46.43; H, 4.55; N, 18.05. $C_{12}H_{14}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 46.55; H, 4.59; N, 18.12.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.65 (с, 3H, Me), 3.61 (с, 4H, ($\underline{CH_2}$)$_2$NH), 4.88 (с, 1H, OH), 7.45-7.56 (м, 5H, Ar, $\underline{NH}CH_2$), 9.90 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1356 (SCH_3), 1376 (C=S), 1645 (C=N), 3520 (OH).

1-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)тиомочевина (**220g).** Выход: 69%. Белые кристаллы, т.пл. 182-184°C. Вычислено, %: 43.23; H, 3.33; N, 29.41. $C_{12}H_{11}N_7OS_2$. Найдено, %: C, 43.27; H, 3.41; N, 29.47.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.78 (с, 3H, Me), 7.55 (т, 1H, *J* = 7.60 Гц, Ar), 7.76 (д, 2H, *J* = 6.80 Гц, Ar), 8.15 (с, 1H, Ar), 8.68 (с, 2H, Tr), 10.63 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar), 11.08 (с, 1H, $\underline{NH}$Tr).

ИК, см$^{-1}$: 1210 (SCH_3), 1375 (C=S), 1645 (C=N), 3240 (NH).

N-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)гидразинкарботиоамид **(220h).** Выход: 72%. Белые кристаллы, т.пл. 141-143°C. Вычислено, %: C, 42.69; H, 3.94; N, 24.89. $C_{10}H_{11}N_5OS_2$. Найдено, %: C, 42.66; H, 3.91; N, 24.77.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.76 (с, 3H, Me), 7.56-7.89 (м, 4H, Ar), 7.89 (д, 2H, *J* =6.8 Гц, $\underline{NH_2}$NH), 9.36 (с, 1H, $\underline{NH}NH_2$), 10.15 (с, 1H, $\underline{NH}$Ar).

ИК, см$^{-1}$: 1234 (SCH_3), 1475 (C=S), 1625 (C=N), 3390 (NH_2).

1-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-п-толилтиомочевина **(220i).**

Выход: 74%. Белые кристаллы, т.пл. 173-175°C. Вычислено, %: C, 57.28; H, 4.52; N, 15.72. $C_{17}H_{16}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 57.31; H, 4.58; N, 15.79.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.25 (с, 3H, MeAr), 2.78 (с, 3H, SMe), 7.25-7.68 (м, 4H, MeC_6H_4NH), 7.81-8.12 (м, 4H, Ar), 9.84 (с, 1H, NHp-tolyl), 9.96 (с, 1H, NHAr).

ИК, см$^{-1}$: 1167 (SCH_3), 1365 (C=S), 1645 (C=N), 3090 (NH).

N-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)морфолин-4-карботиоамид **(220j).** Выход: 79%. Белые кристаллы, т.пл. 134-136°C. Вычислено, %: C, 49.98; H, 4.79; N, 16.65. $C_{14}H_{16}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 49.86; H, 4.75; N, 16.77.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.75 (с, 3H, Me), 3.67 (т, 4H, J = 4.8 Гц, $2OCH_2$), 3.95 (т, 4H, J = 4.8 Гц, $N(CH_2)_2$), 7.46-7.81 (м, 4H, Ar), 9.54 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1225 (SCH_3), 1346 (C=S), 1638 (C=N), 3192 (NH).

2,2-диметил-N-(3-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)гидразинкарботиоамид **(220k).** Выход: 65%. Белые кристаллы, т.пл. 161-162°C. Вычислено, %: C, 48.96; H, 4.79; N, 19.03. $C_{12}H_{14}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 48.89; H, 4.82; N, 19.12.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.12 (с, 6H, 2Me), 2.58 (с, 3H, SMe), 7.38-7.57 (м, 4H, Ar), 9.25 (с, 1H, NHN), 9.90 (с, 1H, NHAr).

ИК, см$^{-1}$: 1335 (C=S), 1545 (C=N), 2600 (SH), 3197 ($N(CH_3)_2$).

3-(3-(5-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1,1-диметилтиомочевина **(220l).** Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 79-81°C. Вычислено, %: C, 48.82; H, 3.45; N, 11.99. $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2$. Найдено, %: C, 48.91; H, 3.48; N, 12.04.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 3.41 (с, 6H, 2Me), 5.00 (с, 2H, CH_2), 7.25-8.01 (м, 7H, Ar), 8.60 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1315 (C=S), 1618 (C=N), 1647 (C=O), 3098 (NH).

1-(3-(5-(бензилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220m).** Выход: 86%. Белые кристаллы, т.пл. 177-179°C. Вычислено, %: C, 56.12; H, 4.12; N, 16.36. $C_{16}H_{14}N_4OS_2$. Найдено, %: C, 56.16; H, 4.21; N, 16.41.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 4.57 (с, 2H, CH_2), 6.95-8.39 (м, 11H, Ar, NH_2), 9.93 (с, 1H, NH).

ИК, см$^{-1}$: 1463 (C=S), 1656 (C=N), 2727 (SCH_2), 3345 (NH_2).

1-метил-3-(3-(5-(2-(нафталин-2-ил)-2-оксоэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тиомочевина **(220n).** Выход: 80%. Белые кристаллы, т.пл. 201-203°C. Вычислено, %: C, 60.81; H, 4.18; N, 12.89. $C_{22}H_{18}N_4O_2S_2$. Найдено, %: C, 60.93; H, 4.22; N, 12.94.

^{1}H ЯМР, м.д.: ДМСО-d_6: 2.23 (д, 3H, *J* = 3.98 Гц, Me), 5.02 (с, 2H, SCH_2), 7.68-8.02 (м, 11H, Ar), 8.15 (с, 1H, NHMe), 9.76 (с, 1H, NHAr).

ИК, см$^{-1}$: 1377 (C=S), 1615 (C=N), 1687 (C=O), 3190 (NH).

6.2. Антимикобактериальная активность против *M. tuberculosis H$_{37}$Rv*

Синтезированные соединения были исследованы *in vitro* на антимикобактериальную активность против *M. tuberculosis H$_{37}$Rv* относительно Рифампицина при концентрации 6.25 мг/мл. Результаты по антитуберкулезной активности синтезированных соединений представлены Таблице 6.1

Исходные изотиоцианаты **194l, 194j** показали низкую ингибирующую активность 2% и 9% соответственно. Соединения **215a-h -** производные изотиоцианата **194l**, проявили умеренную активность (12-56%), за исключением соединения **215g**, активность которого составила 2%. В то же время соединения **218a-h** - производные изотиоцианата **194j** оказались неактивными. Наилучший результат по антитуберкулезной активности в этой серии производных был получен для соединений **215a** и **215h**, и составил 37% и 56% соответственно. Показано, что объемные заместители в позиции 2 бензольного кольца негативно влияют на уровень антитуберкулезной активности.

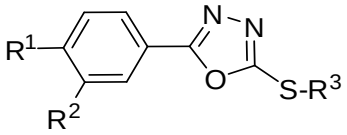
Следует отметить, что соединения **214b**, **216d-f**, **216h-r** и **220g** проявили наибольшую ингибирующую активность (58-98%) из всех тестированных соединений. Значительное увеличение активности (до 90%, 96% и 98%) наблюдалось в серии производных с остатком моноэтаноламина, замещенных по меркапто группе 4-фторфенацильным, фенацильным, аллильным и 2,4-дихлорфенацильным фрагментами, соответственно (соединения **216j**, **216m**, **216n**, и **216q**).

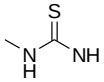
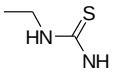
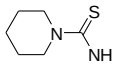
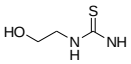
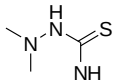
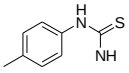
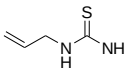
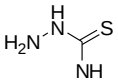
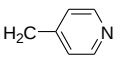
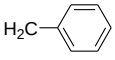
Все исследованные монозамещенные тиомочевины, производные 4-аминобензойной кислоты, замещенные по SH- группе, показали высокий процент ингибирующей активности. Производные этого ряда с остатком пиримидина, бензила, аллила и γ-пиколила (соединения **216i**, **216k**, **216p** и **216r**) проявили ингибирующую активность 87%, 91%, 98% и 97% соответственно. Кроме того, высокую активность показали фенацилированные производные этой серии; это соединения **216h** и **216l** с

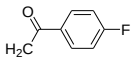
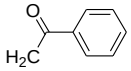
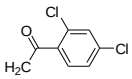
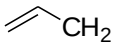
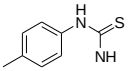
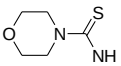
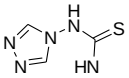
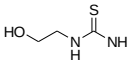
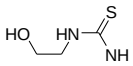
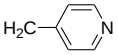
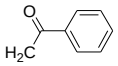
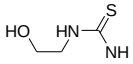
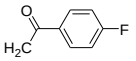
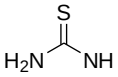
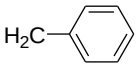
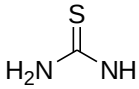
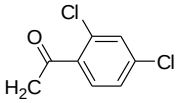
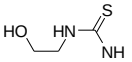
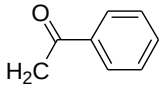
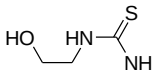
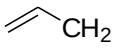
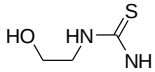
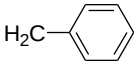
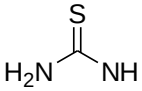
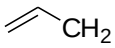
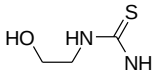
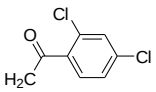
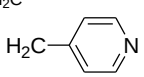
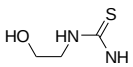
остатком фенацила и 2,4-дихлорфенцила проявили показатели активности равные 61% и 93% соответственно.

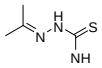
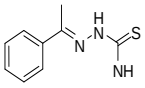
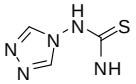
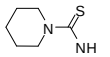
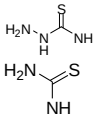
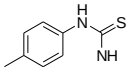
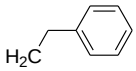
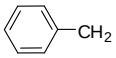
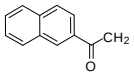
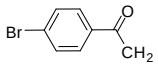
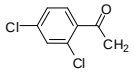
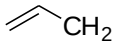
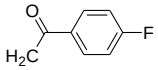
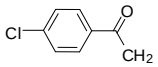
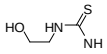
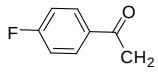
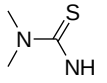
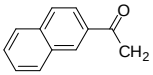
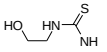
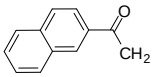
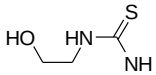
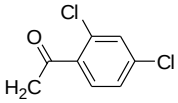
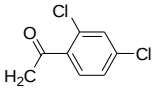
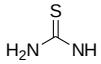
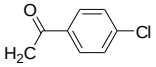
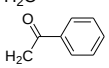
Наилучший результат биоактивности - 98% был зарегестрирован для монозамещенной тиомочевины **216p** с аллилированным фрагментом, а также для соединения **216q**, полученного на основе 2,4-дихлорфенацила и моноэтаноламина. Важно отметить, что наивысший результат ингибирующей активности был получен для большинства производных 1,3,4-оксадиазола, полученных при реакции с аммиаком и моноэтаноламином. Выше изложенный материал был опубликован в [343-354].

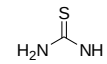
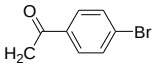
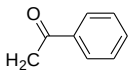
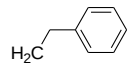
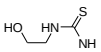
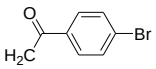
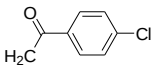
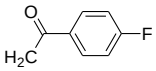
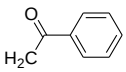
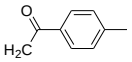
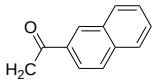
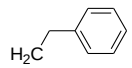
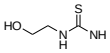
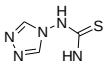
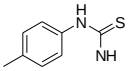
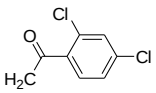
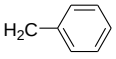
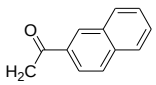
Таблица 6.1. Антимикобактериальная активность синтезированных соединений против *M. tuberculosis* H_{37}Rv (*in vitro*)



№	R^1	R^2	R^3	Inh (%)
194l	NCS	H	H	2
194j	H	NCS	H	9
214a		H	H	0
214b		H	H	70
214c		H	H	0
214d		H	H	28
214e		H	H	9
214f		H	H	9
214g		H	H	5
214h		H	H	6
214i		H	H	0
215a	NCS	H	Me	37
215b	NCS	H		27
215c	NCS	H		20
215d	NCS	H		14

№	R^1	R^2	R^3	Inh (%)
215e	NCS	H		12
215f	NCS	H		22
215g	NCS	H		2
215h	NCS	H		56
216a		H	Me	0
216b		H	Me	17
216c		H	Me	0
216d		H	Me	58
216e		H	Me	78
216f		H	Me	67
216g		H		25
216h		H		61
216i		H		87
216j		H		90
216k		H		91
216l		H		93
216m		H		96
216n		H		96
216o		H		97
216p		H		98
216q		H		98
216r		H		97
216s		H		14
217a	H		H	0

№	R^1	R^2	R^3	Inh (%)
217b	H		H	16
217c	H		H	20
217d	H		H	13
217e	H		H	13
217f	H		H	0
217g	H		H	13
217h	H		H	5
217i	H		H	18
218a	H	NCS		0
218b	H	NCS		0
218c	H	NCS		0
218d	H	NCS		0
218e	H	NCS		0
218h	H	NCS		3
218f	H	NCS		5
218g	H	NCS		0
219a	H			0
219b	H			0
219c	H			0
219d	H			0
219e	H			0
219f	H			0
219g	H			0

№	R^1	R^2	R^3	Inh (%)
219h	H			6
219i	H			9
219j	H			16
219k	H			17
219l	H			18
219m	H			19
220a	H			12
220b	H			10
220c	H			16
220d	H			13
220e	H		Me	25
220f	H		Me	8
220g	H		Me	58
220h	H		Me	0
220i	H		Me	21
220j	H		Me	0
220k	H		Me	8
220l	H			1
220m	H			0
220n	H			0

6.3. Методы получения и применения комплексов с *β*-CD

Циклодекстрины были открыты более ста лет назад, однако активные исследования по их применению в качестве стабилизирующих и модифицирующих компонентов в производстве начались только в 1980-х годах. Антуан Вилье впервые обнаружил циклодекстрины в 1891 году. Французский ученый выявил специфические декстрины в продуктах деградации крахмала, устойчивые к кислотному гидролизу, аналогичные целлюлозе, и не обладающие восстановительными свойствами. Эти соединения были изначально названы "целлюлозины". В 1903 году Фридрих Шардингер выделил из продуктов ферментативной конверсии картофельного крахмала два кристаллических соединения, изучил их свойства и дал им названия *α*-декстрин и *β*-декстрин (позже ставшие известными как *α*- и *β*-циклодекстрины). В 1935 году Крамер и Фрейденберг обнаружили и изучили γ-циклодекстрин [355]. За последние десятилетия были выделены и охарактеризованы как *δ-, ε-, ζ-, η-, θ*-циклодекстрины, состоящие из 9, 10, 11, 12 и 13 остатков глюкопиранозы. Было установлено, что циклодекстрины могут существовать и с более чем 13 остатками глюкозы, но макроциклы, содержащие более 13 остатков, не обладают упорядоченной неполярной полостью в структуре молекулы из-за потери стабильной конформации и имеют отличные физико-химические свойства. Ограничение по количеству остатков глюкозы также существует для молекул циклодекстрина – они не могут содержать менее 6 остатков глюкопиранозы из-за стерических затруднений.

Циклодекстрины формируются в результате внутримолекулярной реакции трансгликозилирования продуктов гидролиза крахмала. Фермент циклодекстринглюканотрансфераза (ЦГТ) действует как катализатор в этом процессе. Циклодекстрины представляют собой уникальные наноструктуры природного происхождения с гидрофобной внутренней полостью и гидрофильной внешней поверхностью. Они являются своего рода молекулярными контейнерами, способными удерживать внутри неполярные, неионизированные молекулы, так называемые "гости".

Эти циклодекстрины образуют комплексы включения, придающие гидрофобным молекулам "гостя" уникальное свойство растворяться в водной фазе благодаря гидрофильной внешней поверхности молекулярного контейнера. Очевидно, что способность молекул "гостя" встроиться в полость олигосахаридов и стабильность образующихся комплексов включения зависят не только от их полярности и размера, но также от физико-химических свойств молекул циклодекстринов. Исследователи проявляют особый интерес к изучению циклодекстринов именно из-за их способности

формировать комплексы включения с различными органическими и неорганическими соединениями.

Циклодекстрины могут быть разделены на две группы: нативные циклодекстрины и химически модифицированные циклодекстрины [356]. Циклические олигосахариды, полученные в результате биотехнологической конверсии крахмала (α-, β- и γ-циклодекстрины), отличаются количеством остатков глюкозы в их молекулах. Молекулярная структура *α*-, *β*- и *γ*-циклодекстрина изображена на Рисунке 6.5.

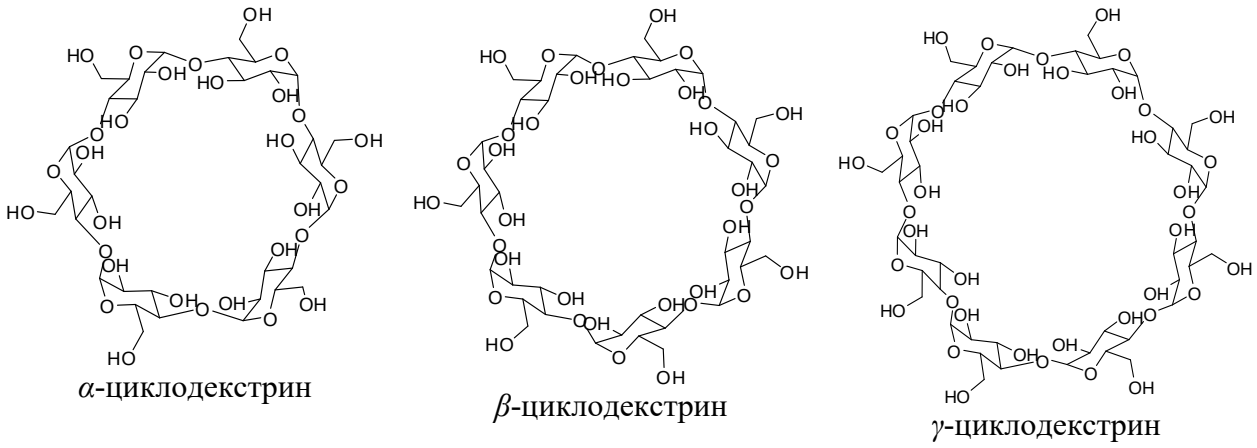


Рис. 6.5. Структура *α*-, *β*- и *γ*-циклодекстринов

Циклодекстрины (ЦД, CD) принадлежат к водорастворимым соединениям, однако у них невысокая растворимость при обычной температуре из-за относительно сильных внутримолекулярных водородных связей в их кристаллической решетке [355]. Самой низкой растворимостью среди всех природных циклодекстринов обладает *β*-циклодекстрин.

Как упоминалось ранее, одним из удивительных свойств циклодекстринов является их способность образовывать комплексы с разнообразными газообразными, жидкими и сухими веществами, аналогичными молекулярным комплексам – клатратам.

Пространственная геометрия молекул циклодекстрина позволяет различным соединениям размещаться в его внутренней гидрофобной полости, образуя молекулярные комплексы включения типа "гость-хозяин". Стабильность этих формирующихся комплексов обусловлена разнообразием нековалентных сил взаимодействия между молекулами циклодекстрина и "гостем", таких как Ван-дер-Ваальсовы, гидрофобные и другие.

В составе комплекса циклодекстрин защищает молекулу "гостя" от воздействия различных реактивных молекул, что в свою очередь снижает скорость окисления, стерических перегруппировок, гидролиза, рацемизации и ферментативной деструкции. Способность молекул циклодекстрина и молекул вещества "гостя" образовывать комплексы включения зависит от двух ключевых факторов.

