

Министерство образования и науки Российской Федерации

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

Доклад о научно-исследовательской работе

Фамилия, имя, отчество Максимов Евгений Александрович

Институт химии

Кафедра органической и биоорганической химии

Направление подготовки 04.06.01 – Химические науки

Направленность Органическая химия

Тема диссертации: Перегруппировка 3-арилгидразоно-3Н-фуран(пиррол)-2-онов в условиях кислотного катализа.

Научный руководитель д.х.н., профессор А.Ю. Егорова

Содержание

Введение.....	3
1. Литературный обзор.....	5
2. Цель исследования и обсуждение результатов.....	30
2.1. Синтез и изучение строения 3-(гет)арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов.....	32
2.1.1. Синтез и изучение строения 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов...	32
2.1.2. Синтез и изучение строения 3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов.	35
2.2. Химические свойства 3-(гет)арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов.....	45
2.2.1. Реакции 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов с электрофильными агентами.....	45
2.2.2. Модификация 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа.....	48
2.2.3. Модификация 3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа.....	50
2.3. Изучение электронных абсорбционных спектров поглощения.....	54
2.4. Комплексообразующие свойства 3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов.....	59
Выводы.....	62
Список публикаций.....	64
Участие в научных конференциях, семинарах.....	66
Участие в грантах.....	66
Список используемых источников.....	67

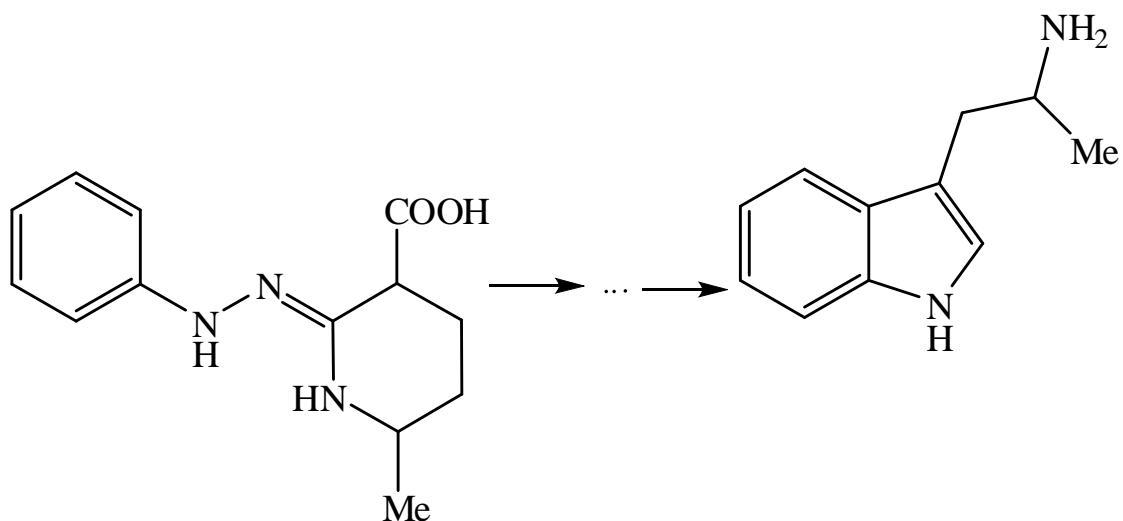
Введение

Вот уже много лет структуры, содержащие гидразонную функцию, привлекают к себе внимание исследователей и химиков синтетиков, поскольку являются удобным и препаративно доступным исходным материалом для создания разнообразных ациклических и гетероциклических структур.

Гидразонозамещенные фураноны, содержащие функциональные группы, представляют интерес в качестве исходных соединений, продукты химических превращений которых проявляют выраженное биологическое действие. Возможность варьирования заместителей в гидразонном фрагменте и в гетероцикле ещё более увеличивает их препаративную ценность [1-4].

В основе синтеза многих известных и широко применяемых лекарственных средств лежит модификация структур, содержащих гидразонный фрагмент, под действием кислотного катализа, в условиях перегруппировки Фишера [5-6]. Подобным образом получены индопан, мексамин и др.

Индопан:



Гидразонный фрагмент способен принимать участие в химических превращениях и оказывает влияние на ход реакций. Гидразоны способны выступать в роли электрофилов и нуклеофилов, подвергаться различным трансформациям; в их структуре содержится несколько реакционных центров: два атома углерода (карбонильной и иминной групп), а так же два атома азота, имеющих различную основность; кроме того имеется подвижная система двойных связей и свободные пары электронов, что способствует созданию в молекуле сопряжения.

женной системы, обеспечивает возможность управления их реакционной способностью (рис. 1).

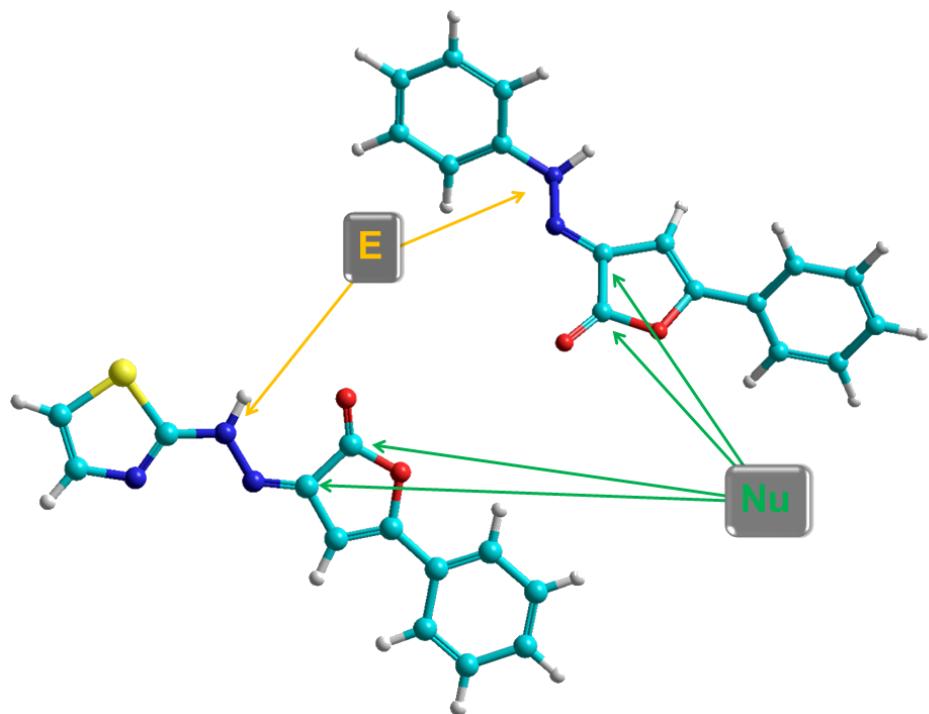


Рис. 1. Структура 5-Ar-3-(гет)арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов.

В связи с этим изучение строения и химических свойств 3-арил(гетарил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов является **актуальной задачей**.

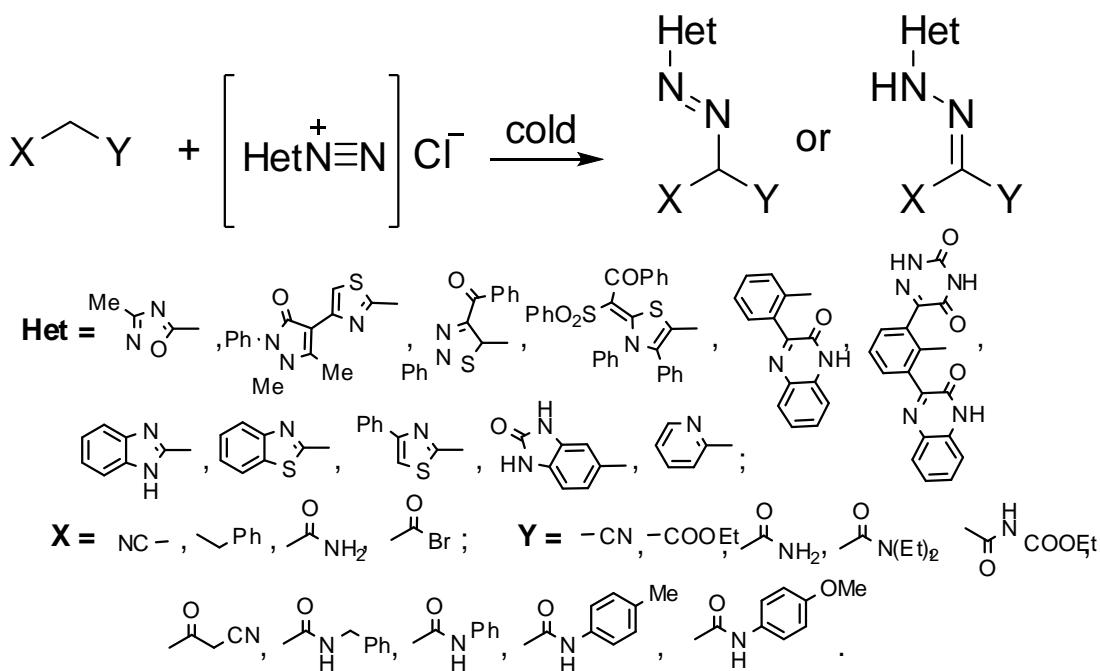
1 Литературный обзор

В настоящее время широко изучаются гетероциклические соединения, проявляющие большой спектр полезных свойств. Некоторые из них применяются в промышленности, медицине и других областях. Введение в молекулу гидразонного фрагмента заметно изменяет их химические и прикладные свойства. В литературе известно значительное количество данных о биологической активности соединений, содержащих гидразоновый фрагмент. Некоторые из них нашли применение в качестве химиотерапевтических препаратов, обладающих противомикробной, противотуберкулезной активностью. Эффективные противовоспалительные и анальгетические препараты найдены среди гидразонопиразолов. Гидразоны, содержащие в своем составе активные функциональные группы, представляют значительный интерес, например, в качестве красителей и индикаторов. Особенности строения гидразонов гетероциклического ряда позволяют проводить самые различные трансформации. Введение дополнительных функциональных групп позволяет использовать такие соединения в качестве исходного материала для получения новых практически значимых веществ.

До настоящего момента 3-арил(гетарил)гидразоно-3Н-фуран-2-оны остаются не до конца исследованными соединениями, синтетический потенциал которых не исчерпан и представляет интерес для дальнейших исследований. В литературе практически отсутствуют сведения о химических превращениях гидразонопроизводных фуранонов.

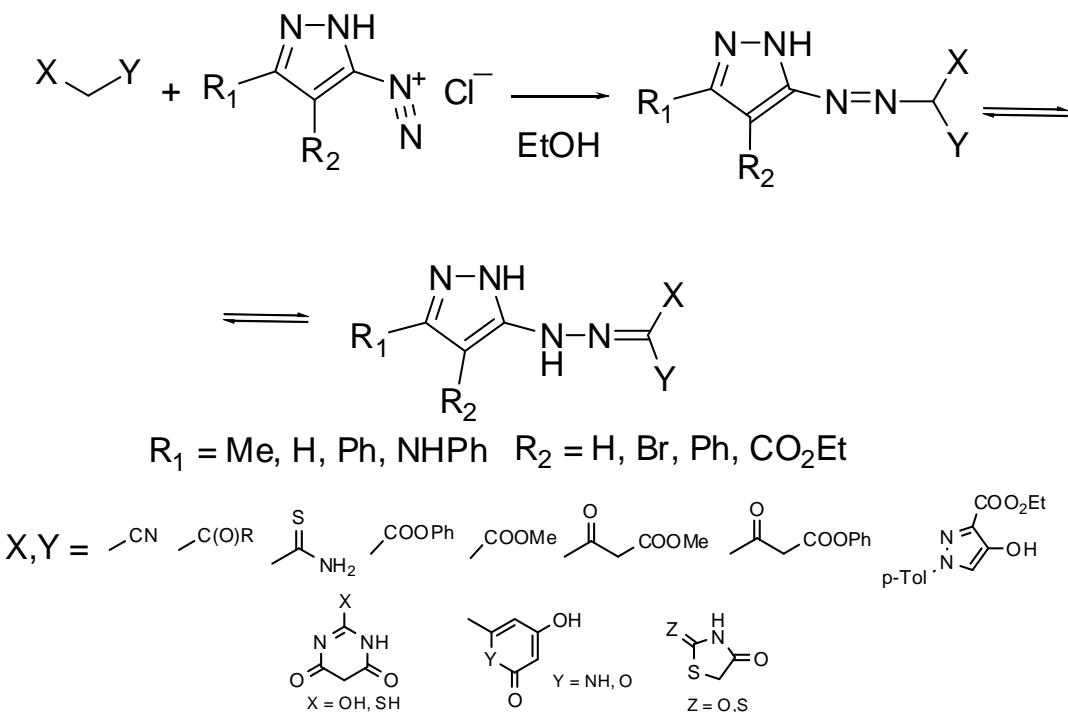
Ранее были показаны различные способы получения 3-арилгидразонозамещенных гетероциклов. [1-3] Установлено, что наиболее простым и удобным способом является реакция азосочетания метиленактивных соединений с солями арил(гетарил)диазония. [4-10] Широко изучены способы получения соединений, содержащих гетарилгидразонный фрагмент на основе реакции азосочетания соответствующих гетероароматических солей диазония с метиленактивными компонентами (СН-кислотами). В настоящее время в литературе встречается большое количество оригинальных и обзорных статей по данной тематике.

Несмотря на различные подходы к осуществлению реакции (различные субстраты, изменение pH и других параметров) взаимодействие всегда протекает по классическому механизму азосочетания. Наибольший интерес к синтезу таких систем связан с возможностью их использования в качестве исходных соединений для получения азотсодержащих гетероциклов. В качестве азокомпоненты часто используются алифатические соединения, содержащие электронакцепторные заместители, такие как сложноэфирная, карбонильная или цианогруппы. [11-36]



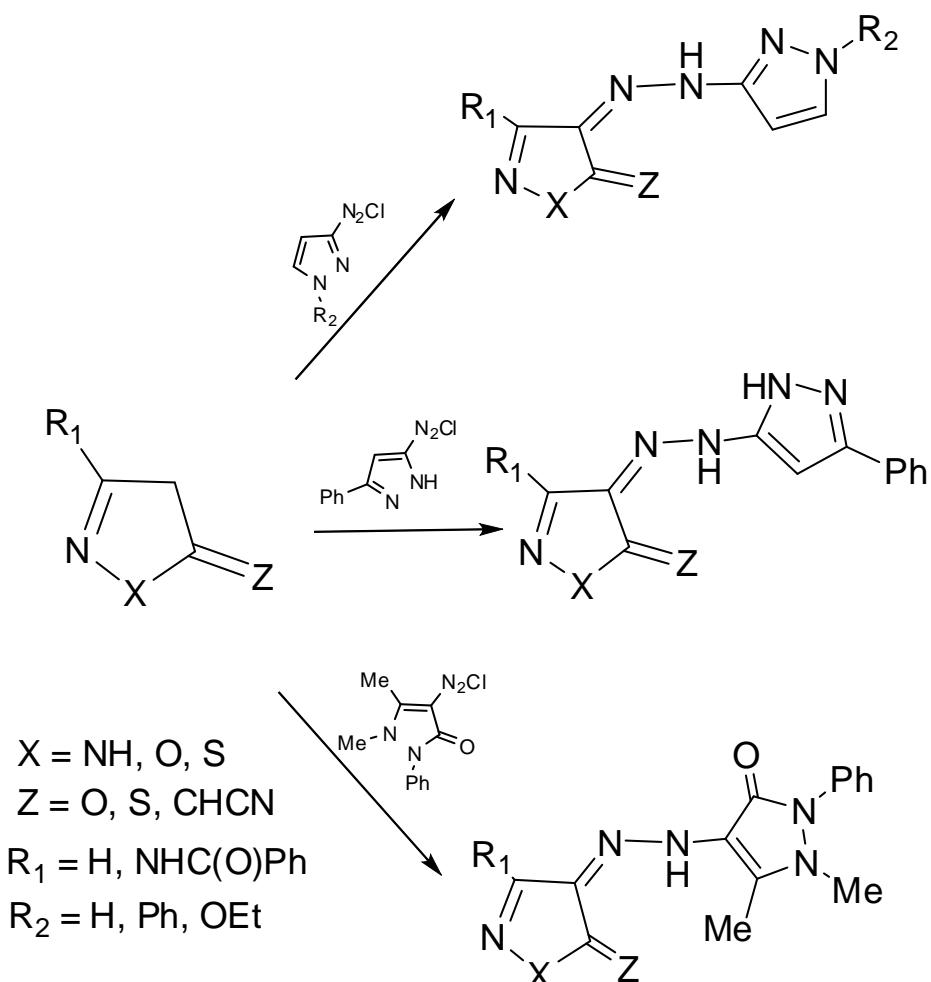
Чаще всего происходит образование соединений, стабилизованных в форме гидразона, как наиболее кинетически устойчивой. Однако нередко в литературе встречаются публикации, в которых авторы в аналогичных условиях реакции получают изомерные азосоединения. [37-39]

Несмотря на большое количество публикаций по этой тематике, данное направление в органической химии остается актуальным и широко исследуемым. Недавно в литературе появились новые сведения о взаимодействии солей гетарилдиазония с активными метиленсодержащими компонентами. Для получения диазосоставляющих были использованы производные аминопиразолов. Реакцию Яппа-Клингемана проводили в классических условиях, полученные соли пиразолилдиазония использовали *in situ*. В качестве азокомпоненты авторы использовали алифатические СН-кислоты. [40-44]

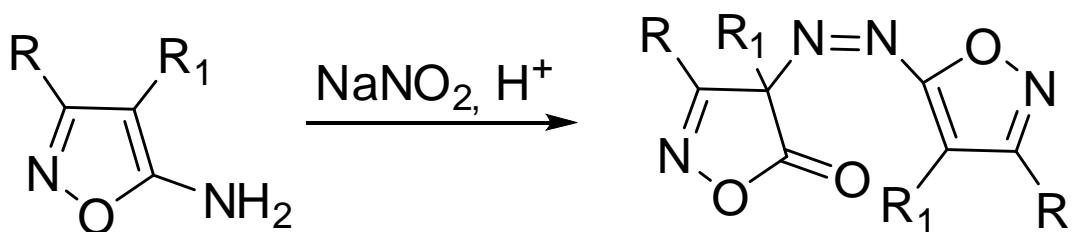


Авторы доказали существование полученных соединений в двух таутомерных формах – азо- и гидразо-. Стабильность одной из них (пиразолазосоединений) обусловлена наиболее протяженной цепью сопряжения. По спектральным данным и с использованием хроматографических методов анализа установлен таутомерный переход из азо-формы в форму гидразо под действием различных факторов (пониженная температура, перекристаллизация, осушка образцов и т.д.).

Получить гетарилгидразонозамещенные гетероциклы возможно реакцией азосочетания соответствующих солей гетарилдиазония с метиленактивными компонентами. [45-47] В спектрах ИК обнаружены внутримолекулярные водородные связи между NH-протоном и карбонильным атомом кислорода. Данные ЯМР¹Н-спектроскопии этих соединений подтверждают образование гетарилгидразонозамещенных гетероциклов. Для пиразолилгидразонов в ЯМР-спектрах обнаружены дополнительные сигналы, характерные для азоформы.

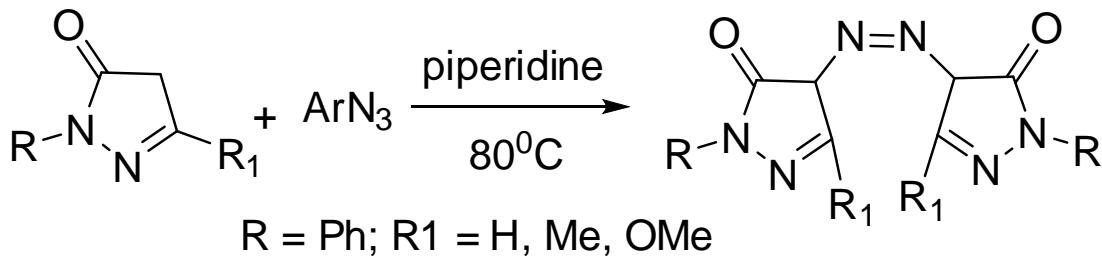


В синтезе 4-изоксазолилазо-изоксазолин-5-онов 5-аминоизоксазол выступает в качестве диазо- и азокомпоненты одновременно. Реакция протекает в серной кислоте при низких температурах, атака диазосоставляющей происходит по метиновому углеродному атому, сопровождающаяся разрушением ароматичности системы, одновременно аминогруппа непрореагировавшего гетероцикла вступает в реакцию с образованием 4-(изоксазол-5-ил-диазенил)-4H-изоксазол-5-онов. [48-51]

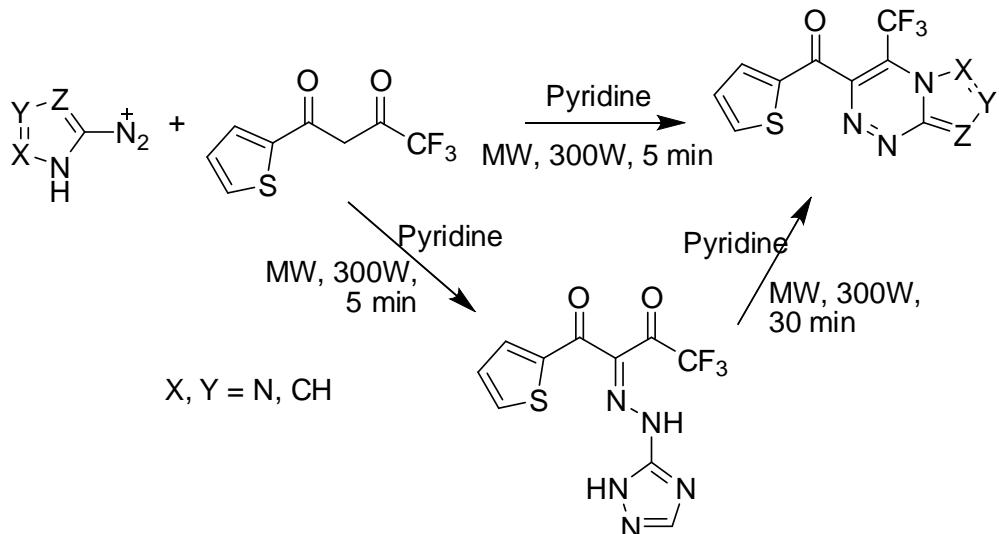


$\text{R} = \text{H, Me, Br, Ph, CO}_2\text{Et}$; $\text{R}_1 = \text{CONH}_2, \text{CO}_2\text{Et, CN, C}_6\text{H}_4\text{NO}_2, \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Pyridyl, Pyridazinyl, Ph, NO}_2, \text{OMe}$

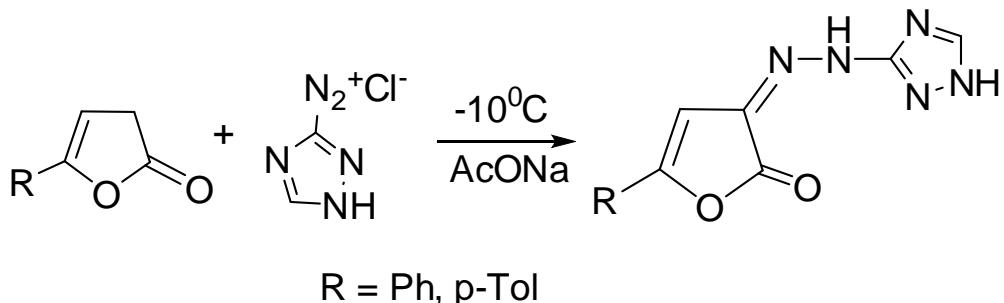
Реакция 2-пиразолин-5-онов с ароматическими азидами в пиридине при нагревании до 80°C приводит к образованию симметричных азопиразолонов. [52] На основании данных ЯМР- и ИК-спектроскопии было установлено наличие азо-формы – азо и доказано образование 4,4'-(диазен-1,2-диил)бис(1*H*-пиразол-5(4*H*)онов). [53]



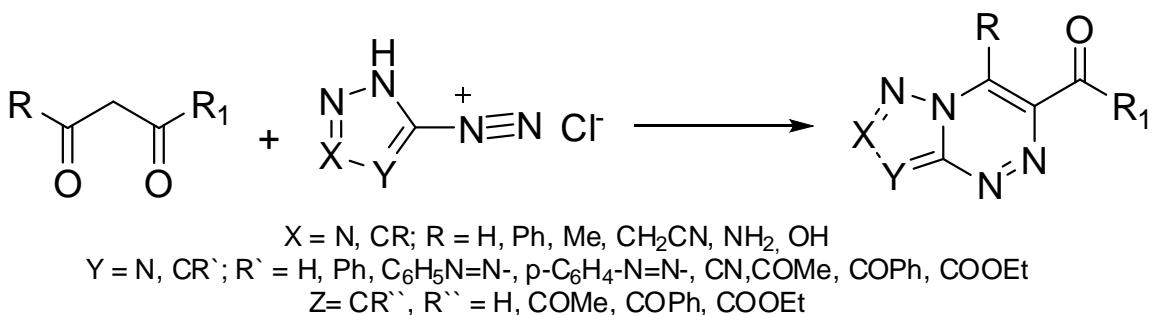
Необычные условия реакции были подобраны для взаимодействия 1-(2-тиенил)-4,4,4-трифторбутантиона с солями гетарилдиазония. Азосочетание проводили не в классических условиях, при низких температурах в водно-спиртовом или водно-ацетоновом растворе, а в условиях микроволнового синтеза, в качестве растворителя использовали пиридин. Получить нециклический гидразон, в условиях реакции удалось, только в случае взаимодействия нитрата 4*H*-1,2,4-триазол-3-диазония с 4,4,4-трифтор-1-(тиофен-2-ил)бутан-1,3,6-дионом. Реакция последнего с хлоридами 1*H*-пиразол-5-диазония и 1*H*-имида-2-диазония в аналогичных условиях не приводят к образованию нециклических продуктов, а происходит гетероциклизация в тиофен-2-ил(4-(трифторметил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)метанон и тиофен-2-ил(4-(трифторметил)имидацоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)метанон, соответственно. [54]



При пониженой температуре реакции с -5 до -10°C авторам удалось получить триазолилгидразонозамещенные 3Н-фуран-2-оны. Азосочетание протекает в водно-спиртовом растворе в присутствии безводного ацетата натрия. По данным физико-химических методов анализа полученные продукты охарактеризованы как 3-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)гидразоно)- 3*H*-фуран-2-оны. [55]