Первый фактор, играющий решающую роль в феномене образования комплексов включения, - стерический. Сущность этого явления заключается в том, что образование молекулярных комплексов внутри циклодекстрина становится возможным только при тщательном соответствии структуры молекулы "гостя" и полости циклодекстрина. Этот фактор требует точного соответствия размеров внутренней полости циклодекстрина и размера молекулы, или определенной функциональной группы, которую необходимо разместить в данной полости. В случае несоответствия этих параметров функциональная группа или молекула не сможет надежно удерживаться внутри полости циклодекстрина.
Высота внутренней полости α-, β- и γ-циклодекстринов одинакова, а внутренний диаметр зависит от числа остатков молекул глюкозы в составе макроцикла. Эти параметры определяют способность циклодекстринов взаимодействовать с различными классами органических соединений. Например, α-циклодекстрин, как правило, способен формировать комплексы с молекулами, содержащими сложные алифатические низкомолекулярные боковые цепи; β-циклодекстрин в состоянии встраиваться в сложные ароматические соединения и гетероциклы; в то время как γ-циклодекстрин может размещать в своей внутренней полости более крупные молекулы, такие как стероиды и макроциклические соединения.

Вторым фактором, играющим важную роль, является термодинамическое взаимодействие между различными компонентами системы (циклодекстрином, молекулами вещества "гостя" и растворителем). Для формирования комплекса включения необходимо создать такое состояние системы, при котором размещение молекул "гостя" во внутренней полости циклодекстрина становится наиболее энергетически выгодным.

Существует несколько методов формирования комплексов включения: метод сорастирания, метод соосаждения, метод сухого вымешивания, метод герметичного нагревания, метод комплексообразования в пастообразном состоянии, метод нейтрализации, метод распылительной сушки, метод заморозки и метод испарения растворителя.

В ходе исследования нами были применены три метода получения комплексов: метод сорастирания, метод сухого помола и метод соиспарения. Рассмотрим каждый из них более подробно.

Метод сорастирания предполагает получение комплексов в лабораторном производстве путем тщательного перемешивания циклодекстрина с субстанцией вещества "гостя" в ступке с использованием пестика. Этот процесс дополняется постепенным добавлением небольших количеств воды. Время перемешивания зависит от характеристик вещества субстрата. Завершив процесс комплексообразования, смесь подвергается высушиванию без дополнительной обработки или, в случае необходимости, промыванию ограниченным объемом воды, после чего происходит фильтрация или центрифугирование.

В редких случаях, при высушивании пасты, может образоваться плотный спрессованный комок из-за особенностей свойств субстрата. В таких ситуациях полученную массу комплексов включения необходимо подвергнуть измельчению на шаровой мельнице до достижения тонкодисперсного состояния.

Метод сухого помола может быть использован для получения комплексов включения при совместном перемешивании при обычной температуре. При данном методе целевое вещество добавляется к порошку циклодекстрина, затем проводится тщательное перемешивание, а последующий этап включает длительный процесс перемалывания на специальных блендерах. В исследовании Parlati и коллег [357] демонстрировали, что сухие комплексы могут быть получены модифицированным методом помола без добавления воды при молярном соотношении реагентов 2:1 в течение 72 часов. Этот метод показывает высокую эффективность при работе с маслами или жидкими веществами.

Преимуществом метода сухого помола является отсутствие добавления воды в реакционную смесь, требуемой только на этапе промывки готового комплекса. Среди недостатков этого метода можно выделить риск спекания смеси при масштабировании процесса, не всегда эффективное перемешивание реагентов и длительность времени обработки. Важно отметить, что время помола является переменной величиной, зависящей от природы вещества, для которого необходимо получить комплекс включения.

При применении метода соиспарения для формирования комплексов включения, циклодекстрин и вещество "гость" растворяются в смеси органического растворителя и воды. Затем происходит нагревание при температуре 28–30 °C в течение 24 часов с

перемешиванием на мешалке. После этого реакционная смесь концентрируется с использованием роторного испарителя при пониженном давлении, происходит фильтрация, и затем смесь высушивается в вакууме в течение 24 часов. Вариантом является также выдерживание смеси при перемешивании до испарения большей части органического растворителя.

В результате взаимодействия с циклодекстринами происходит изменение физико-химических свойств и биодоступности различных классов биологически активных соединений. Процесс комплексообразования способствует повышению стабильности термолабильных соединений и замедлению процессов фотоокисления и термодеструкции витаминов, биологически активных веществ и прочих компонентов. Образование комплексов также повышает точность дозировки и обеспечивает равномерное распределение жирорастворимых соединений в конечном продукте, особенно при переводе вещества-гостя в порошкообразную форму.

Для контроля физико-химических свойств комплексов включения рекомендуется применять методы термического анализа, ИК-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии. Перспективным является использование циклодекстринов для создания комплексов включения с биологически активными веществами, включая жирорастворимые (витамины A, D, E, K) и водорастворимые (витамины C, B_{12}) витамины [358]. Процесс превращения таких соединений в сухую порошкообразную форму сопровождается увеличением их фотостабильности и термостабильности, а также повышением биодоступности. Это создает возможность использования наноструктурированных биологически активных веществ в составе диетического, функционального питания и пищевых добавок.

Заслуживают особого внимания исследования по использованию модифицированных цислодекстринов в качестве детоксифицирующих реагентов для нейтрализации боевых отравляющих веществ; зарина (Sarin GB), циклозарина (Ceclosarin GT), табуна (Tabun GA) и газа VX. [359-361].

Основная цель нашего исследования состояла в том, чтобы определить образует ли 2-фенил-5-((2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метилтио)-1,3,4-оксадиазол (DIOX) комплексы с β-CD и какое примерное соотношение компонентов необходимо. Для этого были подготовлены две основные системы: DIOX: β-CD = 1:1 и DIOX: β-CD = 1:2, как в виде физических смесей так и в качестве лиофилизированных продуктов.

Приготовление физических смесей

Эквимолярные физические смеси 1:1 и смеси DIOX и *β*-CD в соотношении 1:2 были приготовлены перетиранием компонентов в агатовой ступке.

Приготовление лиофилизированных продуктов

Эквимолярные количества DIOX и *β*-CD 1:1 и в соотношении 1:2 в воде перемешивали в течение 2 часов при 35°C до растворения. В течение 24 часов прозрачные растворы замораживали и сублимировали в сублимационной камере. Для определения комплекса включения для 2-фенил-5-((2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метилтио)-1,3,4-оксадиазола с *β*-CD.

По данным исследований был сделан однозначный вывод о строении полученного комплекса (Рис. 6.6.). Было установлено, что сильное внутримолекулярное взаимодействие в системе 2-фенил-5-{[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил}-1,3,4-оксадиазол-*β*-CD при соотношении компонентов 1:2, делает возможным формирование комплекса включения.

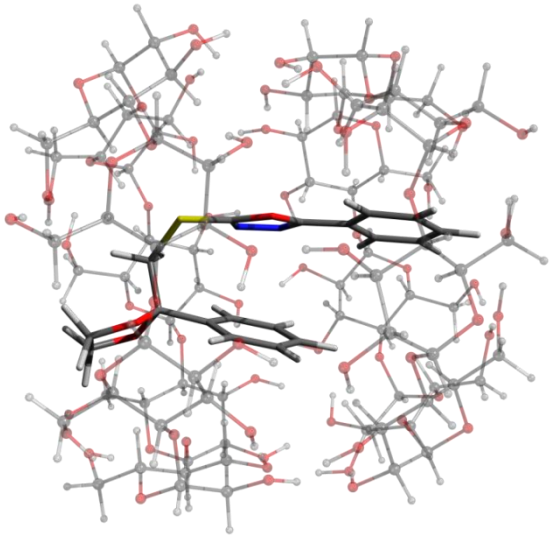
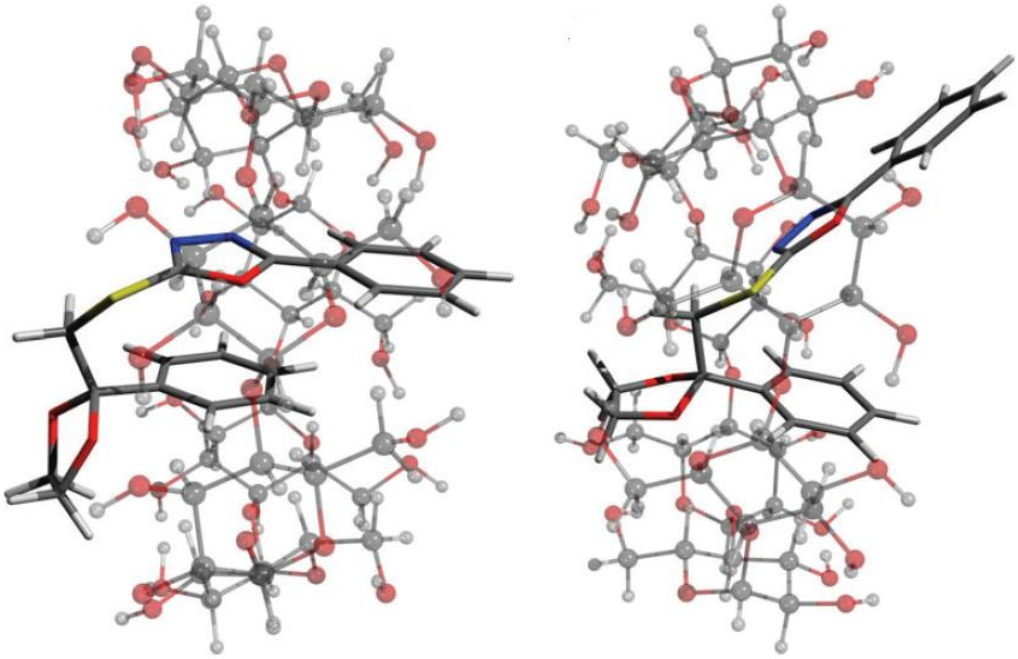


Рис. 6.6. Геометрическая структура бинарной системы 2-фенил-5-{[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил}-1,3,4-оксадиазол-*β*- CD



a **b**

Рис. 6.7. Оптимизированные геометрические структуры системы DIOX– β-CD

На рисунке 6.6. видно, что при взаимодействии 2-фенил-5-{[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил}-1,3,4-оксадиазола с *β*-CD, основными частями молекулы участвующими в процессе взаимодействия являются диоксолан и бензольные кольца, а на рисунке 6.7. показаны оптимизированные геометрические структуры системы DIOX– *β*-CD.

Для исследования токсичности самых активных соединений **216m** и **216q** и их бинарных систем с *β*-CD и HP-*β*-CD. Нами были получены методом сорастирания бинарные системы с *β*-CD и гидроксипропил-*β*-циклодекстрином (HP-*β*-CD) – (это вещество, используемое в химии и фармацевтике как инкапсулятор или комплексообразователь для различных молекул. Гидроксипропилирование приводит к добавлению гидроксипропильных (CH_2-CH(OH)-CH_3) групп к молекулам циклодекстрина, что увеличивает их гидрофильность).

6.4. Определение класса токсичности соединений 216m и 216q согласно TG 423

Были проведены исследования, направленные на определение токсичности соединений **216m** и **216q**, а также их бинарных систем. Согласно результатам экспериментальных испытаний, эти соединения обладают минимальной токсичностью и могут быть отнесены к 5 классу токсичности по классификации TG 423.

Таблица 6.2. Определение класса токсичности полученных соединений согласно TG 423

Соединение	**Класс токсичности**	**DL_{50}/LD_{50} mg/kg**
216q+β-CD	5	=5000
216m +β-CD	5	>2000-5000=2500
216q	5	>2000-5000=2500
216m	4	>2000-5000=2000
216m+ HP-β-CD	4	>300-2000=1000
216q+ HP-β-CD	3	>50-300=300

Классификация токсичности согласно TG 423 основана на рекомендациях "Guideline for the Testing of Chemicals" (TG) № 423, утвержденных Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). Эта методика тестирования применяется для определения потенциальной токсичности вещества при использовании в качестве лекарственных препаратах.

Были разработаны новые методы получения комплексов β-циклодекстрина и дегидроабиетиновой кислоты с хроменол-триазольным гибридом **153k**. Исследования растворения синтезированных соединений in vitro в фосфатном буфере (pH=6,8) продемонстрировали улучшенную скорость растворения хроменол-триазольного гибрида в комплексах с β-циклодекстрином по сравнению со свободной формой. Установлено, что комплексы β-циклодекстрина с дегидроабиетиновой кислотой и гибридом хроменола **153k** проявили хорошую противогрибковую активность в отношении отношении *Aspergillus fumigatus, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, Penicillium ochrochloron, Penicillium verrucosum var. Cyclopium, Candida albicans and Saccharomyces cerevisiae,* со значениями МПК от 0,02 до 0,4 мМ и МФК от 0,07 до 0,52 мМ, что превосходит показатели препарата сравнения кетоконазола (значения МИК и МФК от 0,28 до 1,88 и от 0,38 до 2,82 мМ соответственно), бифоназола (значения МИК и МФК 0,32-0,64 и 0,64-0,81 мМ) и нистатина (значения МИК и МФК 0,55-0,65 мМ и 0,65-0,79 мМ).

Антибактериальная активность полученных систем была выше, с значениями МИК и МБК в диапазоне от 0,72 до 44,45 мкМ по сравнению с исходными компонентами: в 5,75 раза для дегидроабиетиновой кислоты и в 2 раза для хроменол-триазольного гибрида. Показано, что растворимость полученных комплексов увеличивается по сравнению с растворимостью соединений сравнения.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование β-циклодекстрина для получения комплексов включения биологически активных веществ представляется перспективным направлением, приводящим к улучшению физико-химических свойств и биодоступности биологически активных соединений. Выше изложенный материал опубликован [362-369].

6. 5. Выводы по Главе 6

1. Была исследована антимикобактериальная активность синтезираванных соединений против *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$.Наиболее активными оказались соединения **216k-r** и **216q**.
2. Впервые был получен комплекс включения 2-фенил-5-((2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метилтио)-1,3,4-оксадиазола с β-CD методом сорастирания.
3. Была установлена структура полученного комплекса с использованием физических методов, таких как ИК-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия и рентгеновская кристаллография.
4. Было показано, основными частями молекулы 2-фенил-5-((2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метилтио)-1,3,4-оксадиазола, образующие комплекс с β-CD являются бензольные кольца и диоксолановый цикл.
5. Для исследования биодоступности и токсичности самых активных соединений **216m** и **216q**, нами были получены бинарные системы с β-CD и гидроксипропил-β-циклодекстрином (HP-β-CD) и была исследована их токсичность. По результатам исследования их можно отнести к 5 классу токсичности.
6. Были разработаны новые методы получения комплексов β-циклодекстрина и дегидроабиетиновой кислоты с хроменол-триазольным гибридом **153k**.
7. Установленно что комплексы β-циклодекстрина и дегидроабиетиновой кислоты с хроменол-триазольным гибридом **153k** проявили хорошую противогрибковую и антибактериальную активность.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В работе сформулировано и реализовано новое направление исследований, базирующиеся на изучении ранее неизвестных реакций ароматических метилкетонов, проходящих при участии кислотных катализаторов, радикальных реакций, нуклеофильного присоединения, гетероциклизации и использования ионных жидкостей. Предложен и реализован методологически новый подход к синтезу гетероорганических соединений путем образования связей C-C, C-N, C-S. При разработке методов функционализации ароматических метилкетонов изучено влияние заместителей на ход реакций и свойства полученных веществ с целью более глубокого понимания взаимосвязи между их структурой - свойствами, и представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Проведена оценка альтернативных методов синтеза целевых соединений на основе ароматических метилкетонов с учетом выхода продукта, степени его чистоты и простоты проведения превращений. На основе полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов сделаны следующие выводы и рекомендации:

1. В результате детальных исследований показано, что наиболее удобным методом получения практически важного 2,4-дихлорацетофенона является катализируемой кислотами Льюиса однореакторная изомеризация смеси орто-, мета- и пара-дихлорбензолов с ацилированием по реакции Фриделя-Крафтса. Подробное описание метода присутствует а лабораторном регламенте на получение “Пропиконазола”утвержденного в Уфе в 1986 году.
2. Впервые исходя из доступных ароматических метилкетонов разработаны и оптимизированы методы получения арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и их четвертичных аммонийных солей. Показано влияние структуры соединений на выход конечных продуктов. [202]
3. Впервые получены соединения серии (Z)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов при конденсации соответствующих 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с замещенными ароматическими альдегидами. [245]
4. Впервые успешно осуществлен каталитический однореакторный синтез 2-арил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-олов, содержащие в своем составе фрагмент 1,2,4-триазола и 2*H*-хроменола. В ходе исследования установлено, что выход хроменолов зависит от положения и природы заместителей в салициловых альдегидах, в то время как заместители в ароматическом ядре исходных 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-

ил)этанонов не оказывают существенного влияния. Установлено, что 2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол, обладает широким спектром биоактивности против *Aspergillus fumigates, Aspergillus niger, Penicillium. Ochrochloron, Trichoderma viride*, и в 40 раз эффективнее препаратов кетоконазол и бифоназол. [283]

5. Впервые показано, что при взаимодействии гидразингидрата с 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолинонами происходит циклизация в спиросоединения с S-конфигурацией по атому С(3). [303].
6. На примере 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и 1-арил-2-(3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов успешно осуществлен синтез замещенных аминотиазолов содержащие 1,2,4-триазольный фрагмент. Ключевой стадией этих методик являются специфичные тандемные превращения с участием тиомочевины.
7. Она основе 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и 1-арил-2-(3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов оптимизирован способ получения серии замещенных 1,3,4-тиадиазолов содержащих фрагмент 1,2,4-триазола.
8. Впервые осуществлен синтез трициклического аналога алкалоида триптантрина – 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-он. Обнаружено положительное влияние присутствия триэтиламина на ход региоселективного алкилирования по SH группе 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-она с использованием электрофильных реагентов. [322]
9. Осуществлено систематическое исследование реакций циклизации производных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в зависимости от температуры, природы реагента и растворителя. Выявлены оптимальные условия синтеза аддуктов 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и их аминированных производных с α-бром и α,α'-дибромкетонами на основе ацетофенона.
10. Установлено, что в реакции гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента. Для реагентов с кето-и изотиоционатной группами в молекуле 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов выявлена селективность реакции взаимодействия с моноэтаноламином.
11. Разработан эффективный метод синтеза серии стабильных при хранении [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов.

Показано, что, будучи амбиентными 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолы могут вступать в различные реакции с электрофильными агентами, образуя соответственно S- или N(3)

– замещенные производные. В ходе расширения синтетического потенциала, разработан метод селективного алкилирования по SH-группе с выходом на биологически активные сульфиды. [345].

12. На основе 2,4-дихлорфенацилбромида разработан и осуществлен метод синтеза препарата изоконазола. Ключевой стадией этого подхода является многократное использование «ионных жидкостей», что указывает на технологичность процесса. На примере реакции нитрата изоконазола с солями меди впервые продемонстрирована возможность регулирования селективности получения моноядерного комплекса $[CuCl_2(L)_2]$, $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\times 2H_2O$ и одномерно-координированного полимера $[Cu(pht)(L)_2]_n$ и исследована их активность в отношении биосинтеза ферментов (*β*-глюкозидаза, ксиланаза и эндоглюканаза) и грибкового штамма *Aspergillus niger CNMN FD 10.* [203]
13. Разработаны методы получения комплексов производных ароматических метилкетонов с *β*-циклодекстрином, гидроксипропил-*β*-циклодекстрином, получены данные о высокой антимикробной активности при низком уровне токсичности исследованных материалов. [366]
14. Впервые установлено, что синтезированные соединения из группы производных ароматических метилкетонов с фрагментом 1,2,4-триазола являются эффективными противогрибковыми на штаммах грибов *Aspergillus fumigates, Aspergillus versicolor, Aspergillus ochraceus, Aspergillus niger, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, Penicillium. Ochrochloron, Penicillium cyclpoium var verucosum* и антимикробными на штаммах грибов *Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, Erwinia carotovora, Xantomonas campestris*. Проведено подробное изучение связи структуры соединений с проявляемой биологической активностью, выявлены ключевые структурные фрагменты, отвечающие за антимикотическую активность с МИК, варьирующимися от 0.02 мМ до 0.52 мМ и МФК от 0.03 мМ до 0.52 мМ, что лучше, чем у препаратов кетоконазол (значения МИК и МФК от 0.28 мМ до 1.88 мМ и от 0.38 мМ до 2.82 мМ соответственно) и бифоназол (значения МИК и МФК от 0.32 мМ до 0.64.
15. Установлена высокая противотуберкулезная активность производных ароматических метилкетонов связанных через C-S-C связь с гетероциклическим остовом. Эффективность подтверждена в сравнении с активностью широко известного препарата рифампицина.

Личный вклад. Основные результаты исследований, полученные в данной работе, их научный анализ, интерпретация, обобщения и выводы полностью принадлежат автору. Материалы по теме диссертации на соискание степени доктора хабилитат химических наук отражены в 70 научных публикациях, в том числе в одной монографии, одной главе в монографии, 15 статьях в журналах с импакт-фактором, 4 статьях в национальных журналах категории А, 40 тезисах докладов, представленных на республиканских и международных научных мероприятиях, а также в 9 патентах на изобретения. Автору также принадлежит соответствующая доля участия в коллективных научных публикациях в соответствии со списком авторов.

Новизна и научная оригинальность работы. В работе впервые разработан и реализован эффективный синтетический подход к получению новых гетероциклических и гибридных соединений на основе ароматических метилкетонов. Установлены закономерности взаимосвязи между молекулярной структурой синтезированных соединений, их физико-химическими характеристиками и проявляемой биологической активностью.

Впервые предложен оригинальный метод синтеза новых четвертичных аммонийных солей на основе производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, а также моно- и дизамещённых тиомочевин, содержащих фрагменты 5-арил-1,3,4-оксадиазольного цикла. Установлена способность указанных соединений образовывать супрамолекулярные комплексы включения с β-циклодекстрином, что приводит к повышению растворимости и биодоступности полученных соединений.

Предложен вероятный механизм протекания химических реакций, позволяющий объяснить их особенности и направленность образования целевых продуктов. Проведено исследование биологической активности синтезированных соединений, что позволило выявить перспективные структуры для дальнейших фармакологических исследований.

Решённая научная проблема. Заключается в разработке перспективных методов синтеза новых гетероорганических соединений и направленной структурной модификации с целью изучения их химических и биологических свойств.

Исходя из (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, получены новые четвертичные аммонийные соли, содержащие фрагмент 1,2,4-триазола, а также производные винил-

1,2,4-триазолов и 2*H*-хроменолов. Разработан метод синтеза аналога природного алкалоида триптантрина и его производных — 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-b]хиназолин-5-онов.

Исходя из замещённых бензойных кислот, получены производные 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов.

Теоретическая значимость работы. Полученные данные расширяют представления о реакционной способности ароматических метилкетонов. В работе представлены результаты оригинального подхода к их получению с последующим превращением в гетероорганические соединения через формирование новых связей C–C, C–N и C–S.

Разработан оригинальный однореакторный метод получения гибридных структур, содержащих фрагмент 2*H*-хромен-2-ола. Также разработаны методы хемо- и регио-селективного синтеза широкой серии органических соединений, содержащих тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол, обладающих специфической структурой и высокой антимикробной активностью.

Прикладная значимость работы. Разработана технологичная схема получения 2,4-дихлорацетофенона ключевого компонента для производства препаратов кетоконазол, пропиконазол и ряда новых гибридных молекул на основе ароматических метилкетонов.

Высокая практическая значимость исследования подтверждается обнаружением веществ с антитуберкулёзной и антимикробной активностью, превышающей активность известных препаратов, таких как бифоназол, рифампицин, кетоконазол и пропиконазол. Среди полученных гибридных молекул, а также комплексов с β-циклодекстрином, выявлены соединения с низкой токсичностью и высокой биодоступностью, представляющие практический интерес для внедрения в терапию различных заболеваний.

Внедрение научных результатов. Результаты биологических исследований новых производных ароматических метилкетонов защищены патентами на изобретения Республики Молдова. Они представляют интерес для углублённых фармакологических исследований и открывают перспективы разработки новых лекарственных препаратов.

Исходя из общих выводов, можно сформулировать следующие рекомендации:

1. Разработанные в результате диссертационного исследования методы позволяют осуществлять синтез большого числа новых гетероорганических веществ, многие из которых представляют интерес для изучения их фармакологической активности. Высокая практическая значимость этого исследования подтверждается обнаружением веществ с высокими противотуберкулезной, антимикробной активностями, разработкой запатентованных методов их синтеза 9 бреветов на изобретения и рекомендованных для проведения испытаний *in vivo* с целью оценки потенциала в качестве соединений лидеров для разработки новых лекарственных средств.
2. Основываясь на результатах исследований, демонстрирующих низкую токсичность и высокую противотуберкулезную активность 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазол[2,3-b]хиназолин-5-она, рекомендуется разработать и продтвердить эффективные методики для определения данного соединения в плазме и крови животных. Это необходимо для последующего проведения клинических испытаний с целью дальнейшей оценки его эффективности и безопасности в качестве потенциального лекарственного препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ERIAN, A. W., SHERIF, S. M., GABER, H. M. The chemistry of *α*-haloketones and their utility in heterocyclic synthesis. In: *Molecules*. 2003, nr. 8, pp. 793-865. ISSN 1420-3049.
2. ALJAAR, N., MALAKAR, C. C., CONRAD, J., BEIFUSS, U. Base-promoted domino reaction of 5-substituted 2-nitrosophenols with bromomethyl aryl ketones: a transition metal-free approach to 2-aroyl benzoxazoles. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2015, nr. 80(21), pp. 10829–10837. ISSN 0022-3263.
3. SAIKIA, I., BORAH, A. J., PHUKAN, P. Use of bromine and bromo-organic compounds in organic synthesis. In: *Chemical Reviews*. 2016, nr. 116, pp. 6837−7042. ISSN 0009-2665.
4. PAUL, S., GUPTA, V., LOUPY, A. Microwave-induced selective synthesis of *α*-bromo- and *α,α*-dibromoalkanones using dioxane-dibromide and silicagel under solvent-free conditions. In: *Tetrahedron Letters*. 2003, nr. 44(3), pp. 439-442. ISSN 0040-4039.
5. Общая органическая химия. Москва, Химия. 1982, Т 2., с. 820.
6. ЧЕХУТА, В.Г., КУЧЕРОВА, Л.А. *ω*-Бромацетофенон. Методы получения химических реактивов и препаратов. 1970, Выпуск 22, с. 40.
7. Синтезы органических препаратов. 1949, Сб.1, с. 138.
8. KING, L. C., OSTRUM, G. K. Selective bromination with copper(II) bromide. In: *Journal of Organic Chemistry*. 1964, nr. 29, 12, pp. 3459-3461. ISSN 0022-3263.
9. ЗАВЬЯЛОВ, С.И., ЕЖОВА, Г.И., СИТКАРЕВА, И.В., ДОРОФЕЕВА, О.В., ЗАВОЗИН, А.Г., РУМЯНЦЕВА, Е.Е. Br_2-$CO(NH_2)_2$-AcOH – система для высокоселективного *α*-ионобромирования кетонов. В: *Известия Академии наук СССР. Серия химическая.* 1989, № 10, с. 2392. ISSN 1026-3500.
10. РОДЫГИН, М.Ю., МИХАЙЛОВ, В.А., САВЕЛОВА, В.А. Селективное монобромирование кетонов дибромброматом бис(диметилацетамид)-водорода. *Журнал органической химии*. 1994, Т 30, Вып. 6, с. 827-832. ISSN 0514-7492.
11. ARRIETA, A., JANBOA, I., PALOMO, C. Reagents and synthetic methods. 38. 4-(Dimethylamino)pyridinium bromide perbromide as a new brominating agent for organic compounds. In: *Synthetic Communications*. 1984, nr. 14(10), pp. 939-945. ISSN 0039-7911.
12. FORLANI, L. 2,4-Diamino-1,3-thiazole hydrotribromide a new brominating agent. In: *Synthesis*. 1980, nr. 6, pp. 487-489. ISSN 0039-7881.
13. MAGEN, S., OREN, J., FUCHS, B. Novel bromination reagents. Hexabromocyclo-pentadiene: bromination of activated saturated sites. In: *Tetrahedron Letters*. 1984, nr. 25(31), pp. 3369-3372. ISSN 0040-4039.

14. BLOCH, R. 5,5-Dibromo-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxane a new brominating agent for saturated and *α,β*-unsaturated carbonyl compounds. In: *Synthesis*. 1978, nr. 2, pp. 140-142. ISSN 0039-7881.
15. SEKIYA, M., ITO, K., SUZUKI, K. 2-Bromo-2-cyano-*N,N*-dimethylacetamide as a new brominating agent. In: *Tetrahedron*. 1975, nr. 11(3), pp. 231-233. ISSN 0040-4020.
16. SANCHES, E. I., FUMAROLA, M. J. *N*-Bromosaccharin: benzylic and *α*-carbonylic bromination. In: *Journal of Organic Chemistry.* 1982, nr. 47(8), pp. 1588-1590. ISSN 0022-3263.
17. SKET, B., ZUPAN, M. *α*-Bromination of ketones with the bromine complex of poly(styrene-4-vinylpyridine). In: *Synthetic Communications.* 1989, nr. 19(13-14), pp. 2481-2487. ISSN 0039-7911.
18. ADHIKARI, M. V., SAMANT, S. D. Sonochemical bromination of acetophenones using *p*-toluenesulfonic acid – *N*-bromosuccinimide. In: *Ultrasonics Sonochemistry.* 2002, nr. 9, pp. 107-111. ISSN 1350-4177.
19. CALO, V., LOPEZ, L., VALENTINO, D. S. Direct regiospecific synthesis of bromoketones from epoxides. In: *Synthesis.* 1978, nr. 2, pp. 139-140. ISSN 0039-7881.
20. MACHARLA, A. K., NAPPUNNI, R. C., MARRI, M. R., PERAKA, S., NAMA, N. Oxidative bromination of ketones using ammonium bromide and oxone. In: *Tetrahedron Letters.* 2012, nr. 53, pp. 191–195. ISSN 0040-4039.
21. PATIL, R. D., JOSHI, G., ADIMURTHY, S. HBr-H_2O_2: A facile protocol for regioselective synthesis of bromohydrins and *α*-bromoketones and oxidation of benzylic/secondary alcohols to carbonyl compounds under mild aqueous conditions. In: *Industrial & Engineering Chemistry Research.* 2010, nr. 49, pp. 8100–8105. ISSN 0888-5885.
22. XIE, L., WU, Y., YI, W., ZHU, L., XIANG, J., HE, W. Gold-catalyzed hydration of haloalkynes to *α*-halomethyl ketones. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2013, nr. 78, pp. 9190−9195. ISSN 0022-3263.
23. ЗАВЬЯЛОВ, С.И., КРАВЧЕНКО, Н.Е., ЕЖОВА, Г.И., СИТКАРЕВА, И.В., ДОРОФЕЕВА, О.В., ЗАВОЗИН, А.Г., КУЛИКОВА, Л.Б., РУМЯНЦЕВА, Е.Е. *Химико-фармацевтический журнал*. 1992, № 5, с. 76-79. ISSN 0023-1134.
24. МОИСЕЕВ, И.К., ЗЕМЦОВА, М.Н., МАКАРОВА, Н.В. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе *α*-галогенкетонов. *Химия гетероциклических соединений.* 1994, № 7, с. 867-885. ISSN 0132-6244.

25. HE, H., et al. Synthesis, antitumor activity and mechanism of action of novel 1,3-thiazole derivatives containing hydrazide–hydrazone and carboxamide moiety. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2016, nr. 26(14), pp. 3263-3270. ISSN 0960-894X.
26. HELAL, M. H. M., et al. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2013, nr. 65, pp. 517-526. ISSN 0223-5234.
27. REDDY, G. M., et al. Synthesis, antimicrobial activity and advances in structure-activity relationships (SARs) of novel tri-substituted thiazole derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2016, nr. 123, pp. 508-513. ISSN 0223-5234.
28. ANDREANI, A., et al. Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles. In: *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2013, nr. 68, pp. 412-421. ISSN 0223-5234.
29. SONG, J. U., et al. Design and synthesis of novel 2-(indol-5-yl)thiazole derivatives as xanthine oxidase inhibitors. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015, nr. 25, pp. 1254-1258. ISSN 0960-894X.
30. KURT, B. Z., et al. Potential of aryl–urea–benzofuranylthiazoles hybrids as multitasking agents in Alzheimer's disease. In: *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, nr. 102, pp. 80-92. ISSN 0223-5234.
31. ИВАНОВСКИЙ, В.И. Химия гетероциклических соединений. Москва, Высшая школа. 1978, с. 191.
32. MA, Y., LIU, H., CHEN, L., CUI, X., ZHU, J., DENG, J. Asymmetric transfer hydrogenation of prochiral ketones in aqueous media with new water-soluble chiral vicinal diamine as ligand. In: *Organic Letters*. 2003, nr. 5(12), pp. 2103-2106. ISSN 1523-7060.
33. HAMADA, T., TORII, T., IZAWA, K., NOYORI, R., IKARIYA, T. Practical synthesis of optically active styrene oxides via reductive transformation of 2-chloroacetophenones with chiral rhodium catalysts. In: *Organic Letters*. 2002, nr. 4(24), pp. 4373-4376. ISSN 1523-7060.
34. R., J. Facile Access to N-Triazolyl α-Amino Acids from α-Bromo Ketones and α-Amino Acids. In: *Tetrahedron*. 2000, nr. 56, pp. 3161-3165. ISSN 0040-4020.
35. KAZZOULI, S. E., BERTEINA-RABOIN, S., MOUADDIB, A., GUILLAUMENT, G. Solid Support synthesis of 2,4-disabstituted triazoles and aminothiazoles. In: *Teterahedron Letters*. 2002, nr. 43, pp. 3193-3196. ISSN 0040-4039.
36. KODOMORI, M., AOYAMA, T., SUZUKI, Y. One-pot synthesis of 2-aminothiazoles using supported reagents. In: *Tetrahedron Letters*. 2002, nr. 43, pp. 1717-1720. ISSN 0040-4039.

37. LIU, H., LI, Z., ANTHONSEN, T. Synthesis and fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-aril-thiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. In: *Molecules*. 2000, nr. 5, pp. 1055-1061. ISSN 1420-3049.
38. COLLINI, M. D., MILLER, C. P. A highly efficient, one-pot synthesis of benzo[b]fluoren-10-ones. In: *Tetrahedron letters*. 2001, nr. 42, pp. 8429-8431. ISSN 0040-4039.
39. KAUTHALE, S., et al. Synthesis, antioxidant, antifungal, molecular docking and ADMET studies of some thiazolyl hydrazones. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, nr. 27, pp. 3891–3896. ISSN 0960-894X.
40. YOKOSHIMA, S., et al. Asymmetric synthesis of 2-arylpiperazines. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2014, nr. 24(24), pp. 5749-5751. ISSN 0960-894X.
41. TURAN-ZITOUNI, G., et al. Synthesis and biological evaluation of some thiazole derivatives as new cholinesterase inhibitors. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013, nr. 28(3), pp. 509–514. ISSN 1475-6366.
42. WAN, Y., WANG, X., LIU, N. The reactivity of phenancyl bromide under β-cyclodextrin as supramolecular catalyst: a computational survey. In: *Journal of Molecular Modeling.* 2015, nr. 21(5):131. ISSN 1610-2940.
43. DHAR, D. N. The chemistry of chalcones and related compounds. – New York, Chichester, Brisbane, Toronto: A Wiley–Interscience Publication, 1981. – 285 p.
44. NI, L., MENG, C. Q., SIKORSKI, J. A. Recent advances in therapeutic chalcones. In: *Journal of Molecular Modeling.* z*Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2004, nr. 14., pp. 1669–1691. ISSN 1354-3776.
45. XIAOBO, L., XIAOJIE, L., XIONG, Y. Synthesis of chalcone derivatives. In: *Advances in Computer Science Research.* 2016, nr. 59, pp. 618–620. ISSN 2352-538X.
46. JAYAPAL, M. R., SREEDHAR, N. Y. Synthesis and characterization of 4–hydroxychalcones by aldol condensation using $SOCl_2$/EtOH. In: *International Journal of Current Pharmaceutical Research.* 2010, nr. 2(4), pp. 60–62. ISSN 0975-7066.
47. BUKHARI, S. N. A., JASAMAI, M., JANTAN, I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2012, nr. 12, pp. 1394–1403. ISSN 1389-5575.
48. MAHAPATRA, D. K., BHARTI, S. K., ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti–infective agents: Structural and molecular target perspectives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, nr. 101, pp. 496–524. ISSN 0223-5234.

49. IFTIKHAR, S., et al. Synthesis and evaluation of modified chalcone based p.53 stabilizing agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2017, nr. 27, pp. 4101–4106. ISSN 0960-894X.
50. YADAV, G. D., YADAV, A. R. Novelty of Claisen–Schmidt condensation of biomass–derived furfural with acetophenone over solid super base catalyst. In: *RSC Advances*. 2014, nr. 4(109), pp. 63772–63778. ISSN 2046-2069.
51. ANJANEYULU, A. S. R., Sudha R. G., Mallavadhani U. V., Murthy Y. L. N., Synthesis of some new deoxybenzoins by modified Nencki's reaction and their cyclization to isoflavones. In: *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry.* 1994, nr. 33, pp. 847–850. ISSN 0971-1627.
52. SINISTERRA, J. V., Garcia–Raso A., An improved procedure for the Claisen–Schmidt reaction. In: *Synthesis*. 1984, pp. 502–504. ISSN 0039-7881.
53. KHAN, K., Siddiqui Z. N., Piperidine-functionalized silica: an efficient and environmentally benign catalyst for Claisen–Schmidt condensation. In: *Applied Organometallic Chemistry.* 2014, nr. 28, pp. 789–796. ISSN 0268-2605.
54. VENKATESAN, P., Sumathi S., Piperidine mediated synthesis of n–heterocyclic chalcones and their antibacterial activity. In: *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 2010, nr. 47, pp. 81–84. ISSN 0022-152X.
55. PATIL, C. B., Mahajan S. K., Katti S. A., Chalcone: a versatile molecule. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2009, nr. 1(3), pp. 11–22. ISSN 0975-1459.
56. ЛИВАНЦОВ, М. В., Защитные группы в органическом синтезе. *Соросовский образовательный журнал.*, 2001, Т. 7, №5.
57. KUMAR, D., SURESH, SANDHU J. S., An efficient green protocol for the synthesis of chalcones by a Claisen–Schmidt reaction using bismuth (III) chloride as a catalyst under solvent–free condition. In: *Green Chemistry Letters and Reviews.* 2010, nr. 3(4), pp. 283–286. ISSN 1751-7192.
58. ZEBA, N. SIDDIQUI, T. N. MOHAMMED MUSTHAFA., An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn(L–proline)2 catalyst in water. In:*Tetrahedron Letters.* 2011, nr. 52, pp. 4008–4013. ISSN 0040-4039.
59. RAFIEE, E., RAHIMI F., Synthesis of biologically active chalcon analogues via Claisen–Schmidt condensation in solvent–free conditions: supported mixed addenda heteropoly acid as a heterogeneous catalyst. In: *Journal of the Chilean Chemical Society.* 2013, nr. 58(3), pp. 1926–1929. ISSN 0717-9707 on-line.