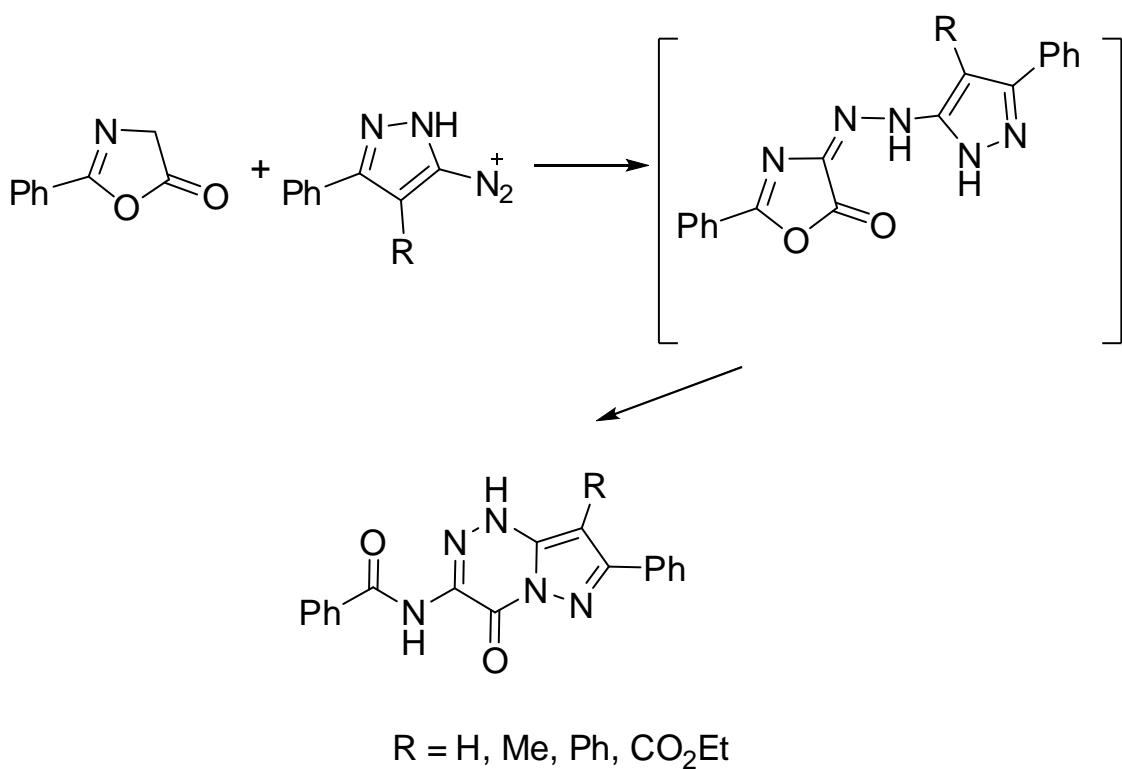


В некоторых случаях выделить нециклические продукты реакции не удается. Использование азотсодержащих гетероциклов для получения диазосоставляющей приводит к дополнительной спонтанной гетероциклизации гидразонов с образованием конденсированных триазолопроизводных. Например, в случае реакции 1,3-дикарбонильных с солями триазол-5-илдиазония происходит образование соответствующих производных конденсированных пиразоло(триазоло)триазинов. [56-59]

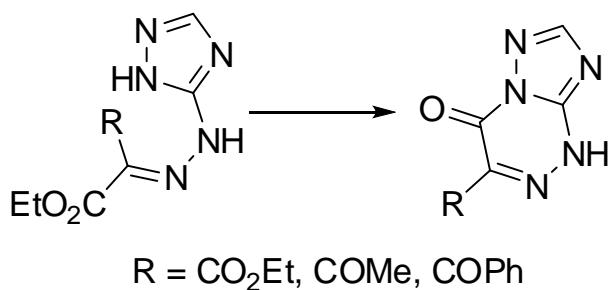


Аналогичная спонтанная гетероциклизация с образованием конденсированных систем возможна при азосочетании гетероциклических соединений с солями гетарилдиазония. Реакция фенилисоксазола с солями пиридазоллдиазония не останавливается на стадии образования гидразосоединения. Последний в условиях реакции претерпевает раскрытие исоксазольного цикла с образованием

ем неустойчивого интермедиата, который гетероциклизуется с участием атома азота пиридазинонового цикла. [60-61]

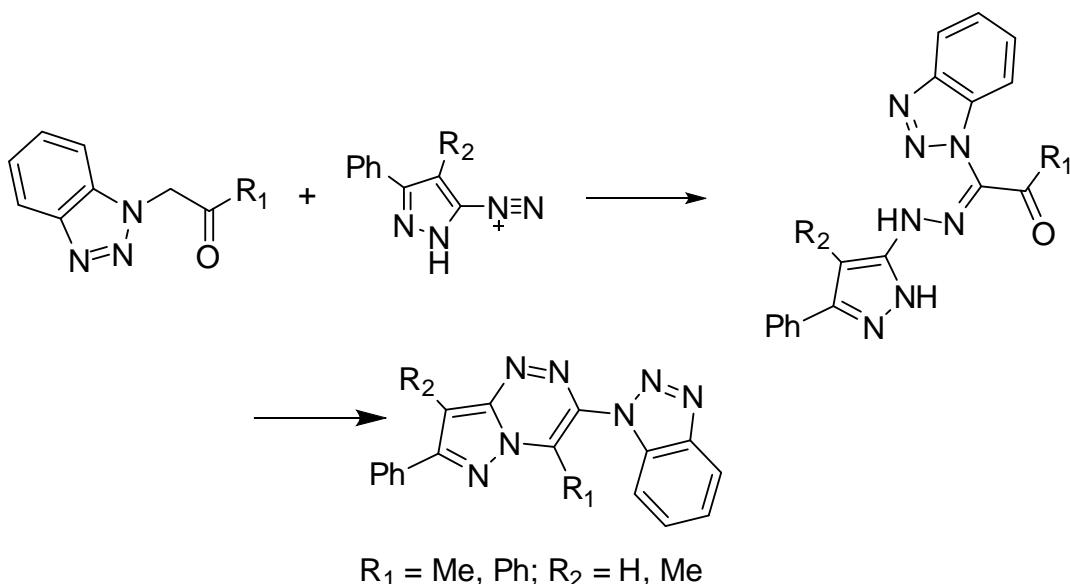


В некоторых случаях для получения сложно построенных N -(4-оксо-7-фенил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)бензамидов, исходные гидразоны проходят дополнительную термическую обработку. При нагревании исходных этиловых эфиров 2-(2-(1 H -1,2,4-триазол-5-ил)гидразоно)-3-оксокислот, авторами были получены замещенные триазолотриазиноны. Реакцию проводили при нагревании в условиях кислотного катализа. [62-63]



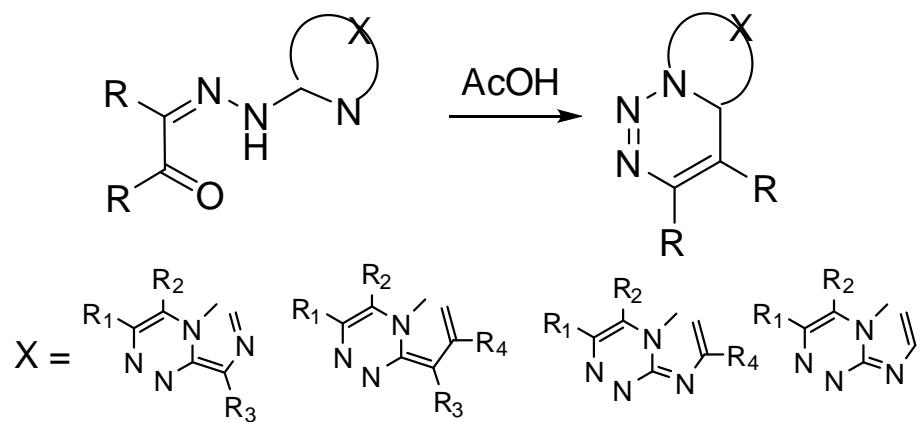
Интересно, что азосочетание солей пиразолидиазония с 1-(1 H -бензо[д][1,2,3]триазол-1-ил)кетоном протекает региоселективно и с образованием только одного продукта реакции из нескольких возможных. С привлечением современных физико-химических методов анализа авторы установили,

промежуточным интермедиатом является 1-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-1-(2-(3-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)гидразоно)кетон. Для доказательства его образования данное вещество было дополнительно выделено из реакционной смеси и подверглось дополнительной обработки. При нагревании в спиртовом растворе ациклический пиразолилгидразон претерпевает гетероциклизацию за счет атаки аминогруппы пиразольного фрагмента на карбонильный атом углерода с образованием 3-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-7-фенилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина. [64-65]



Одним из доказательств образования конденсированных систем стало выделение промежуточных гидразонов в условиях реакции Яппа-Клингемана и дальнейшая их модификация под действием микроволнового излучения.

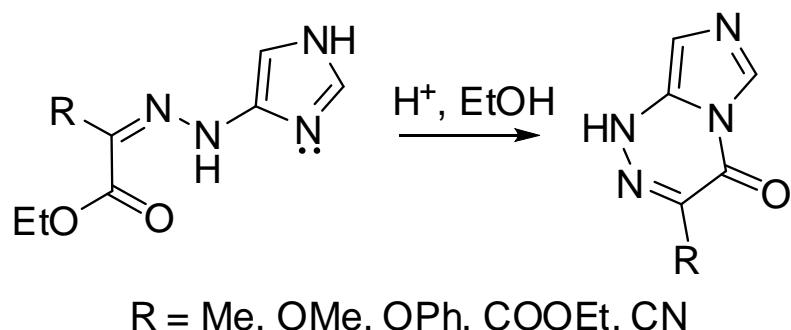
Получить конденсированные гетероциклы на основе гидразо- или азо-производных возможно в других условиях реакции. Например, под действием уксусной кислоты гетарилгидразоны, имеющие в цикле NH-звено, способны к внутримолекулярной циклизации в соответствующие азолы (пиразолы, триазолы,ベンзимидазолы). [66-68]



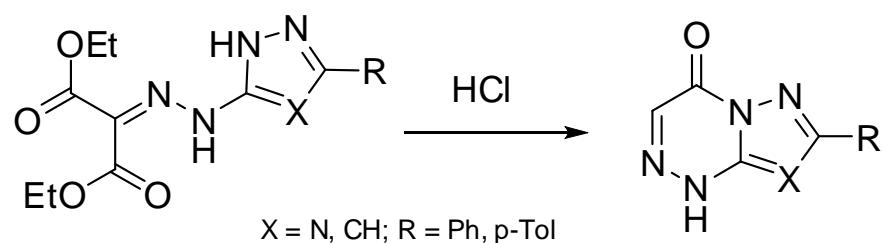
$R_1 = \text{COMe, COEt, COOEt, CN, H, Me}$; $R_2 = \text{Me, Pr, NH}_2, \text{Et, NHMe}$,
 $R_3 = \text{H, p-ClC}_6\text{H}_4, \text{CO}_2\text{Et, CONH}_2, \text{Br}$; $R_4 = \text{H, p-MeOC}_6\text{H}_4, \text{SCH}_2\text{Ph, SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

$R = \text{Me, Ph}$

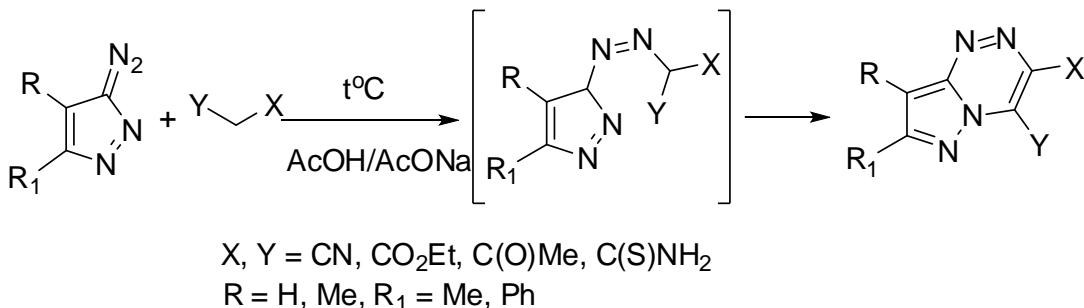
Механизм образования таких систем подробно изучен и описан в [69]. Авторами так же предложена схема гетероциклизации гидразонозамещенных соединений по sp^2 -гибридизированному атому азота. Реакция протекает в подкисленном растворе этанола с образованием имидазотриазинонов. [70-72]



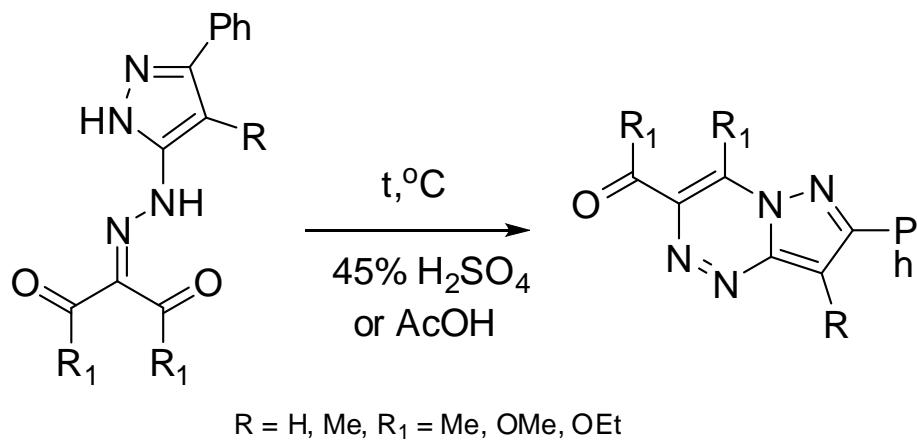
Нагревание триазолилгидразонов в присутствии соляной кислоты приводит к образованию продуктов конденсации - триазолотриазинам. [73-75] Следует отметить, что циклизация протекает по кетонной группе, а не по сложно-эфирной.