60. KRISHNAKUMAR, B., Velmurugan R., Swaminathan M., TiO_2–SO42− as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation. In: *Catalysis Communications.* 2011, nr. 12(5), pp. 375–379. ISSN 1566-7367.
61. SARAVANAMURUGAN, S., Palanichamy M., Arabindoo B., Murugesan V., Liquid phase reaction of 2'–hydroxyacetophenone and benzaldehyde over ZSM–5 catalysts. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 2004, nr. 218, pp. 101–106. ISSN 1381-1169.
62. PEROZO–RONDO´N, E., et al., Sonocatalysis in solvent free conditions: An efficient eco–friendly methodology to prepare chalcones using a new type of amino grafted zeolites. In: *Catalysis Today.* 2006, nr. 114, pp. 183–187. ISSN 0920-5861.
63. BAI, P., Wu P., et al., Synthesis and catalytic properties of ZSM–5 zeolite with hierarchical pores prepared in the presence of n–hexyltrimethylammonium bromide. In: *Journal of Materials Chemistry.* 2015, nr. 3, pp. 18586–18597. ISSN 0959-9428.
64. SAZEGAR, M. R., et al., Catalyzed Claisen–Schmidt reaction by protonated aluminate mesoporous silica nanomaterial focused on the (*E*)–chalcone synthesis as a biologically active compound. In: *RSC Advances.* 2016, nr. 6, pp. 11023–11031. ISSN 2046-2069.
65. ROCCHI, D., González J. F., Menéndez J. C., Montmorillonite clay–promoted, solvent–free cross–aldol condensations under focused microwave irradiation. In: *Molecules.* 2014, nr. 19, p. 7317–7326. ISSN 1420-3049.
66. GAYDHANKAR, T. R., Kotbagi T. V., Nikalje M. D., Waghmare K. J., Synthesis, characterization and catalytic activity of molybdenum oxide supported zirconia catalysts for solvent–free synthesis of shalcones. In: *Current Catalysis.* 2014, nr. 3, pp. 296–309. ISSN 2211-5447.
67. JAYAPAL, M. R., PRASAD K. S., SREEDHAR N. Y., Synthesis and characterization of 2, 5–dihydroxysubstituted chalcones using $SOCl_2$/EtOH. In: *International Journal of Current Pharmaceutical Research.* 2010, nr. 1(4), pp. 361–366. ISSN 0975-1491.
68. PETROU, O., IVANOVA Y., GEROVA M., $SOCl_2$/EtOH. Catalytic system for synthesis of chalcones. In: *Catalysis Communications.* 2008, nr. 9, pp. 315–316. ISSN 1566-7367.
69. JUNG, J–C., LEE Y., MIN D., JUNG M., OH S., Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities. In: *Molecules.* 2017, nr. 22, p. 1872. ISSN 1420-3049.
70. NARENDER, T., REDDY K. P., A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride–etherate. In: *Tetrahedron Letters.* 2007, nr. 48, pp. 3177–3180. ISSN 0040-4039.

71. COMISAR, C. M., SAVAGE P. E., Kinetics of crossed aldol condensations in high–temperature water. In: *Green Chemistry*. 2004, nr. 6, pp. 227–231. ISSN 1463-9262.
72. YAVOR, N. MITREV, ALEKSANDER Y. MEHANDZHIYSKI, DANIELA I. BATOVSKA, ANDREAS LIESE, and BORIS GALUNSKY., Original enzyme-catalyzed synthesis of chalcones: Utilization of hydrolase promiscuity. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2016, nr. 81(11), pp. 1231–1237. ISSN 0352-5139.
73. CHEBANOV, V. A., DESENKO, S. M., Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity (Review). In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012, nr. 48(4), pp. 566–583. ISSN 0009-3122.
74. DAVID G. POWERS, DAVID S. CASEBIER, DEMOSTHENES FOKAS, WILLIAM J. RYAN, JONAH R. TROTH, and DAVID L. COFFEN., Automated Parallel Synthesis of Chalcone-Based Screening Libraries. In: *Tetrahedron*. 1998, nr. 54, pp. 4085-4096. ISSN 0040-4020.
75. KACHROO, MONICA, PANDA, RAKESH, YADAVENDRA YADAV., Synthesis and biological activities of some new pyrimidine derivatives from chalcones. In: *Der Pharma Chemica*. 2014, nr. 6(2), pp. 352–359. ISSN 0975-413X.
76. SAHOO, B. M., RAJESWARI M., JNYANARANJAN P., BINAYANI S., Green Expedient Synthesis of Pyrimidine Derivatives via Chalcones and Evaluation of their Anthelmintic Activity. In: *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2017, nr. 51(4S), pp. S700–S706. ISSN 0019-5464.
77. VENKATESH, T., BODKE Y. D., JOY M. N., DHANANJAYA B. L., VENKATARAMANC S., Synthesis of Some Benzofuran Derivatives Containing Pyrimidine Moiety as Potent Antimicrobial Agents. In: *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2018, nr. 17(1), pp. 75–86. ISSN 1735-0328.
78. ASWIN, K., MANSOOR S. S., LOGAIYA K., SUDHAN S. P. N., Triphenylphosphine: An efficient catalyst for the synthesis of 4,6–diphenyl– 3,4–dihydropyrimidine–2(1*H*)–thione under thermal conditions. In: *Journal of King Saud University – Science*. 2014, nr. 26(12), pp. 141–148. ISSN 1018-3647.
79. JAYASEELAN, D., GANAPATHI M., GUHANATHAN S., Microwave–assisted synthesis of 4,6–diphenyl substituted thiazine derivatives and its characterization. In: *Organic Chemistry: An Indian Journal*. 2015, nr. 11(8), pp. 305–311. ISSN 0974-7516.
80. HUANG, H., CAI J., TANG L., WANG Z., LI F., DENG G–J., Metal–free assembly of polysubstituted pyridines from oximes and acroleins. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2016, nr. 81, pp. 1499–1505. ISSN 0022-3263.

81. SONG, Z., HUANG X., YI W., ZHANG W., Onepot reactions for modular synthesis of polysubstituted and fused pyridines. In: *Organic Letters*. 2016, nr. 18, pp. 5640–5643. ISSN 1523-7060.
82. DE SOUZA, A. A. N., XAVIER V. F., COELHO G. S., JUNIOR P. A. S., ROMANHA A. J., MURTA S. M. F., CARNEIRO C. M., TAYLOR J. G., Synthesis of 3,5 diarylisoxazole derivatives and evaluation of in vitro trypanocidal activity. In: *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2018, nr. 29(2), pp. 269–277. ISSN 0103-5053.
83. KALIRAJAN, R., RAFICK M. H. M., SANKAR S., GOWRAMMA B., Green synthesis of some novel chalcone and isoxazole substituted 9–anilino acridine derivatives and evaluation of their biological and larvicidal activities. In: *Indian Journal of Chemistry*. 2018, nr. 57B, pp. 583–590. ISSN 0019-5103.
84. WANG, Y., JIANG C–M., LI H–L., HE F–S., LUO X., DENG W–P., Regioselective iodine-catalyzed construction of polysubstituted pyrroles from allenes and enamines. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2016, nr. 81, pp. 8653–8658. ISSN 0022-3263.
85. DING, Y., ZHANG T., CHEN Q–Y., ZHU C., Visible–light photocatalytic aerobic annulation for the green synthesis of pyrazoles. In: *Organic Letters*. 2016, nr. 18, pp. 4206–4209. ISSN 1523-7060.
86. GUCHHAIT, S. K., HURA N., SHAH A. P., Synthesis of polysubstituted 2–aminoimidazoles via alkene–diamination of guanidine with conjugated *α*–bromoalkenones. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2017, nr. 82, pp. 2745–2752. ISSN 0022-3263.
87. ZHU, Y., LI C., ZHANG J., SHE M., SUN W., WAN K., WANG Y., YIN B., LIU P., LI J., A facile $FeCl_3/I_2$–catalyzed aerobic oxidative coupling reaction: Synthesis of tetrasubstituted imidazoles from amidines and chalcone. In: *Organic Letters*. 2015, nr. 17, pp. 3872–3875. ISSN 1523-7060.
88. YANG, L., WU Y., YANG Y., WEN C., WAN J. P., Catalyst–free synthesis of 4–acyl–*NH*–1,2,3–triazoles by water–mediated cycloaddition reactions of enaminones and tosyl azide. In: *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2018, nr. 14, pp. 2348–2353. ISSN 2195-951X.
89. WAN J–P., CAO S., LIU Y. Base–promoted synthesis of N–substituted 1,2,3–Triazoles via enaminone–azide cycloaddition involving regitz diazo transfer. In: *Organic Letters*. 2016, nr. 18, pp. 6034–6037. ISSN: 1523-7060.
90. SINGH N., PANDEY S. K., TRIPATHI R. P. Regioselective [3+2] cycloaddition of chalcones with a sugar azide: easy access to 1–(5–deoxy–D–xylofuranos–5–yl)–4,5–disubstituted–1*H*–1,2,3–triazoles. In: *Carbohydrate Research*. 2010, nr. 345, pp. 1641–1648. ISSN: 0008-6215.

91. ABD EL–SATTAR N. E. A., BADAWY E. H. K., ABDEL–MOTTALE M. S. A. Synthesis of some pyrimidine, pyrazole, and pyridine derivatives and their reactivity descriptors. In: *Journal of Chemistry*. 2018, nr. 11, pp. 1–11. ISSN: 2090-9063.
92. SHAIKH S., BASEER, M. A. Synthesis and antimicrobial activities of some new 2,3–dihydro–1,5–benzodiazepine derivatives. In: *International Journal of Pharmaceutical Sciences Research*. 2013, nr. 4(7), pp. 2717–2720. ISSN: 0975-8232.
93. EL–GAML K. M. Application of chalcone in synthesis of new heterocycles containing 1,5–benzodiazepine derivatives. In: *American Journal of Organic Chemistry*. 2014, nr. 4(1), pp. 14–19. ISSN: 2163-1271.
94. EL–BORDINY H. S., EL–MILIGY M. M., KASSAB S. E., DAABEES H., MOHAMED ALI W. A., ABDELHAMID MOHAMED EL–HAWASH S. Design, synthesis, biological evaluation and docking studies of new 3–(4,5–dihydro–1*H*–pyrazol/isoxazol–5–yl)–2–phenyl–1*H*–indole derivatives as potent antioxidants and 15–lipoxygenase inhibitors. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, nr. 145, pp. 594–605. ISSN: 0223-5234.
95. FAZAELI R., ALIYAN H., BORBAR M., MOHAMMADI E. $H_3PW_{12}O_{40}$. Highly efficient catalysts for the synthesis of novel 1,3,5–triaryl–2–pyrazoline derivatives. In: *Open Catalysis Journal*. 2010, nr. 3, pp. 79–82. ISSN: 1876-214X.
96. SID A., LAMARAA K., MOKHTARIA M., ZIANIA N., MOSSETB P. Synthesis and characterization of 1– formyl–3–phenyl–5–aryl–2–pyrazolines. In: *European Journal of Chemistry*. 2011, nr. 2(3), pp. 311–313. ISSN: 2153-2249.
97. TANWER N., KAUR R., RANA D., SINGH R., SINGH K. Synthesis and characterization of pyrazoline derivatives. In: *Journal of Integrated Science and Technology*. 2015, nr. 3(2), pp. 39–41. ISSN: 1552-3953.
98. SHARMA S., KAUR S., BANSAL T., GABA J. Review on synthesis of bioactive pyrazoline derivatives. In: *Chemical Science Transactions*. 2014, nr. 3(3), pp. 861–875. ISSN: 2278-3458.
99. ALBERT LÉVAI AND JÓZSEF JEKŐB. Synthesis of carboxylic acid derivatives of 2-pyrazolines. In: *Heterocyclic Chemistry*. 1998, nr. 35, pp. 13-16. ISSN: 0163-1555.
100. KENDER, M. M., BASEER, M. A. Synthesis and evaluation of some new pyrazoline derivatives as antimicrobial agents. In: *Oriental Journal of Chemistry*. 2013, nr. 29(1), pp. 253–256. ISSN: 0970-020X.
101. LIN, Z–P., LI, J–T. A convenient and efficient protocol for the synthesis of 1,3,5–triaryl–2–pyrazolines in acetic acid under ultrasound irradiation. In: *European Journal of Chemistry*. 2012, nr. 9(1), pp. 267–271. ISSN: 2153-2249.

102.AZARIFAR, D., MALEKI, B. Silica–supported synthesis of some 1,3,5–trisubstituted 2–pyrazolines under solvent–free and microwave irradiation conditions. In: *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2005, nr. 42, pp. 157–159. ISSN: 0022-152X.

103.DHANMANE, S, SHINGARE, M. A Novel and green routefor synthesis of pyrazoline derivatives in an aqueous media by using ionic liquid at reflux condition. In: *International Journal of Scientific Research*. 2015, nr. 4(3), pp.31-33. ISSN: 2277-8179.

104.ZANGADE, S. B., MOKLE, S. S., SHINDE, A. T., VIBHUTE, Y. B. An atom efficient, green synthesis of 2–pyrazoline derivatives under solvent–free conditions using grinding technique. In: *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2013, nr. 6(2), pp. 123–127. ISSN: 1751-7192.

105.GARCÍA–MEDIAVILLA, V., CRESPO, I., COLLADO, P. S., ESTELLER, A., SÁNCHEZ–CAMPOS, S., TUÑÓN, M. J., GONZÁLEZ–GALLEGObJ. The anti–inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase–2 and reactive C–protein, and down– regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. In: *European Journal of Pharmacology*. 2007, nr. 557, pp. 221–229. ISSN: 0014-2999.

106.ZARAGOZÁ, C., VILLAESCUSA, L. MONSERRAT J., ZARAGOZÁ F., ÁLVAREZ–MON M. Potential therapeutic anti–inflammatory and immunomodulatory effects of dihydroflavones, flavones, and flavonols. In: *Molecules*. 2020, nr. 25, p. 1017. ISSN: 1420-3049.

107.CUSHNIE, T. P. T., LAMB, A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. In: *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005, nr. 26, pp. 343–356. ISSN: 0924-8579.

108.KAWAI, M., HIRANO, T., HIGA, S., ARIMITSU, J., MARUTA, M., KUWAHARA, Y., OHKAWARA, T., HAGIHARA, K., YAMADORI, T., SHIMA, Y., OGATA, A., KAWASE, I., TANAKA, T. Flavonoids and related compounds as anti–allergic substance, In: *Allergology International*. 2007, nr. 56, pp. 113–123. ISSN: 1323-8930.

109.YU, H., LI, Y., FENG, Z., JIANG, H., ZHAO, Y., LUO, Y., HUANG, W., LI, Z. Synthesis, crystal structure and antitumour activity evaluation of 1*H*–thieno[2,3–c]chromen–4(2*H*)–one derivatives. In: *Journal of Chemical Research*. 2017, nr. 41(1), pp. 36–41. ISSN: 1747-5198.

110.MCCARTY, M. F., ASSANGA, S. I., LUJAN, L. L. Flavones and flavonols may have clinical potential as ck2 inhibitors in cancer therapy. In: *Medical Hypotheses*. 2020, nr. 141, p. 109723. ISSN: 0306-9877.

111.SANTOS, C. M. M., SILVA, A. M. S. The antioxidant activity of prenylflavonoids. In: *Molecules*. 2020. nr. 25(3), p. 696. ISSN: 1420-3049.

112.SHARMA, C. S., VERMA, T., SINGH, H. P., KUMAR, N. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some flavanone incorporated semicarbazides. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2014, nr. 23, pp. 4814–4824. ISSN: 1054-2523.

113.KULKARNI, P., KONDHARE, D., VARALA, R., ZUBAIDHA, P. Cyclization of 2′–hydroxychalcones to flavones using ammonium iodide as an iodine source: An eco–friendly approach. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2013, nr. 78(7), pp. 909–916. ISSN: 0352-5139.

114.ЛИВАНЦОВ, М.В. Защитные группы в органическом синтезе. *Соросовский Образовательный Журнал*. 2001, Т. 5, № 7, с. 51-57.

115.МАРЧ, Д. Органическая химия. Москва, Мир. 1987, Т. 3, с. 332.

116.. Общая органическая химия. Москва, Химия. 1982, Т. 2, с. 136.

117.KAWABATA, T., MIZUGAKI, T., EBITANI, K., KANEDA, K. Highly efficient heterogeneous acetalization of carbonyl compounds catalyzed by a titanium cation-exchanged montmorillonite. In: *Tetrahedron Letters*. 2001, nr. 42(47), pp. 8329-8332. ISSN: 0040-4039.

118.BALLINI, R., BOSICA, G., FRULLANTI, B., MAGGI, R., SARTORI, G., SCHROER, F. 1,3-Dioxolanes from carbonyl compounds over zeolite HSZ-360 as a reusable, heterogeneous catalyst. In: *Tetrahedron Letters*. 1998, nr. 39(12), pp. 1615-1618. ISSN: 0040-4039.

119.PONDE, D., BORATE, H. B., SUDALAI, A., RAVINDRANATHAN, T., DESHPANDE, V. H. Natural kaolinitic clay: A remarkable reusable solid catalyst for the selective functional protection of aldehydes and ketones. In: *Tetrahedron Letters*. 1996, nr. 37(26), pp. 4605-4608. ISSN: 0040-4039.

120.JI, S.-J., WU, L. Acetalization of carbonyl compounds catalyzed by polymer-bound metal complexes. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2001, nr. 202(1-2), pp. 41-46. ISSN: 1381-1169.

121.CAPUTO R., FERRETI C., PALUMBO G. A new ready, high-yielding, general procedure for acetalization of carbonyl compounds. In: *Synthesis.* 1987, nr. 4, pp. 386-389. ISSN: 0039-7881.

122.BARTON D.H.R., DAWES C.C., MAGUAS P.D. A new acetalisation reagent: ethyleneorthocarbonate. In: *Chemical Communications.* 1975, nr. 11, pp. 432-433. ISSN: 1359-7345.

123.CHAN T.H., BROOK M.A., CHALY T. A simple procedure for the acetalization of carbonyl compounds. In: *Synthesis.* 1983, nr. 3, pp. 203-205. ISSN: 0039-7881.

124.Гетероциклические соединения. Под ред. Р. Эльдерфилда. Иностранная литература, Москва. 1954. Т 5, с. 8.

125.LUKACS G., PORCS-MAKKAY M., SIMIG G. Lithiation of 2-(chloroaryl)-2-methyl-1,3-dioxolanes and application in synthesis of new ortho-functionalized acetophenone derivatives. In: *Tetrahedron Letters.* 2003, nr. 44(15), pp. 3211-3214. ISSN**:** 0040-4039.

126.TALISMANOV V. S., POPKOV S. V. Synthesis and fungicidal activities of 1-[(2,2-diaryl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1*H*-azoles. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* 2007, nr. 56(5), pp. 975—979. ISSN: 1066-5285.

127.HEERES J., CUTSEM J.V. Antimycotic imidazoles. 5.1 Synthesis and antimycotic properties of 1-[[2-aryl-4-(arylalkyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1*H*-imidazoles. In: *Journal of Medicinal Chemistry.* 1981, nr. 24, p. 1360-1364. ISSN: 0022-2623.

128.OHA K., YAMADA K., ASAMI T., YOSHIZAWA Y. Synthesis of novel brassinosteroid biosynthesis inhibitors based on the ketoconazole scaffold. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2012, nr. 22, pp. 1625–1628. ISSN: 0960-894X.

129.YAMADA K., YOSHIZAWA Y., OH K. Synthesis of 2RS,4RS-1-[2-phenyl-4-[2-(2-trifluromethoxyphenoxy)-ethyl]-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1*H*-1,2,4-triazole derivatives as potent inhibitors of brassinosteroid biosynthesis. In: *Molecules.* 2012, nr. 17, pp. 4460-4473. ISSN: 1420-3049.

130.TALISMANOV V. S., POPKOV S. V., ZYKOVA S. S., KARMANOVA O. G. Design, synthesis and antibacterial activity of substituted 1-[(2-aryl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1*H*-azoles. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2018, nr. 10(2), pp. 328-332. ISSN 0975-1459.

131.VISWESWARIAH S., PRAKASH G., BHUSHAN V., CHANDRASEKARAN S. One pot *α*-Bromoacetalization of carbonyl compounds. In: *Synthesis.* 1982, nr. 4, p. 309-310. ISSN: 0039-7881.

132.ВЕРШИНИН С.С., МАКАЕВА Р.М., ЗОРИНА Л.М., ЗОРИН В.В., РАХМАНКУЛОВ Д.Н. Бромирование 1,3-диоксоланов молекулярным бромом. *Журнал Общей Химии.* 1996, Т 66, Вып. 7, с. 1177-1179. ISSN: 0044-460X.