С другой стороны, малононитрилы, и цианоацетамиды позволяют получить производные конденсированных 1,2,4-триазины. Назначение циклического соединения включает в себя начальное образование ациклических гидразонов, которые подвергаются немедленной внутринуклеофильной атаке по циано- или амидной группам. [76-79]

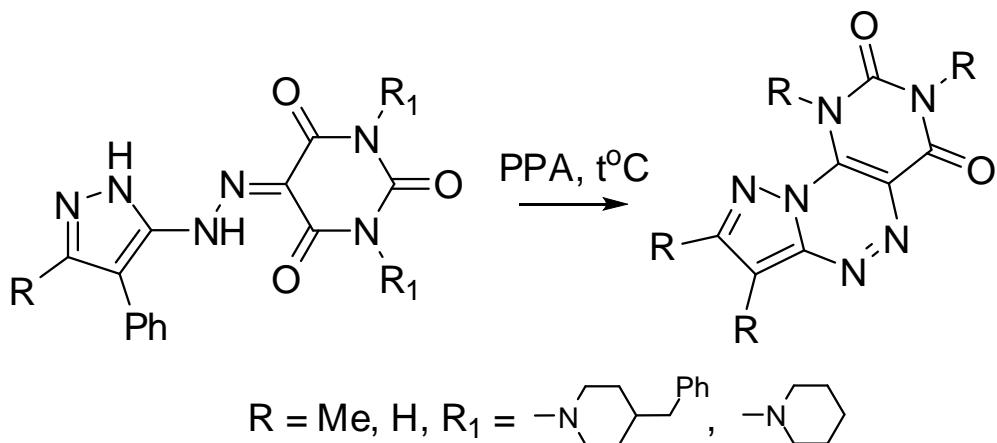


При нагревании исходных нециклических гидразонов пиразольного ряда, имеющих в своей структуре 1,3-дикетонный фрагмент, были получены би- и трициклические пиразолотриазины. Проведение реакции при нагревании в условиях кислотного катализа позволяют получить с большим выходом, до 70%, продукты гетероциклизации. [80-] Изменение условий реакции, нагревание гидразонопроизводного 1,3-индандиона в присутствии 45% серной кислоты приводит к продуктам, по спектральным характеристикам, не отличающимся от вышеописанных. [79-83]

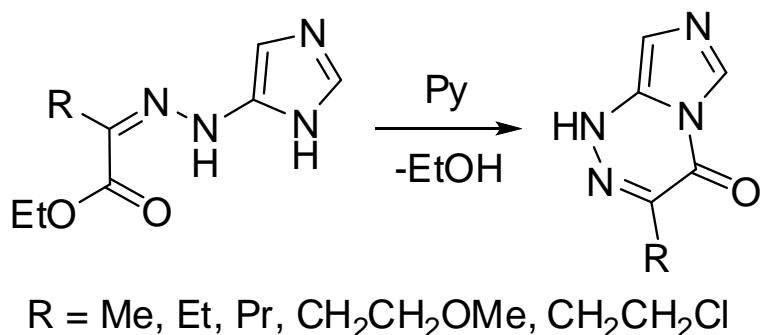


В некоторых случаях циклизация в присутствии сильных минеральных кислот не происходит. В связи с этим циклоконденсация гидразонопроизводных пиридиновых структур соответствующие трициклические системы с фрагментом пиразоло[5,1-c][1,2,4]триазина проводилась в присутствии полифосфорной кислоты. Выбор таких нестандартных жестких условий перегрупп-

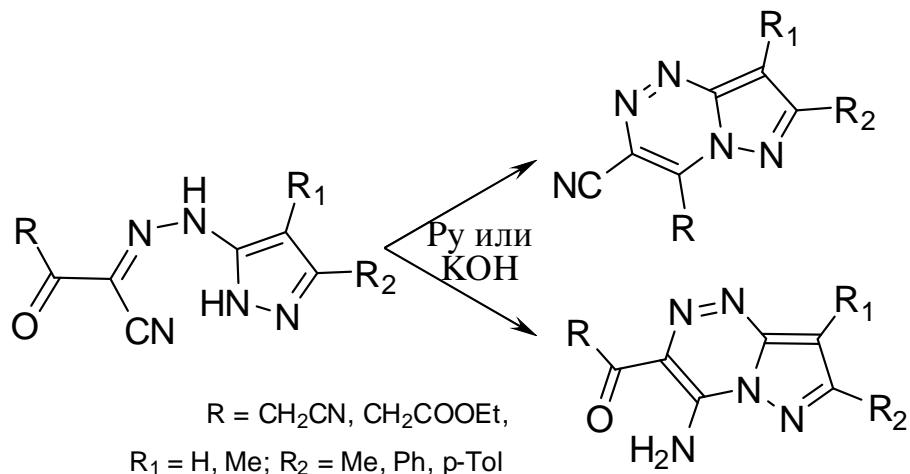
пировки гидразонов объясняется стерически сложным строением исходных соединений. [44, 79, 84]



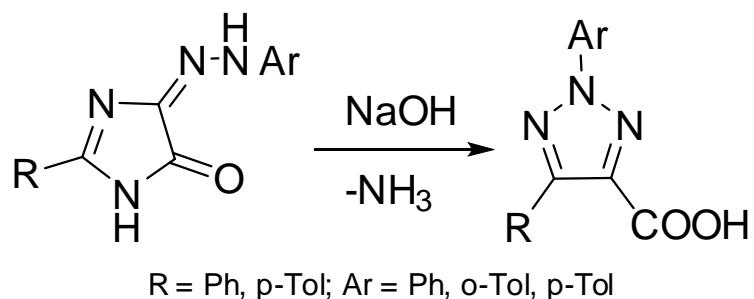
Циклизация гетарилгидразонов возможна не только в кислой, но и в основной среде. В ряде случаев гетероциклизация протекает аналогично с отщеплением молекулы спирта и образованием замещенных 3-имидаzo[5,1-c][1,2,4]триазин-4(1H)-онов. [8, 74, 85-89]



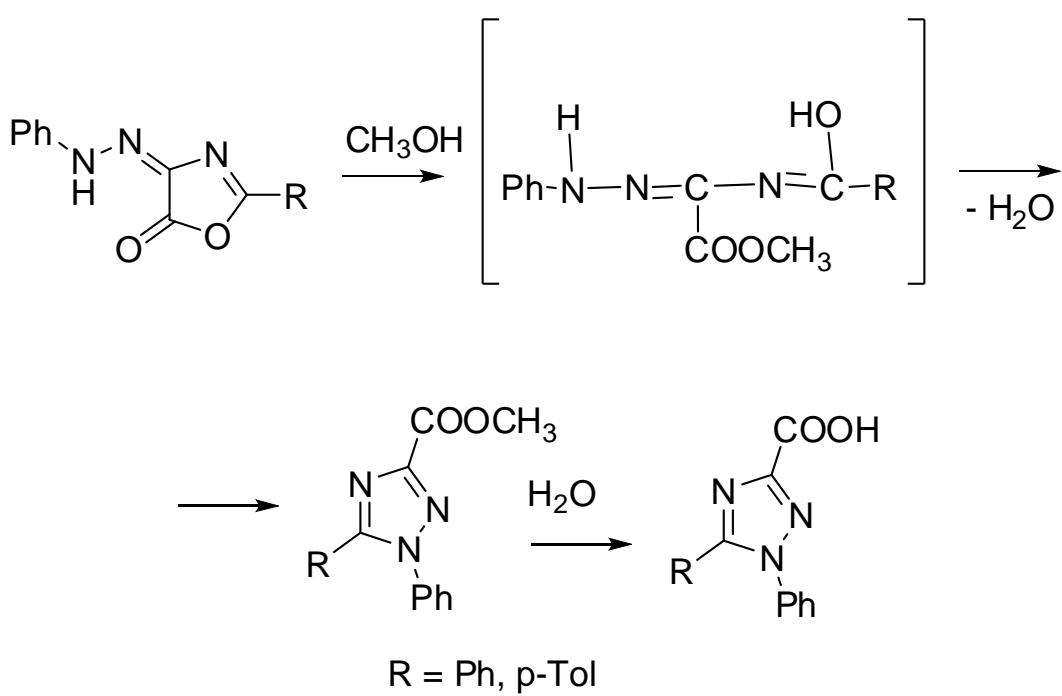
В литературе встречаются данные о гетероциклизации гидразонов, полученных азосочетанием β -кетонитрилов с солями гетарилдиазония, в условиях основного катализа в производные пиразолотриазинов. Наличие двух электронакцепторных групп приводит к образованию нескольких продуктов реакции. [90-92]



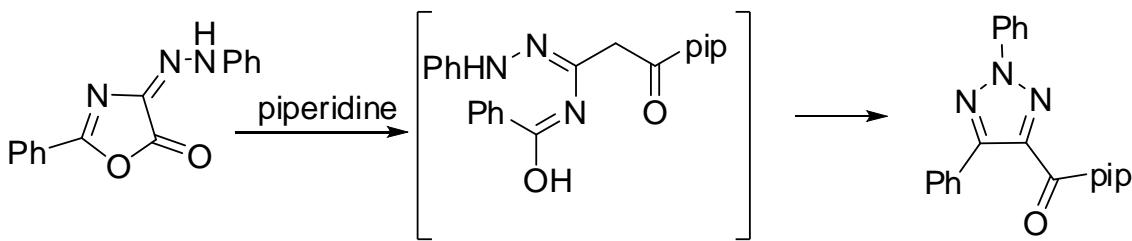
Длительное кипячение 4-арилгидразоно-1*H*-имида 5(4*H*)-онов в растворе сильных щелочей приводит к раскрытию цикла и дальнейшему отщеплению молекулы аммиака с образованием 2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот. [93-94]



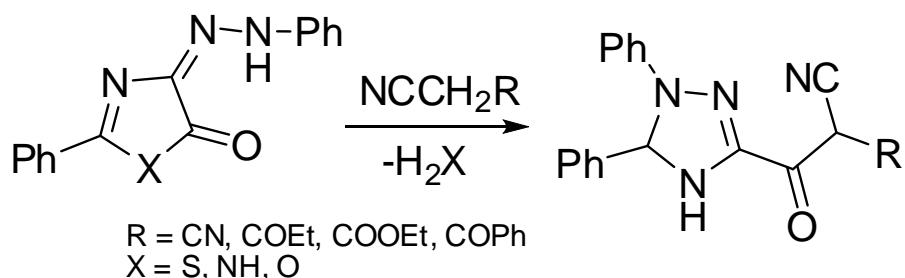
Механизм такого процесса был подробно изучен на примере реакции циклизации гидразонозамещенных изоксазолонов. Продолжительное кипячение исходных соединений в метаноле в присутствии 25% раствора хлорида аммония приводит к раскрытию изоксазольного цикла за счет генерированного метилата аммония и последовательной циклизации, сопровождающейся отщеплением молекулы воды. Образующийся метиловый эфир подвергается гидролизу в результате чего происходит синтез производных триазолкарбоновых кислот. [95-96]



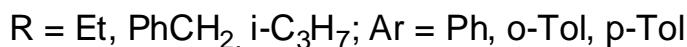
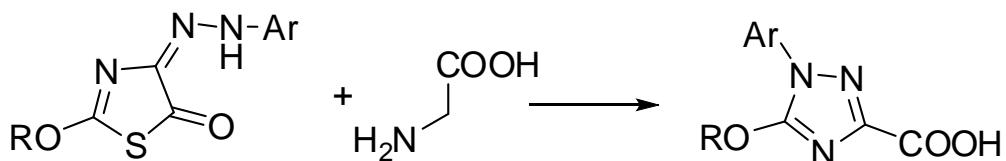
Смена растворителя на пиперидин приводит к перегруппировке 2-фенил-4-(2-фенилгидразоно)-4*H*-изоксазол-5-она с образованием (2,5-дифенил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(пиперидин-4-ил)метанона. Под действием пиперидина происходит раскрытие цикла. Реакция останавливается на стадии образования пиперидиновых производных и сопровождается последующим гидролизом, как представлено выше. [97]



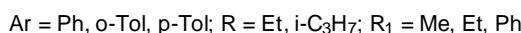
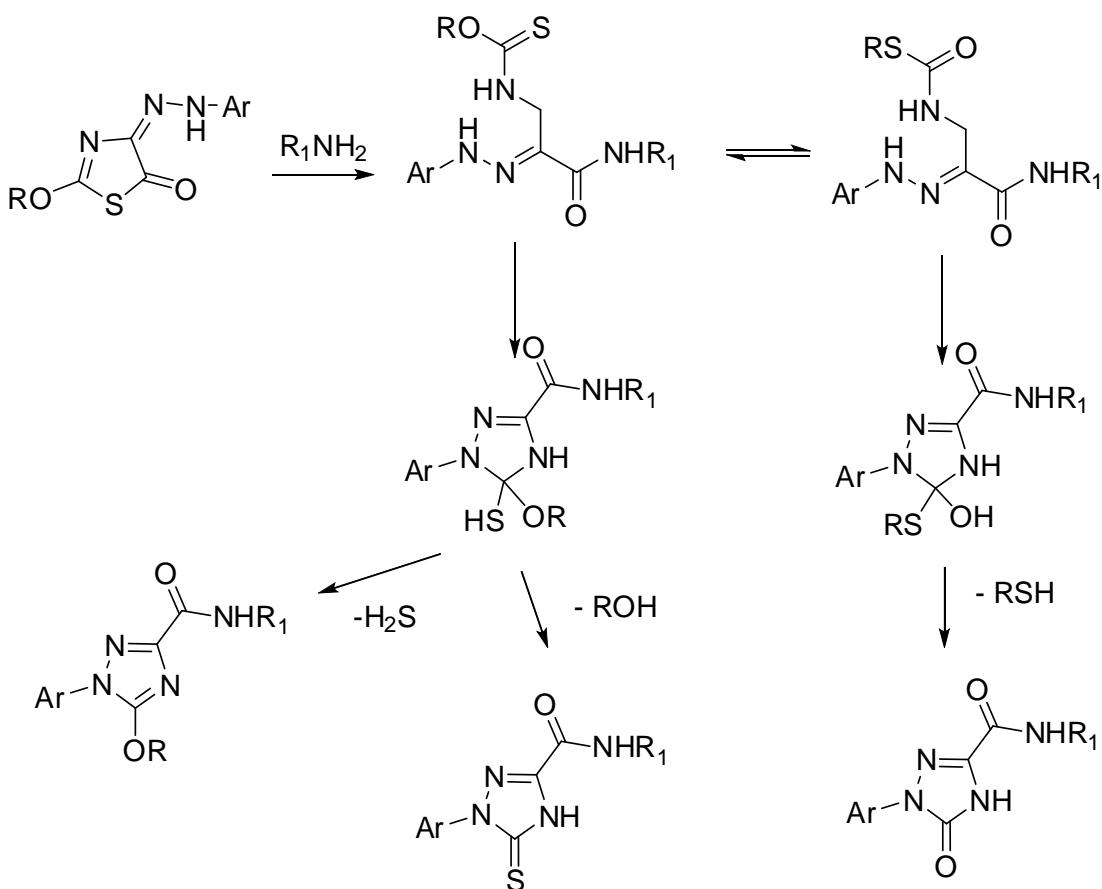
Производные триазолов получаются также при кипячении гидразотиазолинонов/изоксазолонов с метиленактивными нитрилами. Реакция начинается с раскрытия цикла и сопровождается последующей гетероциклизацией при участии активной метиленовой группы реагента с образованием производных 3-(1,5-дифенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-3-оксопропанилнитрилов. [98-101]