133.GAUDRY M., MARQUET A. Difference d'orientation de l'enolisation acido catalysee des cetones dissymetriques et de leurs cetals. In: *Bulletin de la Société Chimique de France.* 1969, nr. 11, pp. 4169-4178. ISSN: 0037-8968

134.MARQUET A., DVOLAITZKI M., KAGAN H.B., MAMLOK L., OUANNES C., JACQUES J. Choix d'un reactif, bromination des cetals cyciques. In: *Bulletin de la Société Chimique de France.* 1961, nr. 10, pp. 1822-1831. ISSN: 0037-8968

135.ZUBIAO ZHENG , BINGBING HAN, FANG WU, TENGFEI SHI, JIE LIU, YONG ZHANG, JIALONG HAO. One-step for the preparation of a-haloacetal of ketones with *N*-bromosuccinimide/*N*-chlorosuccinimide (NBS/NCS) and ethylene glycol. In: *Tetrahedron.* 2016., nr. 72 pp. 7738-7743. ISSN: 0040-4020.

136.BINGBING HAN, ZUBIAO ZHENG, DONGCHENG ZHENG, LEI ZHANG, PENG CUI, JIANJUN SHI & CHANGJIANG LI. Application of poly(vinylphenyltrimethylammonium tribromide) resin as an efficient polymeric brominating agent in the *α*-bromination and *α*-bromoacetalization of acetophenones. In: *Synthetic Communications.* 2019,1631348. ISSN 0039-7911

137.HAJIZADEH, NEDA, BAKAVOLI, MEHDI, PORDEL, MEHDI. One-pot synthesis of some new α-bromoketals and acetals via 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene-hydrobromide-perbromide. In: *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering.* 2017, nr. 36(3), pp. 15-24. ISSN: 1021-9986

138.ГАЙЛЮНАС И.А., КАЛЬЯН Ю.Б., КОМИСАРОВ В.Д., КРИМЕР М.З., **ПОГРЕБНОЙ** С.И., РОЙТБУРД Г.В., САДРИСЛАМОВ Р.М., СВЕТКИНА Е.Ю., ЦЫРЛИНА Е.М. Способ получения 2-бромметил-4-пропил-2-(2,4дихлорфенил)-1,3-диоксолана. Авторское свидетельство 149010 от 1 марта 1989.

139.STETTER J., LIEB F. Innovation in crop protection: trends in research. In: *Angewandte Chemie International Edition.* 2000, nr. 39, pp. 1724-1744. ISSN: 1433-7851.

140.OWEN W.J., DONZEL B. Oxidative degradation of chlortoluron, propiconazole, and metalaxyl in suspension cultures of various crop plants. In: *Pesticide Biochemistry and Physiology.* 1986, nr. 26, pp. 75-89. ISSN: 0048-3575.

141.МЕЛЬНИКОВ Н.Н.,МИЛЬШТЕЙН К.М. Методы получения азольных системных фунгицидов. *Химическая промышленность.* 1987, № 4, с. 202-206. ISSN: 0023-110X (Print).

142.STURM E., ECKHARDT W., GLOOR B., NYFELER R. Proces for preparation of 1*H*-azole derivatives. Патент 4259505, США (1981).

143.FRANCIS CHEVREUIL, ANNE LANDREAU, DENIS SERAPHIN, GÉRALD LARCHER, JEAN-PHILIPPE BOUCHARA, PASCAL RICHOMME. Synthesis and antifungal activity of new thienyl and aryl conazoles. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2006; nr. 21(3): pp. 293–303. ISSN: 1475-6366.

144.GIRAUD, F., LOG_E, C., PAGNIEZ, F., CREPIN, D., LE PAPE, P., LE BORGNE, M. Design, synthesis, and evaluation of 1-(*N*-benzylamino)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-

yl)propan-2-ols as antifungal agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2008, nr. 18, pp. 1820–1824. ISSN 0960-894X.

145. GIUSEPPE LA REGINA et al. 1-[(3-Aryloxy-3-aryl)propyl]-1*H*-imidazoles, New Imidazoles with Potent Activity against *Candida albicans* and Dermatophytes. Synthesis, Structure−Activity Relationship, and Molecular Modeling Studies. In: *Journal of Medicinal Chemistry.* 2008, nr. 51(13), pp. 3841–3855. ISSN: 0022-2623.

146. CASTAGNOLO, D., RADI, M., DESSÌ, F., MANETTI, F., SADDI, M., MELEDDU, R., BOTTA, M. Synthesis and biological evaluation of new enantiomerically pure azole derivatives as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2009, nr. 19(8), pp. 2203–2205. ISSN 0960-894X.

147. CROXTALL, J. D., & PLOSKER, G. L. Sertaconazole. In: *Drugs.* 2009, nr. 69(3), pp. 339–359. ISSN: 0012-6667.

148. JUAN MANGAS-SANCHEZ, EDUARDO BUSTO, VICENTE GOTOR-FERNANDEZ, FRANCISCO MALPARTIDA, VICENTE GOTOR. Asymmetric chemoenzymatic synthesis of miconazole and econazole enantiomers. The importance of chirality in their biological evaluation. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2011, nr. 76, pp. 2115–2122. ISSN**:** 0022-3263.

149. YUE-PENG SHANG, QI CHEN, XU-DONG KONG, YU-JUN ZHANG, JIAN-HE XU, HUI-LEI YU. Efficient synthesis of (R)-2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanol with a ketoreductase from *Scheffersomyces stipitis* CBS 6045. In: *Advanced Synthesis and Catalysis.* 2017, nr. 359(3), pp. 426-431. ISSN: 1615-4150.

150. YAFENG ZHOU, QIAOJUN ZHAO, SHUYAO ZHOU, FANDI QUE, GUIFANG LI, YUNPING TANG. Efficient biosynthesis of (R)-2-chloro-1-(2, 4-dichlorophenyl) ethanol using a mutant short-chain dehydrogenase from *Novosphingobium aromaticivorans*. In: *Tetrahedron Letters.* 2020, nr. 61, 151914. ISSN: 0040-4039

151. JONATHAN BARRIOS-RIVERA, YINGJIAN XU, GUY J. CLARKSON, MARTIN WILLS. Asymmetric transfer hydrogenation of heterocycle-containing acetophenone derivatives using *N*-functionalised [(benzene)Ru(II)(TsDPEN)] complexes. In: *Tetrahedron.* 2022, nr. 103, 132562. ISSN: 0040-4020

152. FENG XUE, CHANGFAN LI, QING XU. Biocatalytic approaches for the synthesis of optically pure vic-halohydrins. In: *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2021, nr. 105, pp. 3411–3421. ISSN: 0175-7598

153.WORTHINGTON, R. J., RICHARDS, J. J., MELANDER, C. Small molecule control of bacterial biofilms. In: *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012, nr. 10, pp. 7457-7474. ISSN: 1477-0520.

154.BÖTTCHER, T., KOLODKIN-GAL, I., KOLTER, R., LOSICK, R., & CLARDY, J. Synthesis and activity of biomimetic biofilm disruptors. In: *Journal of the American Chemical Society*. 2013; nr. 135(8):pp. 2927–2930. ISSN: 0002-7863

155.TESSIER, J., GOLMOHAMADI, M., WILKINSON, K. J., & SCHMITZER, A. R. Anti-staphylococcal biofilm activity of miconazoctylium bromide. In: *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018, nr. 16, pp. 4288–4294. ISSN: 1477-0520

156.STRYJSKA, K., RADKO, L., CHECINSKA, L., KUSZ, J., POSYNIAK, A., & OCHOCKI, J. Synthesis, spectroscopy, light stability, single-crystal analysis, and in vitro cytotoxic activity on HepG2 liver cancer of two novel silver(I) complexes of miconazole. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, nr. 21, p.3629. ISSN: 1661-6596.

157.STRYJSKA, K., KORONA-GLOWNIAK, I., CHECINSKA, L., KUSZ, J., & OCHOCKI, J. Synthesis, spectroscopy, single-crystal structure analysis and antibacterial activity of two novel complexes of silver(I) with miconazole drug. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, nr. 22, p.1510. ISSN: 1661-6596.

158.BONGOMIN, F., GAGO, S., OLADELE, R. O., & DENNING, D. W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. In: *Journal of Fungi (Basel)*. 2017; nr. 3(4), pp. 339-359. ISSN: 2309-608X.

159.RAUT, A., & HUY, N. T. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? In:*The Lancet Respiratory Medicine*. 2021, nr. 9(8):e77. ISSN: 2213-2600.

160.WU, X., LU, Y., ZHOU, S., CHEN, L., & XU, B. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. In: *Environmental International*. 2016, nr. 86:14-23. ISSN: 0160-4120.

161.NNADI, N. E., & CARTER, D. A. Climate change and the emergence of fungal pathogens. In: *PLoS Pathogens*. 2021, 17(4):e1009503. ISSN: 1553-7366.

162.BROWN, G. D., DENNING, D. W., GOW, N. A., LEVITZ, S. M., NETEA, M. G., & WHITE, T. C. Hidden killers: human fungal infections. In: *Science Translational Medicine*. 2012, nr. 19;4(165):165rv13-. ISSN: 1946-6234

163.DENNING, D. W. Antifungal drug resistance: an update. In: *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2022, nr. 29(2):109–12. ISSN: 2047-9956.

164.PFALLER, M. A. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. In: *American Journal of Medicine*. 2012, nr. 125(1 Suppl):S3–13. ISSN: 0002-9343.

165.VAN DER LINDEN, J. W., SNELDERS, E., KAMPINGA, G. A., RIJNDERS, B. J., MATTSSON, E., DEBETS-OSSENKOPP, Y. J., et al. Clinical implications of azole resistance in Aspergillus fumigatus, The Netherlands, 2007–2009. In: *Emerging Infectious Diseases*. 2011, nr. 17(10):1846–54. ISSN: 1080-6040.

166.CALVO, B., MELO, A. S., PEROZO-MENA, A., HERNANDEZ, M., FRANCISCO, E. C., HAGEN, F., et al. First report of Candida auris in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. In: *Journal of Infection*. 2016, nr. 73(4):369–74. pp. 369–74. ISSN: 0163-4453

167.CHOWDHARY, A., SHARMA, C., & MEIS, J. F. Candida auris: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. In: *PLoS Pathogens*. 2017, nr. 13(5), pp. e1006290. ISSN: 1553-7366.

168.LOCKHART, S. R., ETIENNE, K. A., VALLABHANENI, S., FAROOQI, J., CHOWDHARY, A., GOVENDER, N. P., et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant Candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2017, nr. 64(2), pp. 134–40. ISSN: 1058-4838.

169.RUDRAMURTHY, S. M., CHAKRABARTI, A., PAUL, R. A., SOOD, P., KAUR, H., CAPOOR, M. R., et al. Candida auris candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017, nr. 72(6), pp. 1794–801. ISSN: 0305-7453

170.RHODES, J., ABDOLRASOULI, A., DUNNE, K., SEWELL, T. R., ZHANG, Y., BALLARD, E., et al. Population genomics confirms acquisition of drug-resistant Aspergillus fumigatus infection by humans from the environment. In: *Nature Microbiology*. 2022, nr. 7(5), pp. 663–74. ISSN: 2058-5276.

171.DUONG, T. N., LE, T. V., TRAN, K. H., NGUYEN, P. T., NGUYEN, B. T., NGUYEN, T. A., et al. Azole-resistant Aspergillus fumigatus is highly prevalent in the environment of Vietnam, with marked variability by land use type. In: *Environmental Microbiology*. 2021, nr. 23(12),. pp. 7632–42. ISSN: 1462-2912.

172.ZHOU, D., KORFANTY, G. A., MO, M., WANG, R., LI, X., LI, H., et al. Extensive genetic diversity and widespread azole resistance in greenhouse populations of Aspergillus fumigatus in Yunnan, China. In: *mSphere*. 2021, nr. 6(1), pp. e00066-21. ISSN: 2379-5042.

173.VERMEULEN, E., LAGROU, K., & VERWEIJ, P. E. Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a growing public health concern. In: *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013, nr. 26(6), pp. 493–500. ISSN: 0951-7375.

174.OSHEROV, N., & KONTOYIANNIS, D. P. The anti-Aspergillus drug pipeline: is the glass half full or empty? In: *Medical Mycology*. 2017, nr. 55(1), pp. 118–24. ISSN: 1369-3786.

175.HOENIGL, M., SPRUTE, R., EGGER, M., ARASTEHFAR, A., CORNELY, O. A., KRAUSE, R., et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. In: *Drugs*. 2021, nr. 81(15), pp. 1703–29. ISSN: 0012-6667

176.PERFECT, J. R. The antifungal pipeline: a reality check. In: *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017, nr. 16(9), pp. 603–16. ISSN: 1474-1776.

177.DENNING, D. W., & BROMLEY, M. J. Infectious disease. How to bolster the antifungal pipeline. In: *Science*. 2015, nr. 347(6229), pp. 1414–6. ISSN: 0036-8075.

178.NIAZI-ALI, S., ATHERTON, G. T., WALCZAK, M., & DENNING, D. W. Drug–drug interaction database for safe prescribing of systemic antifungal agents. In: *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021, nr. 8, pp. 1–9. ISSN: 2049-9361.

179.ORVIG, CH., & ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. In: *Chemical Reviews*. 1999, nr. 99, pp.2201-2204. ISSN: 0009-2665.

180.REEDIJK, J. Medicinal applications of heavy-metal compounds. In: *Current Opinion in Chemical Biology*. 1999, nr. 3, pp. 236-240. ISSN: 1367-5931.

181.HAAS, K. L., & FRANZ, K. J. Application of Metal Coordination Chemistry To Explore and Manipulate Cell Biology. In: *Chemical Reviews*. 2009, nr. 109, pp. 4921-4060. **ISSN:** 0009-2665

182.NAVARRO, M. Coord. Gold complexes as potential anti-parasitic agents. In: *Chemical Reviews*. 2009, nr. 253, pp. 1619-26. ISSN: 0009-2665.

183.GILEN, M., & TIEKINK, E. R. T. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine. John Wiley & Sons, New York, 2005, p. 598. ISBN: 9780470864036. DOI: 10.1002/0470864052.

184.DABROWIAK, J. C. Metals in Medicine. John Wiley & Sons, New York, 2010, p.480., ISBN: 978-1-119-19134-6.

185.MA, Z., & MOULTON, B. Mixed-ligand coordination species: a promising approach for "second-generation" drug development. In: *Crystal Growth & Design*. 2007, nr. 7(2), pp. 196–198. ISSN: 1528-7483.

186.ZAFAR, W., SUMRRA, S. H., & CHOHAN, Z. H. A review: Pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021, nr. 222, p.113602. ISSN: 0223-5234.

187.CRESPY, D., LANDFESTER, K., SCHUBERT, U. S., & SCHILLER, A. In: *Chemical Communications*. 2010, nr. 46, p. 6651. ISSN: 1359-7345.

188.BARTON, J. K., OLMON, E. D., & SONTZ, P. A. Coord. In: *Chemical Reviews*. 2011. nr. 255. p.619. ISSN: 0009-2665.

189.GASSER, G., & METZLER-NOLTE, N. Metal compounds as enzyme inhibitors, in: E. Alessio (Ed.), In: *Bioinorganic Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, 2011.pp.351-382. ISBN: 978-3-527-32631-0.

190.VERALDI, S. Isoconazole nitrate: a unique broad-spectrum antimicrobial azole effective in the treatment of dermatomycoses, both as monotherapy and in combination with corticosteroids. In: *Mycoses*. 2013, nr. 56, pp.3–15. ISSN: 0933-7407.

191.HERNANDEZ-MOLINA, J. M., LLOSA, J., MARTINEZ BRCAL, A., & VENTOSA, A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida spp.* In: *Mycopathologia*.1992, nr. 118, p.15. ISSN: 0301-486X.

192.HAVLICKOVA, B., & FRIEDRICH, M. The advantages of topical combination therapy in the treatment of inflammatory dermatomycoses. In: *Mycoses*. 2008, nr. 51, pp.16–26. ISSN: 0933-7407

193.THOMPSON, K. H., & ORVIG, C. Boon and Bane of Metal Ions in Medicine. In: *Science.* 2003, nr. 300, pp.936-39. ISSN: 0036-8075.

194.MARZANO, C., PELLEI, M., TISATO, F., & SANTINI, C. Copper complexes as anticancer agents. In: *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 9, pp.185-211. ISSN: 1871-5206.

195.MANGAS-SÁNCHEZ, J., BUSTO, E., GOTOR-FERNÁNDEZ, V., MALPARTIDA, F., & GOTOR, V. Asymmetric chemoenzymatic synthesis of miconazole and econazole enantiomers. the importance of chirality in their biological evaluation. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2011, nr. 76(7), pp. 2115–2122. ISSN: 0022-3263.

196.DUGAS, H. *Bioorganic Chemistry. A Chemical Approach to Enzyme Action*. Springer Verlag, New York, 1996. pp. 388-481. ISBN: 978-0387947633

197.LINDER, M. C. *Biochemistry of Copper*. Springer New York, NY, 1991, XIV, 526. ISBN 978-1-4757-9434-2. DOI: 10.1007/978-1-4757-9432-8.

198.LOPEZ-SERRANO, D., SOLANO, F., & SANCHEZ-AMAT, A. Involvement of a novel copper chaperone in tyrosinase activity and melanin synthesis in Marinomonas mediterranea. In: *Microbiology*. 2007, nr. 153(7), pp.2241–2249. doi:10.1099/mic.0.2007/006833-0. ISSN: 1350-0872.

199.CERVANTES, C., & GUTIERREZ-CORONA, F. Copper resistance mechanisms in bacteria and fungi. In: *FEMS Microbiology Reviews*. 1994, nr. 14, pp. 121-37. ISSN: 0168-6445.

200.YEH, W.-K., YANG, H., & MCCARTHY, J. R. *Enzyme Technologies: Metagenomics, Evolution, Biocatalysis, and Biosynthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2010. ISBN: 978-0470129293.

201.AEHLE, W. *Enzymes in Industry: Production and Application*. third ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2007. ISBN: 978-3527315472.

202.**POGREBNOI**, S., RADUL, O., STINGACI, E., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOCLIJA, J., SOKOVIC, M., GERONIKAKI, A., & MACAEV, F. Z. Triazolium salts as antifungal agents. Synthesis, biological and in silico evaluation. In: *Antibiotics*, 2022, nr. 11(5), 588. ISSN: 2079-6382. DOI: 10.3390/antibiotics11050588.

203.DULCEVSCAIA, G., KRAVTSOV, V. CH., MACAEV, F. Z., DUCA, GH.G., STINGACHI, E.P., **POGREBNOI**, S.I., BOLDESCU, V.V., CLAPCO, S. F., TIURINA, J. P., DESEATNIC-CILOCI, A. A., LIPKOWSKI, J., SHI-XIA, LIU, DECURTINS, S., & BACA, S. G. New copper(II) complexes with isoconazole: synthesis, structures and biological properties. In: *Polyhedron*. 2013, nr. 52, pp.106-114. ISSN: 0277-5387. DOI: 10.1016/j.poly.2012.10.040.

204.**Serghei POGREBNOI**., Aromatic methyl ketones in the synthesis of biologically active chalcones. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2024, nr. 19(1), pp. 9-28. ISSN 2345-1688.

205.SARGOROVSCHI, V., SUCMAN, N., IUDIN, T., DUCA, D., STINGACI, E., PRODIUS, D., **POGREBNOI**, S., & MACAEV, F. Ionic liquids derivative of 1*H*-imidazole as novel reagents, catalysts. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2010, nr. 5(1), pp.36-56. ISSN:1857-1727.

206.RADUL, O., YUDIN, T., STINGACI, E., **POGREBNOI**, S., & MACAEV, F. Mononitrile-functionalized ionic liquid catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3'-yloxindoles. *VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа, Россия, 2010, С. 88.

207.DULCEVSCAIA, G., YUDIN, T., SARGOROVSCHI, V., STINGACI, E., KRAVTSOV, V. CH., BACA, S.G., **POGREBNOI**, S., & MACAEV, F. Synthesis and structure of copper(II) complex with econaloze. *VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа, Россия, 2010, С 87.

208.PRODIUS, D., MACAEV, F., MELNIC, S., **POGREBNOI**, S., RIBKOVSKAIA, Z., TURTA, C., MEREACRE, V., & POWELL, A. Synthesis and search for new nanodimensional antitubercular agents. *4th European Conference for Clinical Nanomedicine*, Basel, Switzerland, 2011. Proceeding book, Part IV. P. 139-140.