Аналогичные исследования были проведены египетскими учеными. Показано, что азопроизводные тиазолинонов вступают в реакцию с глицином. Взаимодействие сопровождается раскрытием цикла и последующей гетероциклизацией за счет отщепления молекулы сероводорода. Конечным продуктом является бесцветное соединение, охарактеризованное как 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота. [102-105]

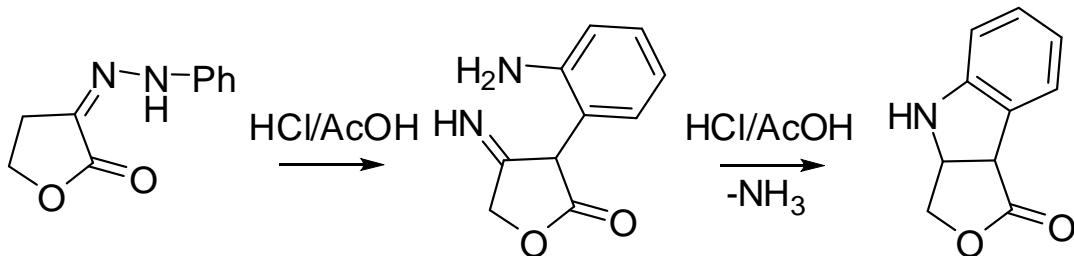


Реакцию гетероциклизации возможно осуществить также под действием аминов алифатического и ароматического рядов. 2-Гидрокси-4-арилгидразоно-4*H*-тиазол-5-оны использовались как исходные соединения. Во всех случаях в качестве продуктов взаимодействия получены вещества, не имеющие окраски, строение которых подтверждалось данными ИК-спектроскопии. [106-107] Варьируя условия проведения процесса, возможно получить различные продукты реакции. В качестве доказательства протекающих процессов, авторам удалось выделить и охарактеризовать с привлечением спектральных методов анализа промежуточные соединения.



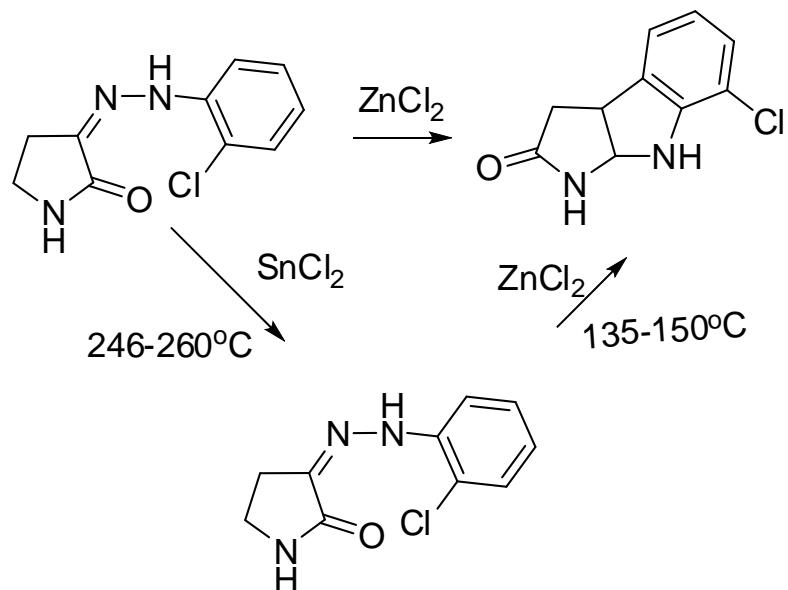
Другой подход к гетероциклизации гидразонов гетероциклического ряда был описан немецкими учеными. [108] При нагревании фенилгидразонов а-кето- γ -бутиrolактона в смеси соляной и ледяной уксусной кислот через 1,5 минуты происходит образование соединения, охарактеризованного авторами как

3-(2-аминофенил)-4-иминодигидрофуран-2-он. Более длительное нагревание исходного соединения в условиях реакции приводит к перегруппировке Фишера и образованию конденсированного индолприводного. 3,3a,4,8b-Тетрагидро-1*H*-фуро[3,4-b]индол-1он был также получен из промежуточно полученного иминофуранона нагреванием в течение 1 часа в смеси соляной и ледяной уксусной кислот. [109]

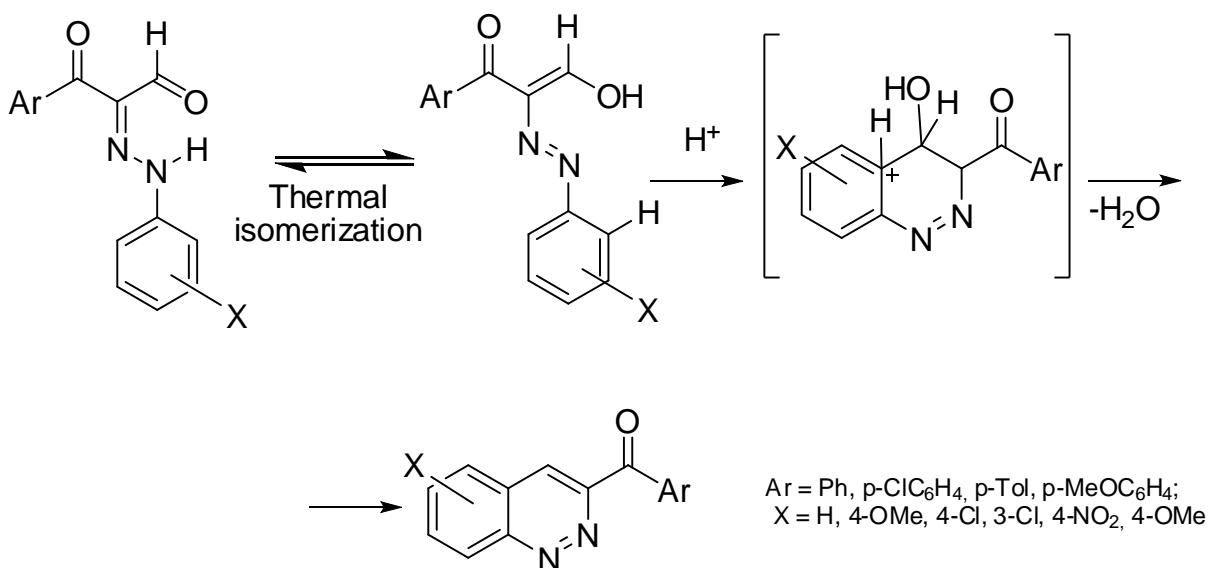


Перегруппировку Фишера гидразонов, содержащих в арилгидразонном фрагменте хлор, можно осуществить действием на них кислотами Льюиса. [110]

В качестве основного продукта перегруппировки Фишера в присутствии хлорида цинка является 7-хлоро-3,3a,8,8a-тетрагидропироло[2,3-b]индол-2(1*H*)-он. Авторы подробно останавливаются на изучении механизма реакции. Позже было показано, что использование в качестве кислоты Льюиса безводный хлорид олова (II) позволяет выделить нециклический арилгидразонотетрагидропирол-2-он. Циклизация промежуточных гидразонов возможна только в присутствии хлорида цинка, что приводит к образованию трициклических структур. [111-112]

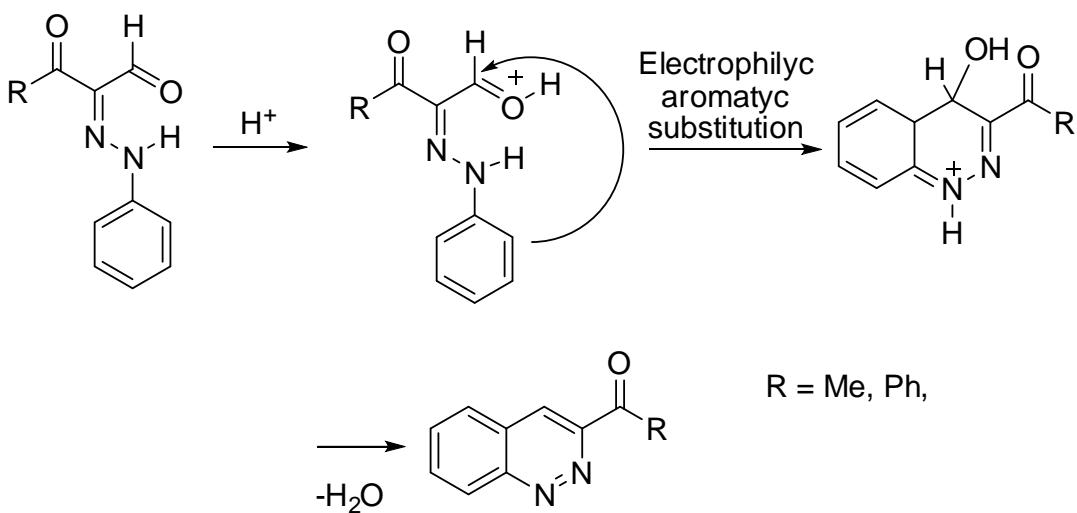


Циклизация гидразонов возможна не только при участии гетероатомов. Изучены перегруппировки арилгидразонов, протекающие за счет атома углерода в *ортто*-положении арилгидразонного фрагмента. Реакция может протекать в кислой среде – в присутствии сильных кислот, а также в газовой фазе – под действием полифосфорной кислоты. [113-115]



С привлечением данных газожидкостной хроматографии установлен механизм протекания данной реакции. При нагревании системы исходное вещество-полифосфорная кислота проходит изомеризацию начального гидразона в азосоединение, которое под действием кислоты претерпевает 6π -циклизацию с последующим отщеплением молекулы воды и образованием бициклических структур. Наличие заместителя в арилидразонном фрагменте существенно влияет на скорость протекания процесса и выход продуктов реакции. Присутствие электронакцепторного заместителя в *мета*-положении относительно гидразонного фрагмента существенно увеличивает скорость циклизации, а наличие в *пара*-положении нитрогруппы существенно снижает скорость активации углеродного атома в *ортто*-положении арилгидразонного кольца, что приводит к меньшему выходу продуктов реакции.⁴⁴

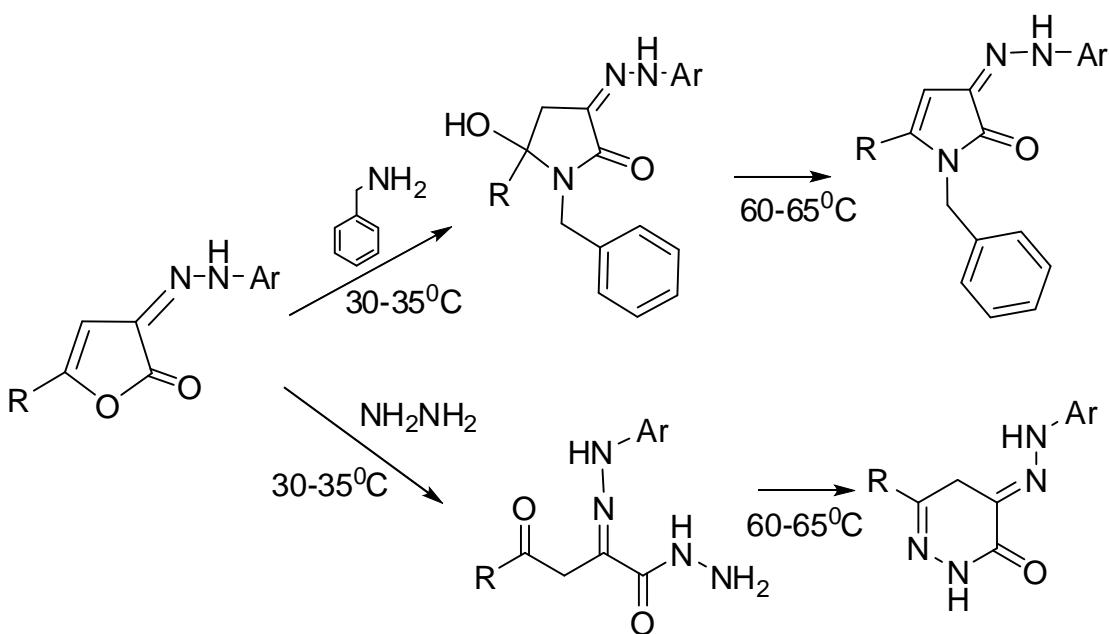
Аналогичная реакция протекает в присутствии концентрированной серной кислоте. Однако, механизм циклизации иной. [116-117] Авторы установили, что в растворе вначале происходит протонирование системы, а затем циклизация.



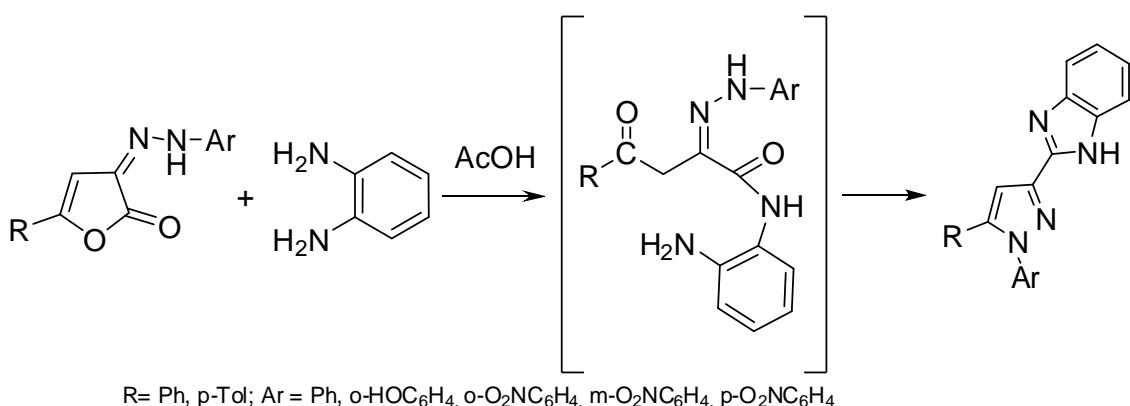
Несмотря на различные механизмы, циклизация происходит по типу электрофильного замещения с образованием одних и тех же продуктов – замещенных циннолинов.

Реакции с нуклеофильными реагентами.

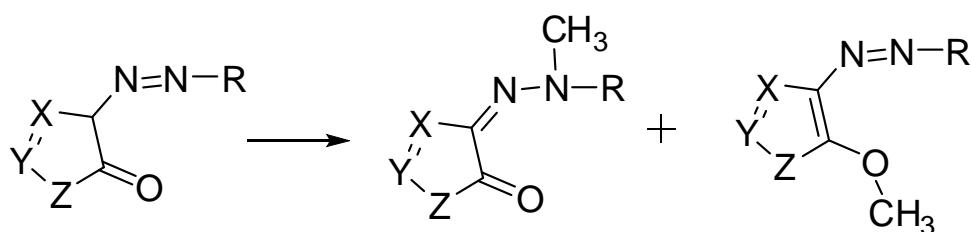
Гидразоны, содержащие электронакцепторные заместители легко вступают в реакции с нуклеофильными агентами. Как показано, ранее, реакции 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-оны с нуклеофильными реагентами протекают с участием, чаще всего, карбонильного атома углерода. [55, 118-120]



Гидразонный фрагмент не принимает участие в процессе. Активация данного реакционного центра под действием нуклеофильных агентов возможна только в одном случае – под действием бинуклеофильного агента (*ортот*-фенилендиамина) в присутствии ледяной уксусной кислоты. Атака аминогруппы *o*-фенилендиамина направлена на электронодефицитный атом углерода C=O группы, что приводит к раскрытию фуранонового цикла и образованию 2-арилгидразонозамещенных амидов 4-оксобутановой кислоты. Нециклические продукты в условиях реакции выделить не удалось. Реализуется внутримолекулярное взаимодействие, приводящее к замещенным пиразолил-1*H*-бензимидазолам за счет атаки аминогруппы гидразонного фрагмента, и, одновременно, боковой амидный заместитель гетероциклизуется в бензимидазольный фрагмент. [121]

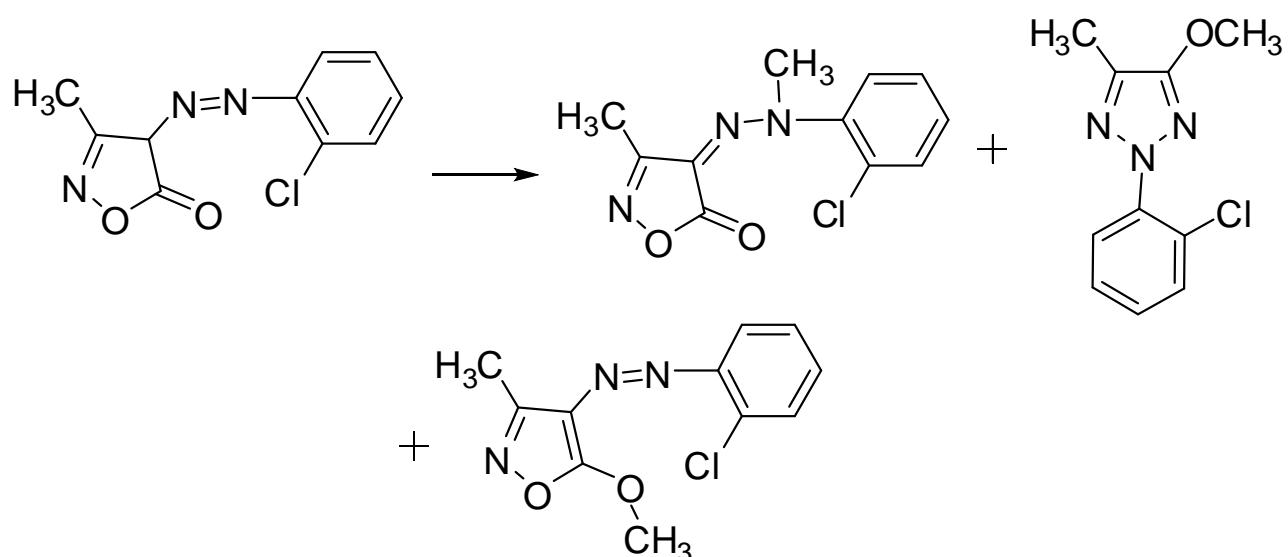


Наиболее активным гидразонным фрагментом становится при атаке субстратов электрофильными агентами. Для α -кетогидразонов реакция алкирования известна достаточно давно. [122-124] Сообщалось, что арилазо-2-исоксазол-5-оны, тиазол-5-оны и оксазол-5-оны, взаимодействуя с диазометаном, образуют несколько продуктов алкилирования. [124] Мажорным из них является N-метилзамещенные гидразоны. Протекание параллельно процесса алкилирования по кислороду было доказано несколькими годами позже. [125] Авторы доказали существование минорного продукта реакции данными ИК-спектроскопии по отсутствию сигнала CO-группы и наличии области 1600 cm^{-1} сигнала N=N –группы.

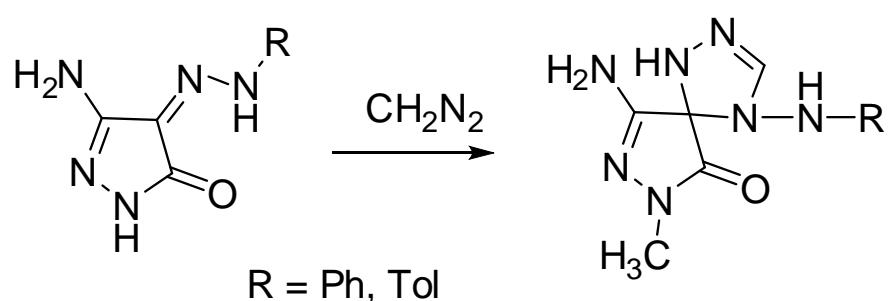


$X = N, CMe; Y = CPh, N; Z = S, NPh, O;$
 $R = Ph, p-ClC_6H_4, o-OMeC_6H_4$

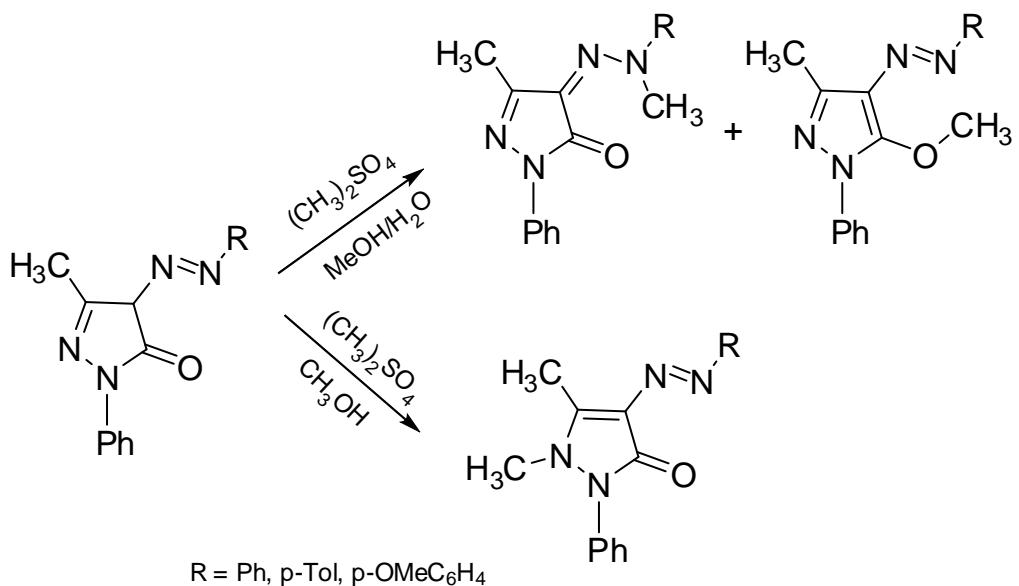
Однако в случае с о-хлорзамещенными азоизоксазолами реакция не останавливается, а происходит гетероциклизация исходных веществ и их алкилирование с образованием замещенных триазолов по мимо двух предыдущих соединений. По физико-химическим характеристикам и спектральным данным 2-(2-хлорфенил)-4-метокси-5-метил-2*H*-1,2,3-триазол заметно отличается от нециклических продуктов алкилирования 4-((2-хлорфенил)диазенил)-3-метоксизоксазол-5(4*H*)-она. [126]



При взаимодействии 3-амино-4-(2-арилгидразоно)-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онов с диазометаном образование продуктов метилирования не происходит. В условиях реакции происходит циклоприсоединение по двойной C=N связи. Образование спироциклов подтверждается данными ЯМР-спектроскопии. [127-128]

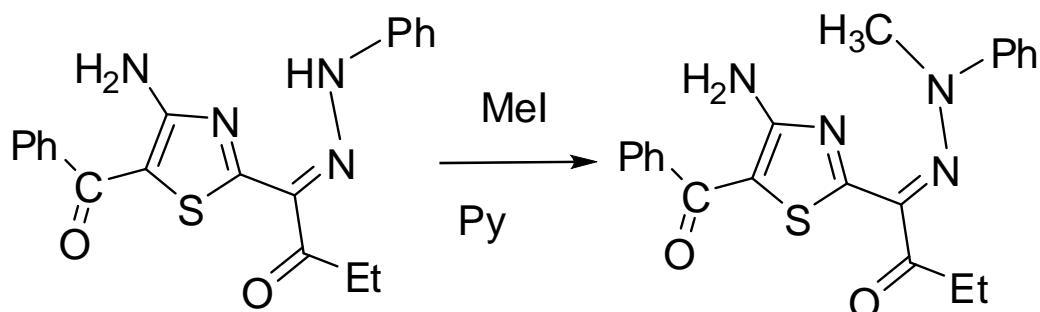


Метилирование 3-метил-4-(арилдиазенил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онов возможно под действием диметилсульфата. В зависимости от условий проведения алкилирования возможно образование O- и N-метилпроизводных 1*H*-пиразол-5(4*H*)-онов, а также реакция может протекать по атому азота пиразольного цикла образование 1,5-диметил-4-(арилдиазенил)-2-фенил-1*H*-пиразол-3(2*H*)-онов. [129]

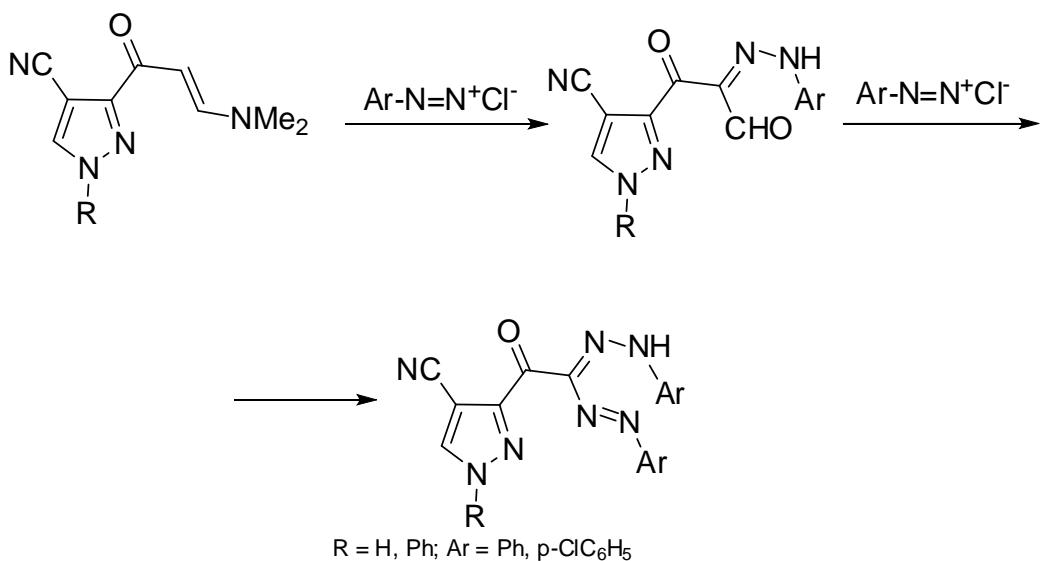


Активация этого реакционного центра происходит в жестких условиях, при длительном нагревании. Образование продуктов было доказано с помощью спектральных методов исследования. [130]