209.ЮДИН Т., СТЫНГАЧ Е.П., **ПОГРЕБНОЙ С.И.**, МАКАЕВ Ф.З. Синтез ионных жидкостей новой структуры. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья»*, Уфа, Россия, 2011. С. 277-278.

210.СТЫНГАЧ, Е.П.; ВЛАД, Л.А.; РАДУЛ, О.М.; **ПОГРЕБНОЙ**, С.И.; СУКМАН, Н.С.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и каталитическая активность новых ионных жидкостей имидазолиевого ряда. В: *XV Молодежная школа-конференция по органической химии*, Уфа, Россия, 31мая-3июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, с. 167-168.

211.STÎNGACI, E.P.; **POGREBNOI**, S.I.; BOLDESCU, V.V.; DRAGALIN, I.P.; CURLAT, S.N. ; MACAEV, F.Z. Tunable “Ionic Liquids” and Nanocrystalline Metal Oxides Architectures: Challenges, Strategies, Applications. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Phisics of the Academy of Sciences of Moldova*, Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014. Book of abstr. Chișinău, 2014, 128.

212.**POGREBNOI**, S.I. Synthesis of miconazole, econazole and their nitrogen analogues using ionic liquids. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Phisics of the Academy of Sciences of Moldova*, Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014. Book of abstr. Chișinău, 2014, 49.

213.**ПОГРЕБНОЙ**, С.И. Синтез 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланов и их предшественников. Сборник материалов *III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья»*. Аэтерна, Уфа, Россия, 2015, 151-154. ISBN: 978-5-906836-11-3.

214.**POGREBNOI**, S. Design, synthesis and relationship of structure-property of 1-(dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-azoles and their biological activity. In: *Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry*. 8-9 octombrie 2015, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2015, XVIII, p. 123.

215.**ПОГРЕБНОЙ**, С.И. Ароматические метил кетоны в синтезе биологически активных гетероциклических соединений. *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017, с. 116-117.

216.BOLDESCU, V.; CURLAT, S.; **POGREBNOI**, S.; SMETANSCAIA, A.; UNCU, L.; VALICA, V.; MACAEV, F. Molecular architecture of ionic liquids with anticancer activity, antioxidant, and photosenisibilizing properties. *VIIth International Conference Chemistry, structure and function of biomolecules"*, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, p.22-24.

217.БОЛДЕСКУ, В. В.; КУРЛАТ, С. Н.; **ПОГРЕБНОЙ**, С. И.; СМЕТАНСКАЯ, А. Ф.; УНКУ, Л. В.; ВАЛИКА, В. В.; МАКАЕВ, Ф.З. Ионные жидкости в синтезе биоактивных материалов. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 8-9.

218.РАДУЛ, О.М.; **ПОГРЕБНОЙ**, С.И.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и свойства триазолиевого илида. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 195-196.

219.DUVAL, R.E.; GRARE, M.; DEMORÉ, B. Fight against antimicrobial resistance: we always need new antibacterials but for right bacteria. In: *Molecules.* 2019, nr. 24, p.3152. ISSN: 1420-3049.

220.AL-SA'DONI, H.H.; DELMANI, F.-A.; AL BALUSHI, A.M.; AL-AHMAD, A.H.; ALSAWAKHNEH, S.O.; AL-SOUD, Y.A. Synthesis and antibacterial activity of some new 1,2,4-triazole derivatives bearing carbohydrazide moiety. In: *European Journal of Chemistry*. 2020, nr. 11(2), pp.113-119. ISSN: 2153-2249.

221.STRZELECKA, M., ŚWIĄTEK P. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. In: *Pharmaceuticals.* 2021, nr. 14, p.224. ISSN: 1424-8247.

222.THOMAS, B.; DUVAL, R.E.; FONTANAY, S.; VARBANOV, M.; BOISBRUN, M. Synthesis and antibacterial evaluation of bis-thiazolium, bis-imidazolium, and bis-triazolium derivatives. In: *ChemMedChem*. 2019, nr. 14, pp.1232–1237. ISSN: 1860-7179.

223.GAO, F., WANG, T., XIAO, J., & HUANG, G. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, nr. 173, pp.274-281. ISSN: 0223-5234.

224.JEEDI, N.M., BAJJI, S., RONAD, P.M., NIMBAL, S.K., PATIL, S.B. Analgesic and anti-inflammatory investigation of 1,2,4-triazole derivatives in rats. In: *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*, 2023, nr. 12(3), pp. 5850–5858. ISSN: 2320-7418.

225.OGLOBLINA, M.V., BUSHUEVA, I.V., PARCHENKO, V.V. Modern approaches to studying the antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives. In: *Фармацевтичний журнал*, 2022, Т. 77, № 3 с. 94-102. ISSN: 0367-3057.

226.ABDELAZEEM, A.H., EL-DIN, A.G.S., ARAB, H.H. et al. 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. In: *Journal of Molecular Structure*. 2021. 1240,130565. ISSN: 0022-2860.

227.AZIM, T., WASIM, M., AKHTAR, M. S., AKRAM, I. An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1, 2, 4 Triazole derivatives. In: *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2021, nr. 21, p. 304. ISSN 1472-6882.

228.JIANG et al. Preparation and antitumor effects of 4-amino-1,2,4-triazole Schiff base derivative. In: *Journal of International Medical Research*. 2020, nr. 48(2), pp. 1–10. ISSN 0300-0605.

229.ALSENANI, N. I. Design, synthesis and antitumor activity of new naproxen based 1,2,4 triazole Schiff base derivatives. In: *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*. https://doi.org/10.1007/s43994-023-00044-7. ISSN 1658-8185.

230.AGGARWAL, R., SUMRAN, G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 205, 112652. ISSN 0223-5234.

231.HAN, M. İ., BEKÇI, H., UBA, A. I., YILDIRIM, Y., KARASULU, E., CUMAOĞLU, A., KÜÇÜKGÜZEL, Ş. G. Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1,2,4-triazole containing hydrazide–hydrazones derived from (S)-naproxen. In: *Archiv der Pharmazie*. 2019, e1800365. ISSN 0365-6233/1521-4184.

232.SHAHZAD, S. A., YAR, M., KHAN, Z. A., SHAHZADI, L., NAQVI, S. A. R., MAHMOOD, A., ULLAH, S., SHAIKH, A. J., SHERAZI, T. A., BALE, A. T., KUKULOWICZ, J., BAJDA, M. Identification of 1,2,4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: future anti-tumor drugs. In: *Bioorganic Chemistry*. 2019, nr. 85, pp. 209-220. ISSN 0045-2068.

233.EL-SHERIEF, H. A. M., YOUSSIF, B. G. M., BUKHARI, S. N. A., ABDELAZEEM, A. H., ABDEL-AZIZ, M., ABDEL-RAHMAN, H. M. Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, nr. 156, pp. 774-789. ISSN 0223-5234.

234.EL-SHERIEF, H. A. M., YOUSSIF, B. G. M., BUKHARI, S. N. A., ABDEL-AZIZ, M., ABDEL-RAHMAN, H. M. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. In: *Bioorganic Chemistry*. 2018, nr. 76, pp. 314-325. ISSN 0045-2068.

235.MOHASSAB, A. M., HASSAN, H. A., ABDELHAMID, D., GOUDA, A. M., YOUSSIF, B. G. M., TATEISHI, H., ABDEL-AZIZ, M. Design and Synthesis of Novel quinoline/chalcone/1,2,4-triazole hybrids as potent antiproliferative agent targeting EGFR and BRAFV600E kinases. In: *Bioorganic Chemistry*. 2020, 104510. ISSN 0045-2068.

236.SİCAK, Y. Design and antiproliferative and antioxidant activities of furan-based thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoles: their structure-activity relationship and SwissADME predictions. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2021, nr. 30(8), pp. 1557–1568. ISSN 1054-2523.

237.POPIOŁEK, Ł., RZYMOWSKA, J., KOSIKOWSKA, U., HORDYJEWSKA, A., WUJEC, M., MALM, A. Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activity of new Mannich bases bearing 1,2,4-triazole moiety. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 29(6), pp. 786–795. ISSN 1475-6366.

238.MIOC et al. Design, synthesis and pharmaco-toxicological assessment of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives with antibacterial and antiproliferative activity. In: *International Journal of Oncology*. 2017, nr. 50, pp. 1175-1183. ISSN 1019-6439.

239.EL-SEBAEY, S. A. Recent Advances in 1,2,4-Triazole Scaffolds as Antiviral Agents. In: *ChemistrySelect*. 2020, nr. 5, pp. 11654–11680. ISSN 2365-6549.

240.ZHANG, S., XU, Z., GAO, C., REN, Q. C., CHANG, L., LV, Z. S., FENG, L. S. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 138, pp. 501-513. ISSN 0223-5234.

241.XU, Z., ZHANG, S., GAO, C., ZHAO, F., LV, Z. S., FENG, L. S. Isatin hybrids and their antituberculosis activity. In: *Chinese Chemical Letters*. 2017, nr. 28, pp. 159-167. ISSN 1001-8417.

242.ProTox-II - Prediction Of Toxicity Of Chemicals. http://tox.charite.de/protox_II/ (Accessed Sep 2, 2019).

243.BANERJEE, P., ECKERT, A. O., SCHREY, A. K., PREISSNER, R. ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals. In: *Nucleic Acids Research*. 2018, nr. 46, W257–W263. ISSN 0305-1048.

244.Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html (Accessed Sep 2, 2019).

245.STINGACI, E., ZVEAGHINTEVA, M., **POGREBNOI**, S., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30(17), 127368. ISSN 0960-894X.

246.ZVIAGHINTEVA, M., STINGACI, E., **POGREBNOI**, S., BARBA, A., GERONIKAKI, A., DUCA, GH., VALICA, V., MACAEV, F. Antifungal and antioxidant activity of (Z)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-en-1-one. XXIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, p. 57-58.

247.MACAEV, F., ZVIAGHINȚEVA, M., STÎNGACI, E., **POGREBNOI**, S., BARBA, A., DUCA, GH., VALICA, V., GERONIKAKI, A. Proprietățile antifungice ale (Z)-1-(2,4-diclorfenil)3-(2-hidroxifenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) prop-2-en-1-onei. Congresul Național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – Centru al Interdisciplinarității Științelor Vieții. București, România. București, 28 Septembrie -1 Octombrie 2016, ID: 82, p. 42.

248.СТЫНГАЧ, Е. П., ЗВЯГИНЦЕВА, М. М., **ПОГРЕБНОЙ**, С. И., МАКАЕВ, Ф. З. Синтез и противотуберкулезная активность железо содержащих *N*-винил-1,2,4-триазолов. III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017, с. 144-145.

249.ЗВЯГИНЦЕВА, М. М., СТЫНГАЧ, Е. П., **ПОГРЕБНОЙ**, С. И., ГОРИНЧОЙ, Е. К., БАРБА, А. Н., МАКАЕВ, Ф. З. Изомеризация 4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она. IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 128-130.

250.ЛУПАШКУ, Л. Ф., ЛУПАШКУ, Г. А., ГАВЗЕР, С. И., СТЫНГАЧ, Е. П., **ПОГРЕБНОЙ**, С. И., МАКАЕВ, Ф. З. Ингибиторная активность винилтриазольного

производного МЗ-16.10 в отношении гриба Alternaria alternata. Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 Октября 2021, стр. 133-136.

251. MACAEV, F., ZVIAGHINȚEVA, M., STÎNGACI, E., **POGREBNOI**, S., DUCA, GH. Procedeu de sinteza a 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei. Brevet de Invenție № 4505 (MD).

252. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI**, S., DUCA, GH. Procedeu de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei. Brevet de Invenție № 4515 (MD) din 2018.04.30.

253. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI**, S., DUCA, GH. Utilazare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu antituberculos. Brevet de Invenție № 4519 (MD).

254. MACAEV, F., STÂNGACI, E., **POGREBNOI**, S., BOLDESCU, V. (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, procedeuşi sinteză ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de Invenție MD № 4703C1, eliberat din 2020.07.31.

255. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI**, S., LUPAŞCU, L. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de ingredient activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de Invenție MD № 4740B1 acordat din 2021.02.28. BOPI nr. 2/2021.

256. COSTA, M., DIAS, T. A., BRITO, A., PROENCA, F. Biological importance of structurally diversified chromenes. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, nr. 123, pp. 487-507. ISSN 0223-5234.

257. PRATAP, R., RAM, V. J. Natural and synthetic chromenes, fused chromenes, and versatility of dihydrobenzo[h]chromenes in organic synthesis. In: *Chemical Reviews*. 2014, nr. 114(20), pp. 10476-10526. ISSN 0009-2665.

258. MENTEŞE, E., BALTAŞ, N., BEKIRCAN, O. Synthesis and kinetics studies of *N*′-(2-(3,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)acetyl)-6,7,8-substituted-2-oxo-2*H*-chromen-3-carbohydrazide derivatives as potent antidiabetic agents. In: *Archiv der Pharmazie*. 2019, e1900227. ISSN 0365-6233.

259. RAJ, V., LEE, J. 2*H*/4*H*-Chromenes - a versatile biologically attractive scaffold. In: *Frontiers in Chemistry*. 2020, nr. 8, Article 623. ISSN 2296-2646.

260. DINPARAST, L., HEMMATI, S., ALIZADEH, A. A., ZENGIN, G., KAFIL, H. S., BAHADORI, M. B., DASTMALCHI, S. An efficient, catalyst-free, one-pot synthesis of 4*H*-

chromene derivatives and investigating their biological activities and mode of interactions using molecular docking studies. In: *Journal of Molecular Structure*. 2019, 127426. ISSN 0022-2860.

261. PUPPALA, M., ZHAO, X., CASEMORE, D., ZHOU, B., ARIDOSS, G., NARAYANAPILLAI, S., XING, C. 4*H*-Chromene-based anticancer agents towards multi-drug resistant HL60/MX2 human leukemia: SAR at the 4th and 6th positions. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016, nr. 24(6), pp. 1292-1297. ISSN 0968-0896.

262. PATIL, S. A., PATIL, R., PFEFFER, L. M., MILLER, D. D. Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer. In: *Future Medicinal Chemistry*. 2013, nr. 5(14), pp. 1647-1660. ISSN 1756-8919.

263. PATIL, S. A., WANG, J., LI, X. S., CHEN, J., JONES, T. S., HOSNI-AHMED, A., PATIL, R., SEIBEL, W. L., LI, W., MILLER, D. D. New substituted 4*H*-chromenes as anticancer agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012, nr. 22(13), pp. 4458-4461. ISSN 0960-894X.

264. BONFIELD, K., AMATO, E., BANKEMPER, T., AGARD, H., STELLER, J., KEELER, J. M., ROY, D., MCCALLUM, A., PAULA, S., MA, L. Development of a new class of aromatase inhibitors: Design, synthesis and inhibitory activity of 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) derivatives. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012, nr. 20(8), pp. 2603-2613. ISSN 0968-0896.

265. SHAH, N. K., SHAH, N. M., PATEL, M. P., PATEL, R. G. Synthesis of 2-amino-4*H*-chromene derivatives under microwave irradiation and their antimicrobial activity. In: *Journal of Chemical Sciences*. 2013, nr. 125(3), pp. 525-530. ISSN 0974-3626.

266. SANGANI, C. B., SHAH, N. M., PATEL, M. P., PATEL, R. G. Microwave-assisted synthesis of novel 4*H*-chromene derivatives bearing 2-aryloxyquinoline and their antimicrobial activity assessment. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2013, nr. 22(8), pp. 3831-3842. ISSN 1054-2523.

267. KANG, Y., MEI, Y., DU, Y., JIN, Z. Total synthesis of the highly potent anti-HIV natural product daurichromenic acid along with its two chromane derivatives, rhododaurichromanic acids A and B. In: *Organic Letters*. 2003, nr. 5(23), pp. 4481-4484. ISSN 1523-7060.

268. DINTZNER, M. R., WUCKA, P. R., LYONS, T. W. Microwave-assisted synthesis of a natural insecticide on basic montmorillonite K10 clay. Green chemistry in the undergraduate organic laboratory. In: *Journal of Chemical Education*. 2006, nr. 83(2), p. 270. ISSN 0021-9584.

269.BALALAIE, S., ASHOURIHA, M., ROMINGER, F., BIJANZADEH, H. R. An efficient and facile synthesis of 3-amino-5-chromenyl-butenolides from 3-formyl chromone, dialkyl acetylenedicarboxylate, and primary amines. In: *Molecular Diversity*. 2013, nr. 17(1), pp. 55-61. ISSN 1381-1991.

270.PATEL, D. M., VALA, R. M., SHARMA, M. G., RAJANI, D. P., PATEL, H. M. A Practical Green Visit to the Functionalized [1, 2, 4] Triazolo [5, 1-b] quinazolin-8 (4*H*) one Scaffolds Using the Group-Assisted Purification (GAP) Chemistry and Their Pharmacological Testing. In: *ChemistrySelect*. 2019, nr. 4(3), pp. 1031-1041. ISSN 2365-6549.

271.PATEL, D. M., SHARMA, M. G., VALA, R. M., LAGUNES, I., PUERTA, A., PADRÓN, J. M., RAJANI, D. P., PATEL, H. M. Hydroxyl alkyl ammonium ionic liquid assisted green and one-pot regioselective access to functionalized pyrazolodihydropyridine core and their pharmacological evaluation. In: *Bioorganic Chemistry*. 2019, nr. 86, pp. 137-150. ISSN 0045-2068.

272.PATEL, H. M., RAJANI, D. P., SHARMA, M. G., BHATT, H. G. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of mannich products based on thiophene nucleus using ionic liquid. In: *Letters in Drug Design & Discovery*. 2019, nr. 16(2), pp. 119-126. ISSN 1570-1808.

273.SHARMA, M. G., VALA, R. M., PATEL, D. M., LAGUNES, I., FERNANDES, M. X., PADRÓN, J. M., RAMKUMAR, V., GARDAS, R. L., PATEL, H. M. Anti-Proliferative 1, 4-Dihydropyridine and Pyridine Derivatives Synthesized through a Catalyst-Free, One-Pot Multi-Component Reaction. In: *ChemistrySelect*. 2018, nr. 3(43), pp. 12163-12168. ISSN 2365-6549.

274.PATEL, H. M. Synthesis, characterizations and microbial studies of novel Mannich products using multicomponent reactions. In: *Current Bioactive Compounds*. 2018, nr. 14(3), pp. 278-288. ISSN 1573-4072.

275.SHARMA, M., RAJANI, D., PATEL, H. Green approach for synthesis of bioactive Hantzsch 1, 4- dihydropyridine derivatives based on thiophene moiety via multicomponent reaction. In: *Royal Society Open Science*. 2017, nr. 4(6), 170006. ISSN 2054-5703.

276.PATEL, H. M., PATEL, K. D., PATEL, H. D. Facile synthesis and biological evaluation of New Mannich products as potential antibacterial, antifungal and antituberculosis agents: molecular docking study. In: *Current Bioactive Compounds*. 2017, nr. 13(1), pp. 47-58. ISSN 1573-4072.

277.PATEL, H. M. Synthesis of new Mannich products bearing quinoline nucleous using reusable ionic liquid and antitubercular evaluation. In: *Green and Sustainable Chemistry*. 2015, nr. 5(04), p. 137. ISSN 2160-6951.

278.DINPARAST, L., HEMMATI, S., ZENGIN, G., ALIZADEH, A. A., BAHADORI, M. B., KAFIL, H. S., DASTMALCHI, S. Rapid, efficient, and green synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation and investigating their biological effects. In: *ChemistrySelect*. 2019, nr. 4(31), pp. 9211-9215. ISSN 2365-6549.

279.FILIMONOV, D., LAGUNIN, A. A., GLORIOZOVA, T. A., RUDIK, A., DRUZHILOVSKII, D. S., POGODIN, P. V., POROIKOV, V. V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014, nr. 50, pp. 444–457. ISSN 0009-3122.

280.POROIKOV, V. V. Computer-aided drug design: from discovery of novel pharmaceutical agents to systems pharmacology. In: *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2020, nr. 14, pp. 216–227. ISSN 1990-7508.

281.Cortellis Drug Discovery Intelligence Database. Available online: https://www.cortellis.com/drugdiscovery/ (accessed on 7 July 2021).