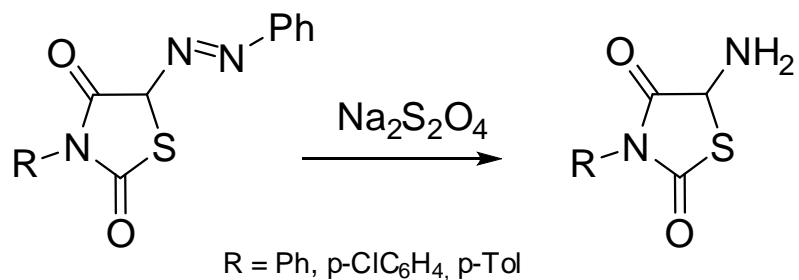
Селективное алкилирование возможно при действии йодзамещенных алканов в присутствии сильных оснований. Например, продолжительное кипячение 1-(4-амино-5-бензотиазол-2-ил)-1-(2-фенилгидразон)бутан-2-она в пиридине в присутствии метилийодида приводит к замещению атома водорода в NH-группе гидразонного фрагмента на метильную группу и образованию N-метил-2-фенилгидзонопроизводного. [131-132]



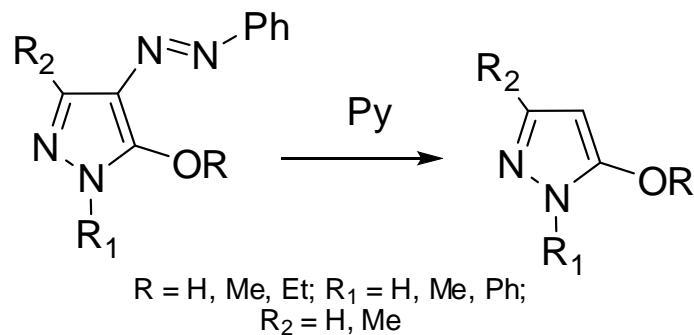
Гидразоны, имеющие в своем составе альдегидную группу, могут вступать в реакции с N-электрофильными агентами. Например, гидразонопроизводное $1H$ -пиразол-4-карбонитрила, полученное азосочетанием $1H$ -пиразолкарбонитрила с арилдиазоний хлоридом в классических условиях, взаимодействует с избытком соли диазония. Реакция протекает по альдегидной группе и приводит к образованию 3-(2-азо-2-гидразоно)ацетил- $1H$ -пиразол-4-карбонитрил производных. [133-134]



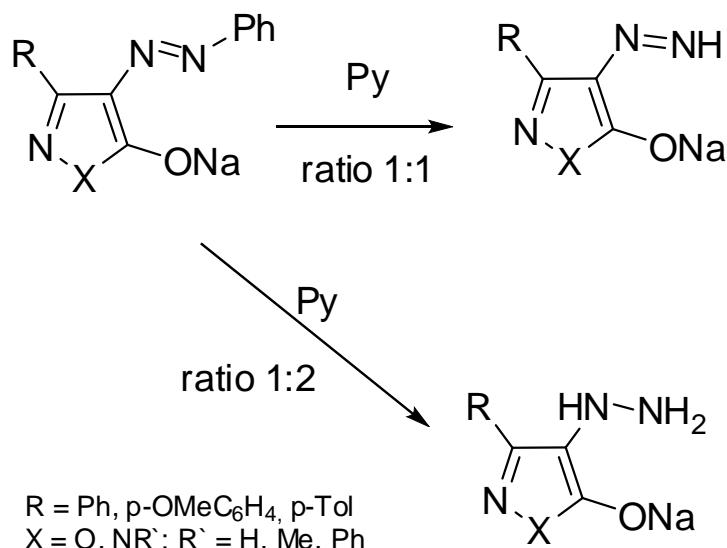
Восстановление гидразонов под действием слабых восстановителей, таких как гидросульфита натрия, обычно сопровождается выделением аминосоединений. В условиях реакции 5-(фенилдиазенил)тиазолидин-2,4-дионы способны отщеплению молекулы анилина за счет разрыва кратной $N=N$ связи в азогруппе и образованию новых аминопроизводных, представляющих интерес в качестве обезболивающих веществ. [135]



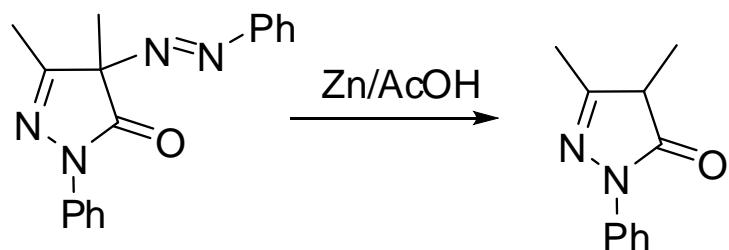
В некоторых случаях восстановление (5-окси-4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразолов протекает с расщеплением C-N связи и отщеплением всей азогруппы, в результате чего происходит образование стабильных ароматических систем, охарактеризованных с привлечением данных спектральных методов исследования, как 5-окси-1*H*-пиразолы. [136] Реакция протекает при нагревании в метаноле при добавлении пиридина.



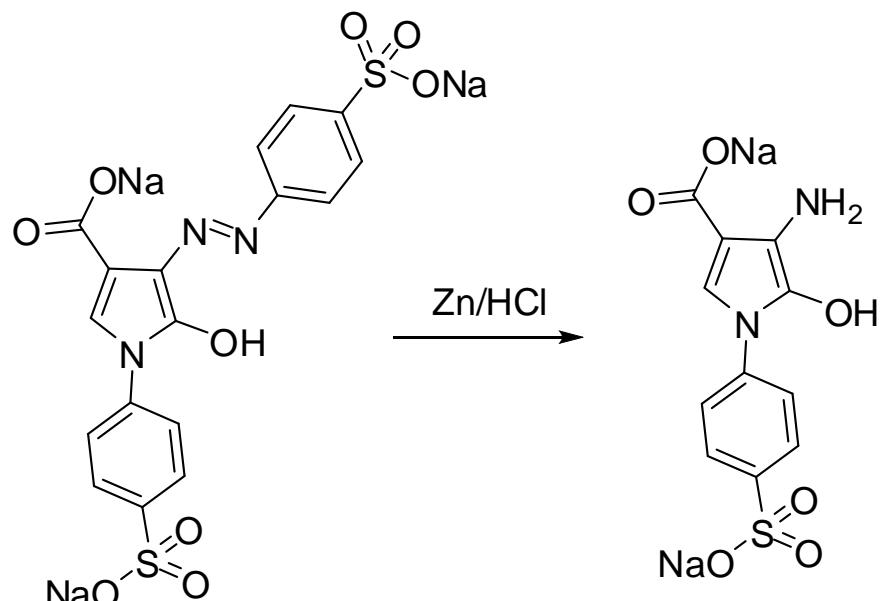
Использование в качестве исходных веществ 4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразол-5-олатов / 1*H*-изоксазол-5-олатов натрия в тех же условиях приводит к восстановлению последних до гидразинов или диазенилов в зависимости от мольного соотношения субстрат/реагент. Так, при нагревании фенилазопиразолата или фенилизоксазололата натрия и пиридина в соотношении 1/1 происходит дезарилирование и отщепление фенильной группы с образованием диазенил-1*H*-пиразол-5-олата и диазенил-1*H*-изоксазол-5-олата натрия, соответственно. Увеличение количества пиридина приводит к восстановлению исходных пиразоловых и изоксазоловых систем до соответствующих гидразинов. [137-139]



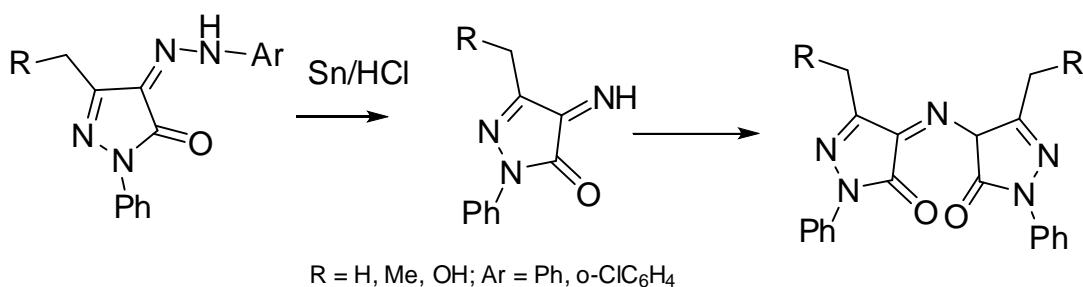
Элиминирование 3,4-диметил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она и последующее восстановление до ароматических систем возможно при действии на субстрат металлическим цинком в присутствии ледяной уксусной кислоты. В УФ-спектрах реакционной смеси наблюдалась гипсохромный сдвиг основной полосы поглощения и появление дополнительной полосы поглощения в высокочастотной области. В ИК-спектрах продуктов реакции отсутствуют полосы N=N взаимодействия, что свидетельствует об отщеплении молекулы фенилигидразина о образовании 3,4-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она. [140-144]



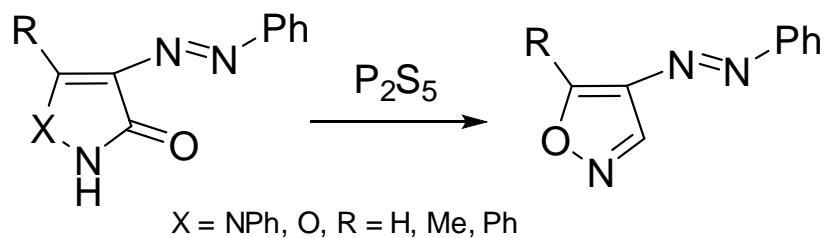
Восстановление красителя тартразина, который является производным арилазопиразолола при нагревании в спирте в присутствии частиц металлического цинка и соляной кислоты (соотношение 1/1) приводит к выделению темно-красного соединения – 4-амино-5-гидрокси-1-(4-сульфатофенил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата натрия. [145] В реакции участвует азогруппа 5-гидрокси-1-(4-сульфатофенил)-4-((4-сульфатофенил)диазенил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата натрия, другие функциональные центры в изучаемых условиях не восстанавливаются.



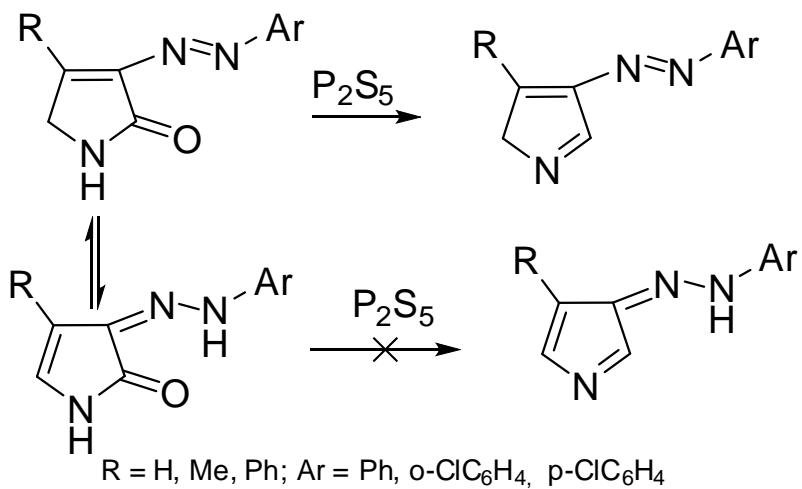
Замена гранулированного цинка на олово приводит к различным продуктам реакции. При более длительном нагревании возможно сшивание двух молекул аминопиразола с образованием 4,4'-имиинобис(1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онов). [146-148]



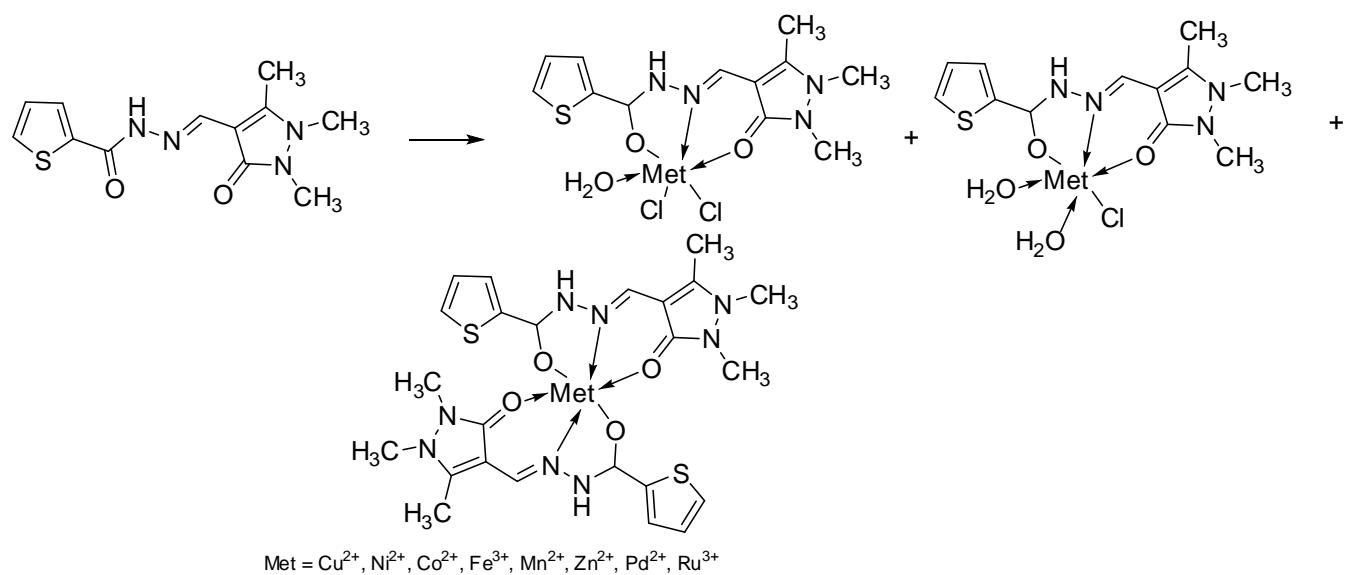
Действие пентасульфида фосфора также способствует восстановлению 4-(арилдиазенил)-1*H*-пиразол-3(2*H*)-онов и изоксазол-3(2*H*)-онов. [149-150] Реакция протекает не по привычному пути восстановления азо/гидразогруппы, а с образованием ароматического цикла.