282.MARTIN, Y. C., KOFRON, A. J. L., TRAPHAGEN, L. M. Do structurally similar molecules have similar biological activity? In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002, nr. 45, pp. 4350–4358. ISSN 0022-2623.

283.ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., **POGREBNOI**, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*. 2021, nr. 26(14), 4304. ISSN 1420-3049.

284.MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI**, S., BOLDESCU, V. Compusul 2-terţ-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-l-il)-2*H*-cromen-2-ol şi procedeu de obţinere a acestuia. *Brevet de invenţie* 4665 (MD) din 2019.12.21. BOPI 12/2019.

285.ABUBSHAIT, S. A., ABUBSHAIT, H. A., NABIL, S., ELSHARIF, A. M., ALKAHTANI, H. M., ALEANIZY, F. S., SHAIKH, M. N. SPIONs as a nanomagnetic catalyst for the synthesis and anti-microbial activity of 2-aminothiazoles derivatives. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2022, nr. 15, 103878. ISSN 1878-5352.

286.ELSADEK, M. F., AHMED, B. M., FARAHAT, M. F. An overview on synthetic 2-aminothiazole-based compounds associated with four biological activities. In: *Molecules*. 2021, nr. 26, 1449, pp. 1-37. doi: 10.3390/molecules26051449. ISSN 1420-3049.

287.DAS, D., SIKDAR, P., BAIRAGI, M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, nr. 109, pp. 89–98. ISSN 0223-5234.

288.ALARAIDH, I. A., OKLA, M. K., ALAMRI, S. A., AL-GHAMDI, A. A., SOUFAN, W. H., ALLAM, A. A., GAFFER, H. E. Synthesis of bis-(2-thiazolyl)amine analogues and evaluation of their antibacterial, antioxidant and cytotoxic activities. In: *ChemistrySelect*. 2019, nr. 4(40), pp. 11726–11734. ISSN 2365-6549.

289.SINHA, S., DOBLE, M., MANJU, S. L. Design, synthesis and identification of novel substituted 2-amino thiazole analogues as potential anti-inflammatory agents targeting 5-lipoxygenase. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, pp. 34-50. doi:10.1016/j.ejmech.2018.08.098. ISSN 0223-5234.

290.JAKOPIN, Ž. 2-aminothiazoles in drug discovery: Privileged structures or toxicophores? In: *Chemico-Biological Interactions*. 2020, 109244. ISSN 0009-2797.

291.KHETMALIS, Y. M., SHIVANI, M., MURUGESAN, S., CHANDRA SEKHAR, K. V. G. Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, nr. 141, p. 111842. ISSN 0753-3322.

292.DHOKNE, P., SAKLA, A. P., SHANKARAIAH, N. Structural insights of oxindole based kinase inhibitors as anticancer agents: Recent advances. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021, nr. 216, 113334. ISSN 0223-5234.

293.AL-WARHI, T., EL KERDAWY, A. M., ALJAED, N., ISMAEL, O. E., AYYAD, R. R., ELDEHNA, W. M., AL-ANSARY, G. H. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of certain oxindole–indole conjugates as anticancer cdk inhibitors. In: *Molecules*. 2020, nr. 25(9), p. 2031. ISSN 1420-3049.

294.SHAABAN, M. R., MAYHOUB, A. S., FARAG, A. M. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines. In: *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2012, nr. 22(3), pp. 253–291. ISSN 1354-3776.

295.MATIADIS, D., SAGNO, M. Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: an up-to-date overview. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, nr. 21(15), p. 5507. ISSN: 1661-6596.

296.ANTHWAL, T., PALIWAL, S., NAIN, S. Diverse biological activities of 1,3,4-thiadiazole scaffold. In: *Chemistry*. 2022, nr. 4, pp. 1654–1671. doi:10.3390/chemistry4040103. ISSN 2624-8549.

297.UPARE ABHAY ATMARAM, SELVARAJ MOHANA ROOPAN. Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives. In: *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2022, nr. 106, pp. 3489–3505. ISSN 0175-7598.

298.ZOUMPOULAKIS, P., CAMOUTSIS, C., PAIRAS, G., SOKOVIĆ, M., GLAMOČLIJA, J., POTAMITIS, C., PITSAS, A. Synthesis of novel sulfonamide 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012, nr. 20, pp. 1569–1583. ISSN 0968-0896.

299.SERBAN, G., STANASEL, O., SERBAN, E., BOTA, S. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents. In: *Drug Design, Development and Therapy*. 2018, nr. 12, pp. 1545–1566. ISSN 1177-8881.

300.RADUL, O. M., ZHUNGIETU, G. I., REKHTER, M. A., BUKHANYUK, S. M. Simple method for the preparation of 1-substituted isatins. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1983, nr. 19(3), pp. 286–288. doi:10.1007/bf00513261. ISSN 0009-3122.

301.MACAEV, F., BOLDESCU, V., **POGREBNOI**, S., DUCA, Gh. Chalcone scaffold based antimycobacterial agents. In: *Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 4(5), pp. 487-493. ISSN 2161-0444.

302.MACAEV, F., RADUL, O.M., STERBET, I.N., **POGREBNOI**, S.I., SUCMAN, N.S., MALINOVSKII, S.T., BARBA, A.N., GDANIEC, M. Synthesis and structure of new oxoindoles. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007, nr. 3, pp. 374-383. ISSN 0009-3122.

303.RADUL, O., SUCMAN, N., **POGREBNOI**, S., BARBA, A., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. Synthesis and antiviral activity of new thiazole, 1,2,4-triazole and oxindole derivatives. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2011, nr. 6(1), pp. 101-109. ISSN 1857-1727.

304.СУКМАН, Н.С., **ПОГРЕБНОЙ**, В.С., МЕЛЬНИК, Е., КРАВЦОВ, В.Х., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез новых 3-гидрокси-3-замещенных оксиндолов. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа, Россия. 2011, С. 279-282.

305.**ПОГРЕБНОЙ**, С.И. Синтез новых производных 2-аминотиазола, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015, pp. 147-150. ISBN 978-5-906836-11-3.

306.SUCMAN, N., RADUL, O., CURLAT, S., BARBA, A., **POGREBNOI**, S., MACAEV, F. Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцята наукова конференція"Львівські хімічні читання - 2015". Liviv, 24-27 May 2015, p. 0-23.

307.STYNGACH, E., **POGREBNOI**, S., ZVEAGHINTSEVA, M., VALICA, V., UNCU, L., MACAEV, F. Synthesis of vinyl triazole fungicides. In: Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 31 October 2019, Витебск. Витебск: УО «Витебский государственный медицинский университет», 2019, p. 43. ISBN 978-985-466-971-7.

308.KIRPOTINA, L.N., SCHEPETKIN, I.A., HAMMAKER, D., KUHS, A., KHLEBNIKOV, A.I., QUINN, M.T. Therapeutic effects of tryptanthrin and tryptanthrin-6 oxime in models of rheumatoid arthritis. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2020, nr. 11, 1145. ISSN 1663-9812.

309.SCHEPETKIN, I.A., KARPENKO, O.S., KOVRIZHINA, A.R., KIRPOTINA, L.N., KHLEBNIKOV, A.I., CHEKAL, S.I., RADUDIK, A.V., SHYBINSKA, M.O., QUINN, M.T. Novel tryptanthrin derivatives with selectivity as c-jun *N*-terminal kinase (JNK) 3 inhibitors. In: *Molecules*. 2023, nr. 28, p. 4806. ISSN 1420-3049.

310.SCHEPETKIN, I.A., KOVRIZHINA, A.R., STANKEVICH, K.S., KHLEBNIKOV, A.I., KIRPOTINA, L.N., QUINN, M.T., COOK, M.J. Design, synthesis and biological evaluation of novel O-substituted tryptanthrin oxime derivatives as c-Jun *N*-terminal kinase inhibitors. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2022, nr. 13, 958687. doi: 10.3389/fphar.2022.958687. ISSN 1663-9812.

311.TUCKER, A.M., GRUNDT, P. The chemistry of tryptanthrin and its derivatives. Reviews and Accounts. In: *ARKIVOC*. 2012, nr. (I), pp. 546-569. ISSN 1551-7004.

312.RAMANDEEP KAUR, SUNDEEP KAUR MANJAL, RAVINDRA K. RAWAL, KAPIL KUMAR. Recent synthetic and medicinal perspectives of tryptanthrin. In: *Bioorganic &*

Medicinal Chemistry. 2017, nr. 25(17), pp. 4533-4552. doi:10.1016/j.bmc.2017.07.003. ISSN 0968-0896.

313.SHANKAR, G. M., ALEX, V. V., NISTHUL A., A., BAVA, S. V., SUNDARAM, S., RETNAKUMARI, A. P., ANTO, R. J. Pre-clinical evidences for the efficacy of tryptanthrin as a potent suppressor of skin cancer. In: *Cell Proliferation*. 2019, e12710. doi:10.1111/cpr.12710. ISSN 0960-7722.

314.TRIPATHI A., WADIA N., BINDAL D., JANA T. Docking studies on novel alkaloid tryptanthrin and its analogues against enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) of Mycobacterium tuberculosis. In: *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2012, nr. 49, pp. 435-441. ISSN 0975-0959.

315.KLIMOVICHA, A. A., POPOVA, A. M., KRIVOSHAPKOA, O. N., SHTODAA, Y. P., TSYBULSKYB, A. V. A comparative assessment of the effects of alkaloid tryptanthrin, rosmarinic acid, and doxorubicin on the redox status of tumor and immune cells. In: *Biophysics*. 2017, nr. 62(4), pp. 588-594. doi:10.1134/S000635091704010X. ISSN 0006-3509.

316.POPOV, A., et al. Design, synthesis and biomedical evaluation of mostotrin, a new water soluble tryptanthrin derivative. In: *International Journal of Molecular Medicine*. 2020. doi:10.3892/ijmm.2020.4693. ISSN 1107-3756.

317.TSAI, Y.-C., LEE, C.-L., YEN, H.-R., CHANG, Y.-S., LIN, Y.-P., HUANG, S.-H., LIN, C.-W. Antiviral action of tryptanthrin isolated from *Strobilanthes cusia* leaf against human coronavirus NL63. In: *Biomolecules*. 2020, nr. 10(3), p. 366. doi:10.3390/biom10030366. ISSN 2218-273X.

318.GUO, Z. The modification of natural products for medical use. In: *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2017, nr. 7(2), pp. 119-136. doi:10.1016/j.apsb.2016.06.003. ISSN 2211-3835.

319.COLLINS, L., FRANZBLAU, S. G. Microplate Alamar Blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997, nr. 41(5), pp. 1004-1009. doi:10.1128/AAC.41.5.1004. ISSN 0066-4804.

320.**POGREBNOI**, S., DUCA, GH., CRUDU, V., PODGORNII, A., VALICA, V., MACAEV, F. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. In: *Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications*. Ed. Gh. Duca, F. Macaev. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, pp. 21-50. ISBN 978-973-27-2944-1, ISBN 978-606-654-297-5.

321.СТЫНГАЧ, Е.П., МУНТЯНУ, В., **ПОГРЕБНОЙ**, С.И., МАКАЕВ, Ф.З. Новый синтез и антитуберкулезная активность изоконазола. VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа, 2007, С. 223.

322.DUCA, GH., **POGREBNOI**, S., BOLDESCU, V., AKSAKAL, F., UNCU, A., VALICA, V., UNCU, L., NEGRES, S., NICOLESCU, F., MACAEV, F. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: activity against *Mycobacterium tuberculosis*, toxicity, modeling of enzyme binding. In: *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2019, nr. 19(32), pp. 609-619. ISSN: 1568-0266.

323.**POGREBNOI**, S.; CHIRIŢĂ C.; VALICA, V.; MACAEV, F.; CHIFIRIUC, M. C.; KAMERZAN, C.; UNCU, L.; UNCU, A.; NEGREŞ, S.; IONICĂ, F. E.; NICOLESCU, F.; MARANDIUC, I.M.; ŞTEFĂNESCU, E. Studies on the antimycobacterial action of a novel compound of the thiadiazole class, 2-(propylthio)-5*H*- [1,3,4]-thiadiazole[2,3-b]-quinazoline-5-one. In: *Farmacia*, 2017, nr. 65 (1), 69-74. ISSN 0014-8237.

324.MACAEV, F.; UNCU, A.; **POGREBNOI**, S.; IVANCIC, A.; DUCA, Gh.; VALICA, V.; UNCU, L. Studiul sistemelor binare ale *β*-ciclodextrinei și 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei cu potențială acțiune împotriva virusului Dengue. *Congresul național de Farmacie din România*. Ediția a XVI-a. *Farmacia* – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România. București, 28 Septembrie -1 octombrie 2016, ID: 103, p.13.

325.**POGREBNOI**, S.; BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L.; MACAEV, F. New inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: structure, activity against mycobacterium tuberculosis, modelling of enzyme binding. *VIIth International Conference "Chemistry, structure and function of biomolecules"*, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, p.135-137.

326.MACAEV, F.; **POGREBNOI**, S.; BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L. Analysis of Triptanthrin analogs activity against Mycobacteria. *18th International symposium and summer school on bioanalysis*. Komarno, Slovak Republic, June 25-30, 2018. p. 61.

327.**POGREBNOI**, S.; BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA V.; UNCU, L.; GOLIAC, N.; GURINA N.; MACAEV, F. New synthetic analogs of tryptanthin with a valuable antituberculosis potential. In: Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения

фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019. с. 41-42.

328.MACAEV, F., **POGREBNOI**, S., ZVEAGHINȚEVA, M., BOLDESCU, V., DUCA, G. Compusul 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tidiazolo-[2,3-*b*]chinazolin-5-onă, care manifestă activitate antituberculoasă și procedeu de sinteză a acestuia. Brevet de invenţie № 4404 (MD) din 2015.03.18.

329.KHANAM, R., AHMAD, K., HEJAZI, I. I., SIDDIQUE, I. A., KUMAR, V., BHAT, A. R., ATHAR, F. Inhibitory growth evaluation and apoptosis induction in MCF-7 cancer cells by new 5-aryl-2-butylthio-1,3,4-oxadiazole derivatives. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017, nr. 80(5), pp. 1027–1042. ISSN: 1432-0843.

330.KOKATE, S.V.; PATIL, S.V. Synthesis and antimicrobial screening of some new thiazole substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives. In: C*hemical processes,* 2022, nr. 8, 12. ISSN: 2227-9717.

331.JWID M. M., ALI K. F., ABD-ALWAHAB M. H. Design, synthesis, molecular docking and antibacterial evaluation of novel Isoniazid derivatives bearing 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,3-Triazol moieties. In: *International journal of pharmaceutical research*. 2020, nr. 12(4), pp. 2277-2286. ISSN: 0975-2366.

332.РУСУ Г. Г., ГУЦУ Я. Е., БАРБА Н. А. Реакции гидразидов аминобензойных кислот с тетраметилтиурамдисульфидом. În:*Журнал органической химии.*, 1995, т. 31., вып.11, с.1721-1722. ISSN: 0514-7492.

333.MACAEV F. Z. *et all*. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and its structure-anti-mycobacterial activity study. In: *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2005, nr. 13, p. 4842-4850. ISSN 0968-0896/1464-3391.

334.SHAHZADI I., ZAHOOR A. F., TUËZUËN B., MANSHA A., ANJUM M. N., RASUL A., IRFAN A., KOTWICA-MOJZYCH K., MOJZYCH M. Repositioning of acefylline as anti-cancer drug: Synthesis, anticancer and computational studies of azomethines derived from acefylline tethered 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole. In: *Plos one.* 2022, nr. 17(12): e0278027. ISSN: 1932-6203.

335.YASEMIN DUNDAR, FATMA KAYNAK-ONURDAG AND TIJEN ONKLOL. Synthesis and biological evaluation of some 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles bearing Mannich base. In: *Bioorganic & medicinal chemistry reports*. 2019, nr.2:1-2, pp. 32-37. ISSN: 2667-6028.

336.SAYED M. RIYADHAB AND SOBHI M. GOMHA. Two decades of the synthesis of mono- and bisaminomercapto[1,2,4]triazoles. In: *Rsc Advances*. 2020, nr. 10, pp.24994–25012. ISSN: 2046-2069.

337.K.YASHASWINI, B.C. REVANASIDDAPPA, M.VIJAY KUMAR, HEMANTH KUMAR. Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives. In: *Heterocyclic Letters*. 2018, nr. 3,pp. 613-617. ISSN: 2231-3087.

338.MOSTAFA E. SALEM, ESRAA M. MAHROUS, EMAN A. RAGAB, MOHAMED S. NAFIE, AND KAMAL M. DAWOOD. Synthesis and anti-breast cancer potency of mono- and bis- (pyrazolyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine) derivatives as egfr/cdk-2 target inhibitors. In: *Acs Omega.* 2023, nr. 8(38), pp.35359-35369. ISSN: 2470-1343.

339.ANDREY GOTSULYA, YEVHEN ZAIKA, TETIANA BRYTANOVA. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. In: *Journal of faculty of pharmacy ankara / ankara eczacilik fakultesi dergisi*. 2022, nr. 46(2): pp.308-321, ISSN: 1015-3918.

340.PRACASH O., SHARMA N. Reaction of *α,α*-dibromoketones with 4-amino-5-mercapto-3-methyl-s-triazole: synthesis of some 7*H*-7-alkoxy-6-aryl-3-methyl-s-triazolo[3,4-*b][*1,3,4]thiadiazines. In: A*rkivok*. 2007, nr. xvi, pp. 65-72. ISSN: 1551-7012.

341.ALMAJAN G. L. ş. a. New 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles bearing Substituted (phenylsulfonyl)phenyl Moiety as Possible Antimicrobial Agents. In: *Revista de Chimie (Bucharest)*. 2010, nr. 61(9), p. 886-889. ISSN: 0034-7752

342.GERONIKAKI A. ş. a. Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, nr. 12, pp. 6559–6568. ISSN: 0968-0896

343.MACAEV F., RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI** S., BOLDESCU V., RUSU G., SHVETS N., DIMOGLO A., GERONIKAKI A., REYNOLDS R. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2011, nr. 19, pp. 6792-6807. ISSN: 0968-0896.

344.PODGORNÎI, ANA, VALICA, VLADIMIR, **POGREBNOI**, SERGHEI, LUPAŞCU, LUCIAN, UNCU, ANDREI, MACAEV, FLIUR. Antimycotic activity of phenoxythiazolchloralum. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, nr. 4(63), pp. 61-64. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.401681.

345.RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI** S., BARBA A., MACAEV F. Synthesis and characterization of [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)aryl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1 carbothioamides. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2011, nr. 6(1), pp.90-100. ISSN: 1857-1727.

346.RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI** S., MACAEV F. New Generation anti TB agents from 3-aminobenzoic acid. The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”. Chisinau, Moldova, 2007, PP 085.

347.RIBKOVSKAIA Z.YU., **POGREBNOI** S.I., SHVETS N., DIMOGLO A.S., MACAEV F. Rapid discovery of anti-tubercular agents from amino-benzoic acids via computer-based activity prediction. The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova”. 2009, 150.

348.**POGREBNOY S.I.,** RYBKOVSKAYA Z.YU., VLAD L.A., MACAEV F.Z. Synthesis of new thioureas with anti-tuberculosis activity based on acetophenones and aminobenzoic acids. VII All-Russian Scientific Conference "Chemistry and Medicine, ORKHIMED-2009" with the Youth Scientific School. Ufa, Russia, 2009, p. 212.

349.RYBKOVSKAYA Z., **POGREBNOY S.I.,** MACAEV F.Z. Synthesis of new derivatives *N*-((3)-4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamide. All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "New Materials, Chemical Technologies and Reagents for Industry, Medicine and Agriculture Based on Petrochemical and Renewable Raw Materials". Ufa, Russia. 2011. P. 227-229.

350.RYBKOVSKAYA, Z.YU.; **POGREBNOI**, S.I.; MACAEV, F.Z. Reactions of mono- and di-halogenketones with 2(4)-(4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols. In: XV Youth School-Conference on Organic Chemistry. Ufa, Russia, May 31-June 3, 2012, abstracts. Ufa, 2012, p. 173-174.

351.РЫБКОВСКАЯ, З.Ю.; **ПОГРЕБНОЙ**, С.И.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез новых оснований манниха - производных 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов. В: *XV Молодежная школа-конференция по органической химии*. Уфа, Россия, 31 мая - 3 июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, с. 181-182.

352.MACAEV, F.; **POGREBNOI**, S.; PODGORNI, A.; IVANCI, A.; DUCA, G.; VALICA, V.; PARI, S. Derivați de 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazol cu toxicitatea scazută în calitate de noi inhibitori ai virusului febrei Dengue. *Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România. București, 28 septembrie - 1 octombrie 2016, ID: 44, p.34. ISSN: 2537-6373

353.RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI** S., MACAEV F. Compuşi 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăţi antituberculoase conţinând tiouree disubstituită. Brevet de invenţie № 4118 (MD) din 2010.09.02.

354.RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI** S., MACAEV F. Compuşi 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăţi antituberculoase conţinând tiouree monosubstituită. Brevet de invenţie № 4125 (MD) din 2010.09.17.

355.CRINI, G. Review: A History of Cyclodextrins. In: *Chemical Reviews.* 2014. nr. 114(21), pp.10940–10975. doi:10.1021/cr500081p. ISSN: 0009-2665

356.DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / H. Dodziuk. – Warsaw: Willey-VCH, Weinheim, 2006. – 504 p doi:10.1002/3527608982. ISBN-13: 978-3-527-31280-1, ISBN-10: 3-527-31280-3.

357.PARLATI, S., GOBETTO, R., BAROLO, C., ARRAIS, A., BUSCAINO, R., MEDANA, C., & SAVARINO, P. Preparation and application of a *β*-cyclodextrin-disperse/reactive dye complex. In: *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2007, nr. 57(1-4), pp. 463–470. doi:10.1007/s10847-006-9235-6. ISSN 1388-3127.

358.SHIMPI S., et al.: Cyclodextrins: Application in different routes of drug administration, In: *Acta Pharmaceuticals.* 2005, nr. 55 pp.139–156. ISSN: 1424-8247.

359.MÜLLER S., et al. New modified *β*-cyclodextrin derivatives as detoxifying agents of chemical warfare agents (II). In vitro detoxification of cyclosarin (GF): General screening and toxicokinetic aspects of OP scavengers. In: *Toxicology Letters.* 2013 nr. 216, pp.206-212. ISSN: 0378-4274.

360.WILLE T., et al. Detoxification of nerve agents by a substituted-cyclodextrin: Application of a modified biological assay. In: *Toxicology.* 2009, nr. 265, pp.96-100. ISSN 0300-483X.

361.BRANDHUBER F., et al. Detoxification of tabun at physiological pH mediated by substituted-cyclodextrin and glucose derivatives containing oxime groups. In: *Toxicology.* 2012, nr. 302, pp.163-171. ISSN 0300-483X.

362.ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., **POGREBNOI**, S., LUPAŞCU, L., BARBA, A., DUCA, G., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., TERTEAC, D., BRÎNZAN, A., MACAEV, F. Resin acids as raw material for the preparation of cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietitoic acid and chromenol hybrid. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2022, nr. 2(17), pp. 109-119. ISSN 1857-1727. DOI: https://doi.org/10.19261/cjm.2022.942.

363.IVANCIC, A.; MACAEV, F.; AKSAKAL, F.; BOLDESCU, V.; **POGREBNOI**, S.; DUCA, Gh. Preparation of alginate-chitosan-cyclodextrin micro- and nanoparticles loaded with anti-tuberculosis compounds. In: *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2016, nr. 7, pp. 1208-1218. ISSN 2190-4286.

364.PARI, S.; VALICA, V.; MACAEV, F.; **POGREBNOI**, S.; BOLDESCU, V.; STÎNGACI, E.; DUCA, Gh.; IVANCIC, A.; RUSNAC, L.; NICOLAI, E.; UNGUREANU, A.; UNCU,

L.; MACAEVA, A. Determinarea toxicităţii acute a unor noi compuşi chimici cu proprietăţi antituberculoase. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2015, nr. 1, pp. 445-451.

365. BOLDESCU, V., KRUDU, V., SUCMAN, N., **POGREBNOI**, S., ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., **POGREBNOI**, V., MACAEV, F. Molecular concepts of macrophage targeting. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2013, nr. 2(8), pp. 21-31. ISSN 1857-1727. DOI: https://doi.org/10.19261/cjm.2013.08(2).02.

366. BOLDESCU V., BRATU I., BORODI GH., KASCO I., BENDE A., DUCA GH., MACAEV F., **POGREBNOI** S., RIBKOVSKAIA Z. Study of binary systems of *β*-cyclodextrin with a highly potential anti-mycobacterial drug. In: *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2012, nr. 74(1-4), pp. 129-135. ISSN 1388-3127.

367. БОЛДЕСКУ, В.В.; БАРБЭ, А.Н.; ГОРИНЧОЙ, Е.; СТЫНГАЧ, Е.П.; **ПОГРЕБНОЙ**, С.И.; ИВАНЧИК, А.В.; МАКАЕВ, Ф.З. Изучение бинарных систем изоконазола с *β*-циклодекстрином методом ЯМР. IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. Тез. докл. Уфа, 2013, 219.

368. ИВАНЧИК, А.; БОЛДЕСКУ В.; ПОДГОРНЫЙ А.; **ПОГРЕБНОЙ** С.; ДУКА; Г.; ЕФТОДИЙ, С.; ЧЕБАНУ, Н.; КРУДУ, В.; ВАЛИКА, В.; МАКАЕВ, Ф. Получение и антитуберкулезная активность наноразмерной бинарной системы *β*-циклодекстрина с 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-[5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил] тиомочевиной. В: Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015. Новоабзаково, 31 мая - 06 июня 2015, с. 156.

369. ZVEAGHINTSEVA, Marina, STYNGACH, Evgenia, **POGREBNOI**, Serghei, LUPAŞCU, Lucian, BARBA, Alic, DUCA, Gh., VALICA, Vladimir, UNCU, Livia, KRAVTSOV, Victor, TERTEAC, Dumitru, BRÎNZAN, Alexandru, MACAEV, Fliur. CEE-D_PS: Amorphous and crystalline preparation of *β*-cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietiic acid and chromenol-triazole hybrid. In: *Ecological and environmental chemistry*. 2022, Ed. 7, 3-4 martie 2022, Chișinău. Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2022, Ediția 7, Vol.1, p. 0. ISBN 978-9975-159-07-4. DOI: 10.19261/eec.2022.v1

370. HEERES, J. 2-Aryl-1,3-Dioxolanes. Патент 4141908, США (1977).

371. HEERES, J. Imidazole derivatives and intermediates in their preparation. Патент 4154738, США (1979).

372.HOERES, Jan, BACKX, Leo, HUBELE, Adolf. 2-Phenyl-2-(1(*H*)-imidazolylmethyl)-1,3dioxan-derivate, Verfaren zu ihrer Her.

373.HEERES, J. 1,3-Dioxolan-2-ylmethylimidazoles. Патент 4141908, США (1975).

374.HEERES, J. 1-(4-Alkyl-2-aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1-*H*- imidazoles. Патент 4156008, США (1979).

375.HEERES, J. 1,3-Dioxolan-2-ylmethylimidazoles. Заявка 2602770, ФРГ (1975).

376.HEERES, J. Imidazole derivates and intermediates in their preparation. Патент 4181664, США (1978).

377.HEERES, J. 1-(2-Ar-4R-1,3-dioxolan-2ylmethyl)-imidazoles. Патент 4101666, США (1975).

378.UDO, K., 2-Aryl –2-azolylmethyl-1,3-dioxepine. Заявка 3232737, ФРГ (1982).

379.TANOURY, G.J., HETT, R., WILKINSON, H.S., WALD, S.A., SENANAYAKE, C.H. Total synthesis of (2R,4S,2'S,3'R)-hydroxytraconazole: implementations of a recycle protocol and a mild 73 and safe phase-transfer reagent for preparation of the key chiral units. In: *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003, nr. 14(22), pp. 3487-3493. ISSN 0957-4166.

380.VAN REET, Gustaaf, HEERES, Jan, WALS, Lourens. Antimicrobial and plant-growthregulating triazole derivatives. Патент 4160838, США (1978).

381.HEERES, J., BACKX, L., HUBELE, A., NYFELER, R. Substituted 1-(2-aryl-1,3-dioxolan-2- ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazoles. Патент 4338327, США (1979).

382.JORGEN, A.A., PER, G. The absolute configuration of econazole, an antifungal agent. The crystal structure of (R) – (-) –econazole hydrobromide. In: *Acta Chemica Scandinavica.* 1987, nr. A41(9), pp. 496-500. ISSN 0904-213X.

383.HEERES, J., BACKX, L.J.J., MOSTMANS, J.H., VAN CUTSEM, J. Antimycotic imidazoles. IV. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole. A new potent orally active broodspectrum antifungal agent. In: *Journal of Medicinal Chemistry.* 1979, nr. 22(8), pp.1003-1005. ISSN 0022-2623.

384.КРИМЕР, М.З., СТЫНГАЧ, Е.П. Синтез 2,4-бис(азолилметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксоланов. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Republicii Moldova. Ştiinţe biologice şi chimice.*, 1994, nr. 2, p. 55-58.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1.2. Азолил-2-метил-1,3-диоксоланы

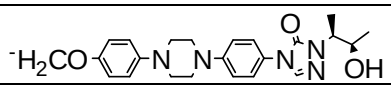
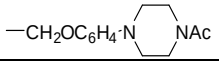
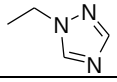
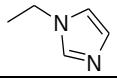
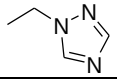
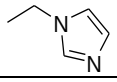
№	R^1	R^2	R^3	X	*n*	Литературный источник
106	H	-$CH_2CH_2CH_3$	H	N	0	140
105b	H	-CH_2OH	H	CH	0	371, 371
105c	H	H	Et	CH	1	372
105d	H	4-Cl-C_6H_4-	H	CH	0	373-375
105e	H	4-Me-C_6H_4-	H	CH	0	373
105f	H	4-F-C_6H_4-	H	CH	0	373
105g	H	2-Cl-C_6H_4-	H	CH	0	373
105h	H	2,4-Cl_2-C_6H_3-	H	CH	0	373
105i	H	2-Br-C_6H_4-	H	CH	0	373
105j	H	Et	H	CH	0	374
105k	H	-$CH_2C_6H_5$	H	CH	0	376, 377
105l	H	-CH_2-O-C O C_6H_5	H	CH	0	377
105m	H	H	H	N	4	378
105n	H		H	N	0	379
105o	H	Me	H	N	0	380
105p	H	-CH_2-O-CH_2-C_6H_5	H	N	0	381
105q	H	-CH_2-O-CH_3	H	N	0	381
105r	H	-CH_2-OH	H	N	0	381
105s	H	-CH_2-O-CH_2- 4-Cl-C_6H_4	H	N	0	382
105t	H		H	CH	0	383
105u	H		H	N	0	384
105v	H		H	N	0	384
105w	H		H	H	0	384
105x	H		H	H	0	384

Таблица 3.5.

Противогрибковая активность испытанных соединений (величина)

Соединение		*A.fum.*	*A.v.*	*A.o.*	*A.n.*	*T.v.*	*P.f.*	*P.o.*	*P.v.c.*
153a	МИК	270±1.0	540±2.0	270±1.0	270±1.0	190±5.0	270±2.0	270±1.0	270±2.0
	МБК	5400±1.0	810±3.0	540±1.0	540±2.0	270±1.0	540±2.0	540±1.0	540±3.0
153b	МИК	600±2.0	210±1.0	150±3.0	150±5.0	113±1.0	150±2.0	76±1.0	300±1.0
	МБК	1800±40.0	300±1.0	300±3.0	300±1.0	150±1.0	600±2.0	150±2.0	600±3.0
153c	МИК	612±3.0	306±1.0	150±1.0	150±2.0	150±1.0	214±2.0	76±1.0	306±1.0
	МБК	1224±4.0	612±2.0	306±1.0	306±2.0	306±1.0	306±1.0	150±3.0	612±2.0
153d	МИК	560±1.0	70±1.0	70±2.0	140±1.0	102±3.0	140±1.0	35±1.0	194±1.0
	МБК	1120±30.0	140±1.0	140±1.0	280±1.0	140±1.0	280±1.0	70±2.0	280±1.0
153e	МИК	654±2.0	81.75±1.0	81.75±2.0	163±1.0	163±1.0	229±3.0	81.75±1.0	654±3.0
	МБК	1308±30.0	163±1.0	163±1.0	327±2.0	327±1.0	327±3.0	163±1.0	1630±30.0
153f	МИК	379.5±1.0	759±2.0	379.5±1.0	379.5±1.0	189.75±2.0	759±2.0	253±1.0	379.5±1.0
	МБК	506±2.0	1012±30.0	506±2.0	506±1.0	253±1.0	1012±20.0	506±1.0	506±3.0
153g	МИК	113.8±2.0	113.8±1.0	56.9±1.0	113.8±1.0	79.7±2.0	113.8±1.0	113.8±2.0	159.4±3.0
	МБК	227.7±1.0	227.7±2.0	113.8±1.0	227.7±1.0	113.8±1.0	227.7±1.0	227.7±2.0	227.7±1.0
153h	МИК	246.7±1.0	123.3±1.0	123.3±2.0	123.3±1.0	123.3±1.0	246.7±1.0	246.7±2.0	246.7±1.0
	МИК	493.5±2.0	246.7±1.0	246.7±1.0	246.7±2.0	246.7±1.0	493.5±2.0	493.5±1.0	740.1±2.0
153i	МБК	458.4±1.0	458.4±1.0	114.6±1.0	229.2±1.0	114.6±2.0	229.2±2.0	229.2±1.0	229.2±1.0
	МИК	916.8±3.0	687.6±2.0	229.2±1.0	458.4±1.0	229.2±1.0	458.4±1.0	458.4±2.0	458.4±1.0
153j	МБК	431.7±1.0	431.7±1.0	201.4±1.0	143.9±1.0	143.9±2.0	431.7±1.0	1151±30.0	1151±20.0
	МИК	575.6±1.0	575.6±2.0	287.8±1.0	287.8±1.0	287.8±1.0	575.6±2.0	1439±30.0	1439±20.0
153k	МБК	33.1±1.0	92.1±1.0	184.2±2.0	22.1±1.0	92.1±1.0	184.2±1.0	184.2±1.0	184.2±1.0
	МИК	46.0±1.0	184.2±2.0	368.5±1.0	46.0±1.0	184.2±1.0	368.5±1.0	368.5±1.0	368.5±2.0
153l	МИК	316.1±1.0	316.1±1.0	158±1.0	316.1±1.0	158±1.0	632.2±2.0	79±1.0	632.2±1.0
	МБК	632.2±2.0	632.2±1.0	316.1±1.0	632.2±3.0	316.1±1.0	1264.5±30	158±1.0	1264±40.0
153m	МИК	229±2.00	163.5±1.0	163.5±1.0	81.7±1.0	115±2.0	163.5±1.0	163.5±1.0	163.5±1.0
	МБК	327±1.0	327±1.0	327±2.0	327±1.0	163.5±1.0	327±2.0	327±1.0	327±2.0
153n	МИК	142.7±1.0	199.8±2.00	71.3±2.0	71.3±1.0	71.3±2.0	142.7±1.0	99.9±2.0	142.7±1.0
	МБК	285.5±1.0	285.5±2.0	142.7±1.0	142.7±1.0	142.7±2.0	285.5±1.0	142.7±1.0	285.5±1.0
Ket/zole	МИК	380±1.20.0	2850±68.0	380±1.20.0	380±8.20.0	4750±58.0	380±1.6	3800±58.0	380±1.2
	МБК	950±2.2	3800±84.0	950±3.3	950±6.3	5700±86.0	950±2.6	3800±48.0	950±2.2
Bif/zole	МИК	480±2.2	480±1.2	480±2.8	480±1.2	640±2.8	640±1.2	480±2.0	480±2.2
	МБК	640±3.4	640±0.8	800±1.8	640±2.2	800±3.8	800±2.1	640±1.6	640±3.4

Эксперименты дублировались и повторялись трижды. Значения выражаются в ±SD. *A.fum.- Aspergillus fumigates, A.v. – Aspergillus versicolor, A.o. – Aspergillus ochraceus, A.n. – Aspergillus niger, T.v. – Trichoderma viride, P.f. – Penicillium funiculosum, P.o. – Penicillium ochrochloron и P.v.c. – Penicillium verrucosum* var. *cyclopium.*

ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Я нижеподписавшийся, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

ПОГРЕБНОЙ СЕРГЕЙ

Подпись 

Число 16.07.2026

europass Curriculum vitae

INFORMAŢII PERSONALE POGREBNOI Serghei



22 Alecu Russo Str., Ap.79, MD-2044 Chisinau (Moldova)

+373 69 131 138 +373 22 341 248 +373 22 739 758

richserg@gmail.com

http://los.asm.md

Data nașterii 25 iunie 1963 | Nationalitatea Republica Moldova

EXPERIENŢA PROFESIONALĂ

2015 – Present Cercetător științific coordonator

Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Chimie

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau (Republica Moldova)

2012 Conferențiar cercetător

Institutul de Chimie al Academiei de Stat a Moldovei

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau (Republica Moldova)

http//ichem.asm.md

2006 – 2011 Cercetător științific superior

Institutul de Chimie al Academiei de Stat a Moldovei

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau (Republica Moldova)

http//ichem.asm.md

2000 – 2005 Cercetător științific

Institutul de Chimie al Academiei de Stat a Moldovei

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau (Republica Moldova)

1988 – 1999 Cercetător științific stagiar

Institutul de Chimie al Academiei de Stat a Moldovei

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau (Republica Moldova)

1985 – 1987 Inginer chimist

Institutul de Chimie

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2006 Doctorat în Chimie

Institutul de Chimie al Academiei de Stat a Moldovei

str. Academiei,3, MD-2028 Chisinau (Republica Moldova)

1980 – 1985 **Licența în Chimie**
Universitatea de Stat din Moldova (USM)
Str. Alexei Mateevici 60, MD-2009 Chișinău (Republica Moldova)

1970 – 1980 **Studii Medii de Cultură Generală**
Școala Medie Nr 53, Chisinau (Moldova)

STAGII DE CERCETARE

2014 **Cercetător invitat (stagiu DAAD de o lună)**
University of Rostock,
Rostock, Germania,

2008 **Cercetător invitat (stagiu de 8 luni)**
University of Rostock,
Rostock, Germania,
sub îndrumarea profesorului Armin Borner

2004 **Cercetător invitat (stagiu de 6 luni)**
Wageningen University & Research,
Wageningen , Țările de Jos,
sub îndrumarea profesorului A. de Groot

Limba maternă: Rusa

Alte limbi străine cunoscute

	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Conversație	Discurs oral	
Engleza	B2	C1	B2	B2	C1
Româna	C1	C1	A2	A2	B2
Poloneza	B1	B1	B1	B1	B1
Ucraineană	A1	A1	A1	A1	A2

Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat
Cadrul european comun de referință pentru limbi străine

Competențe dobândite la locul de muncă

Sinteza compușilor organici heterociclici complecși, inclusiv a derivaților de triazol, imidazol, oxadiazol, a lichidelor ionice pe bază de imidazolină și a precursorilor chirali ai compușilor steroizi.
Tehnici de caracterizare, procesare și interpretare a datelor, inclusiv izolarea și purificarea compușilor, determinarea structurii prin TLC, GC, HPLC, spectroscopie IR, RMN și spectrometrie de masă (MS), analiza amestecurilor de reacție, interpretarea rezultatelor experimentale și elaborarea rapoartelor științifice.

Competenţă digital Competențe avansate de utilizare a programelor din pachetul Microsoft Office.
Familiarizat(ă) cu programe profesionale utilizate în domeniul chimiei, precum ISIS Base, ISIS Draw, ChemOffice, WinDraw și SpinWorks.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Domeniu de cercetare Chimie organică

Publicații științifice Peste o suta de publicații

Linkuri relevante https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=14037920700

https://scholar.google.com/citations?user=HAP0t98AAAAJ&hl=ru

https://orcid.org/0000-0003-2827-505X

https://ichem.md/en/pogrebnoi-serghei