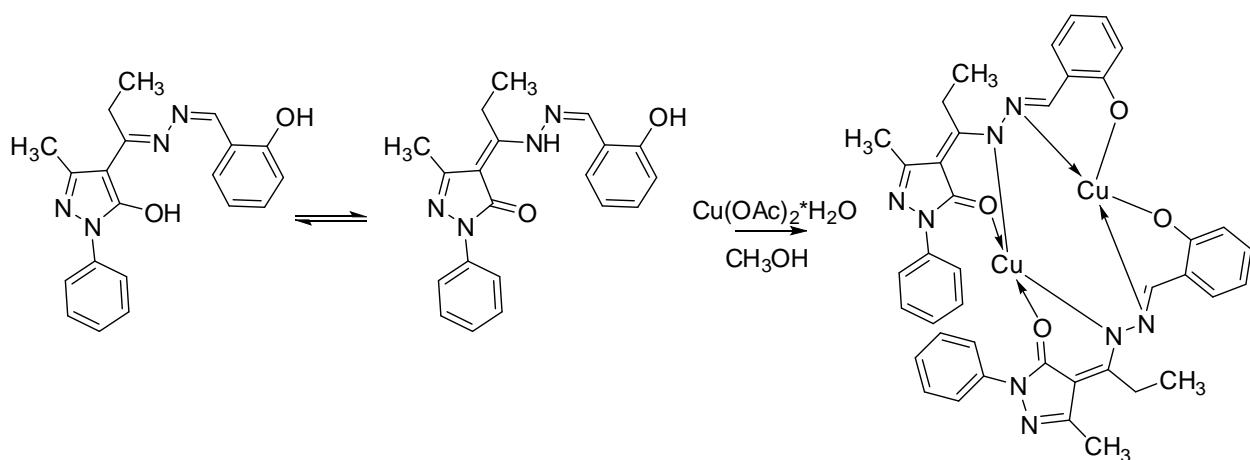
Позже показано, что восстановление зависит от строения исходных соединений. 3-(Арилдиазенил)-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оны находятся в таутомерном равновесии с гидразонной формой. Последние в реакцию восстановления вступать не могут, вероятно, за счет длинной цепочки сопряжения. Когда как диазенилпиразолоны восстанавливаются до 4-(арилдиазенил)-2*H*-пирролов. [151-152]



Известно большое количество реакций комплексообразования гидразонов гетероциклического ряда. Наиболее распространенным является взаимодействие исходных соединений с солями меди. Такие кластерные комплексы широко изучаются и проявляют различные биологические свойства. Например, для пиридиновых производных гидразонов была изучена антитуберкулезная активность по отношению к бактериям *Mycobacterium smegmatis*. [153] Данные исследования проводились *in vitro* и было обнаружено, что медные комплексы таких соединений проявляют в 3 раза больше противотуберкулезную активность по сравнению с исходными лигандами. Авторы объясняют такой факт с увеличением липофильности соединения и как следствие лучшей клеточной проницаемостью. Структура изучаемого комплекса была установлена с привлечением данных рентгеноструктурного метода анализа. [154-159]



Изучено комплексообразование 4-(2-гидроксибензилиден)гидразоно(пропил)-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола с ацетатом меди в растворе метанола в течение 4 часов при кипячении. [160-161] Установлено, что в условиях реакции исходное соединение переходит в более активную таутомерную форму, которая впоследствии взаимодействует с ацетатом меди с образованием димерный комплекс, имеющий в своем составе два катиона меди. [162-163]



2 Цель исследования и обсуждения результатов

Известно значительное количество данных о биологической активности соединений, содержащих гидразонный фрагмент. Некоторые из них нашли применение в качестве химиотерапевтических препаратов, обладающих противомикробной, противотуберкулезной активностью. Гидразоны фуранового ряда представляют значительный научный и практический интерес. До настоящего момента 3-арил(гетарил)гидразоно-3Н-фуран-2-оны остаются не до конца исследованными соединениями, синтетический потенциал которых не исчерпан и представляет интерес для дальнейших исследований. [1-6].

Некоторые гидразонопроизводные гетероциклических соединений могут быть использованы в качестве красителей, пестицидов и аналитических реагентов[7-11]. В основе синтеза многих известных и широко применяемых лекарственных средств лежит модификация структур, содержащих гидразонную функцию, под действием кислотного катализа, в условиях перегруппировки Фишера. Подобным образом получены индопан, карбидин, мексамин и др.

Кроме того, гидразонозамещенные гетероциклы, содержащие функциональные группы, представляют интерес как предшественники других конденсированных и линейносвязанных полигетероциклических систем.

В структуре изучаемых соединений содержатся несколько реакционных центров: два атома углерода (карбонильной и иминной групп), а так же два атома азота, имеющих различную основность. Кроме того гидразоны имеют подвижную систему двойных связей и свободные пары электронов, что способствует созданию в молекуле сопряженной системы, обеспечивая возможность управления их реакционной способностью. (рис.1). При этом гидразонная функция способна принимать участие в химических превращениях и оказывает влияние на ход реакций.

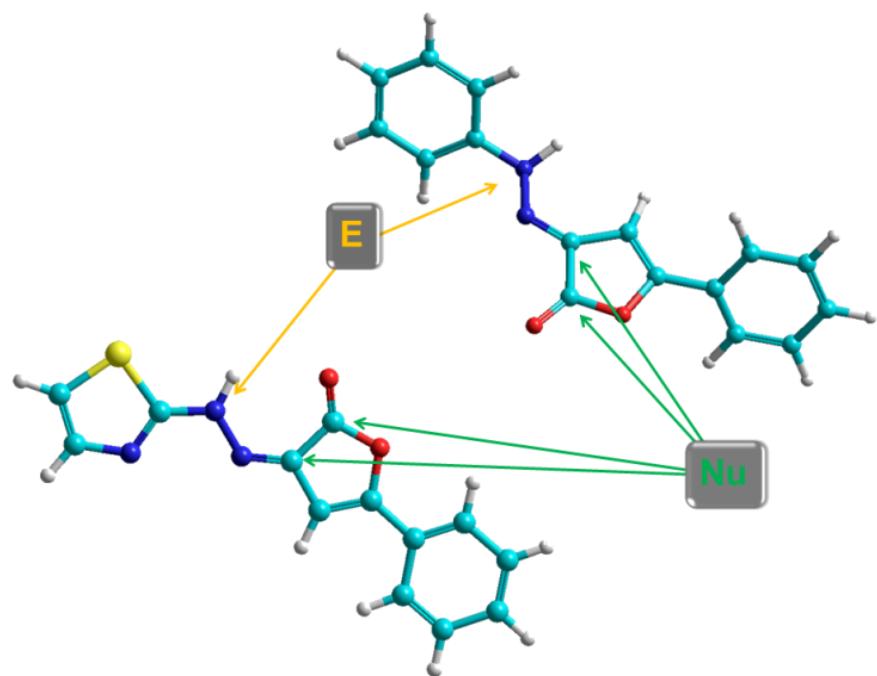


Рис. 1. Структура 5-Ar-3-(гет)арилгидзоно-3Н-фуран-2-онов.

В связи с этим изучение строения и химических свойств 3-арил(гетарил)гидзоно-3Н-фуран-2-онов является актуальной задачей.

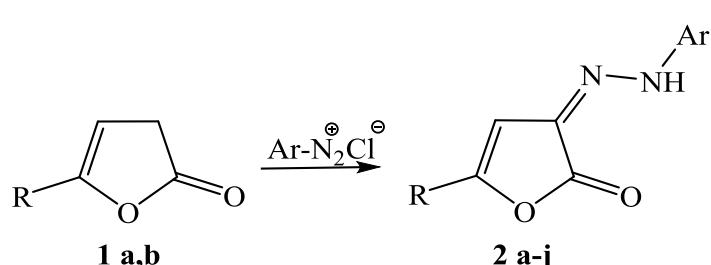
Цель работы заключалась в разработке методов синтеза 5-арил-3-гетарилгидзоно-3Н-фуран-2-онов. Определение роли гидзонной группы и других реакционных центров в осуществлении направленного синтеза новых гетероциклических систем; выявление закономерностей протекающих превращений; изучение строения и механизмов образования впервые полученных соединений; возможности их практического использования.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- разработка оптимальных условий синтеза 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов;
- установление структурных особенностей синтезированных соединений методами ИК-, УФ-, ЯМР ^1H (в том числе и двумерных экспериментов ЯМР ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ядерного эффекта Оверхаузера) спектроскопии и рентгеноструктурного анализа;
- изучение влияния различных факторов на возможность реализации механизмов модификации 5-арил-3-арил(гетарил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа (протонные кислоты, кислоты Льюиса), реакций алкилирования и ацилирования с электрофильными агентами;
- проведение оценки влияния растворителя, кислотности среды, структурных особенностей на электронные спектры поглощения впервые синтезированных 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов, продуктов модификации.

2.1. Синтез и изучение строения 3-арил(гетарил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов.

Ранее сотрудниками нашей кафедры был выполнен массивный блок работ, посвящённый синтезу и изучению строению гидразонопроизводных 3*H*-фуран-2-онов ароматических рядов.



1a: R= Ph; **1b:** R= Tol;

2 a-e: R=Ph; **a:** Ar= Ph; **b:** o-HOC₆H₄; **c:** o-O₂NC₆H₄; **d:** m-O₂NC₆H₄; **e:** n-O₂NC₆H₄;

2 f-j: R=Tol; **f:** Ar= Ph; **g:** o-HOC₆H₄; **h:** o-O₂NC₆H₄; **i:** m-O₂NC₆H₄; **j:** n-O₂NC₆H₄;

Было показано, что реакция протекает легко, в мягких условиях и приводит к образованию 3-гидразонозамещенным 3Н-фуран-2-онам.

С целью выявления структуры образующихся соединений, нами были проведены обширные исследования полученных веществ физико-химическими методами анализа.

При изучении ИК спектров продуктов реакции полоса, характерная для свободной или участвующей в образовании ВВС связи OH-группы, не была обнаружена, но в области 3320-3200 см^{-1} наблюдается широкая полоса, которая отнесена к колебаниям NH-группы, связанной ВВС. Полоса поглощения карбонильной группы смещена в более низкочастотную область по сравнению с незамещенным 3Н-фуран-2-оном и отмечена при 1750-1760 см^{-1} , в спектре отмечена также полоса поглощения C=N связи в области 1690-1675 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H отсутствует сигнал протона метиленовой группы в положении C-3 цикла. В области 7.31-7.33 м.д. Отмечен синглет винильного протона, мультиплет протонов ароматических заместителей при 7.02-7.69 м.д., а также сигнал при 11.28-11.36 м.д., принадлежащий NH-группе.

Так же для соединения **2a** записан спектр двумерной гетероядерной корреляции HMQC и HMBC.

На основании данных двумерного $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ спектра соединения **2a**, записанного в режиме гетероядерной корреляции (HMQC) доказано образование продуктов реакции, стабилизированных в форме гидразона. Наличие сигнала протона при винильном атоме углерода, обнаруженного при H/C: 6.09/99.8 м.д., исключает диазоформу С.

В спектрах HMQC сигнал протона при NH-группе не был обнаружен. Однако в ЯМР ^1H -спектрах данный синглет проявился при 11.28 м.д. В двумерном спектре так же обнаружена корреляция ароматических протонов (рис. 2).

Для протонов толильного кольца соединения **2a** H/C: 7.23, 7.56/120.5 м.д. ($J = 8$ Гц).

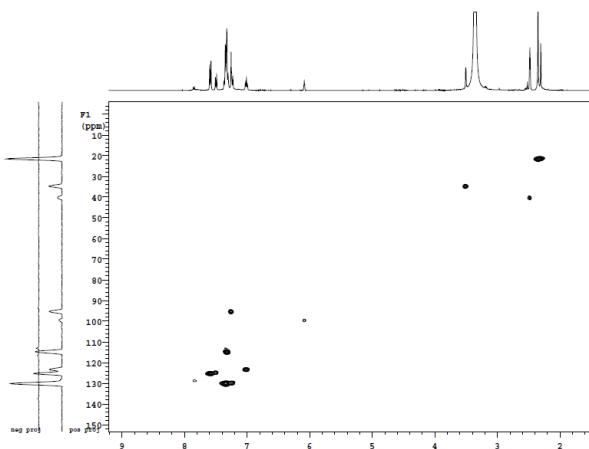
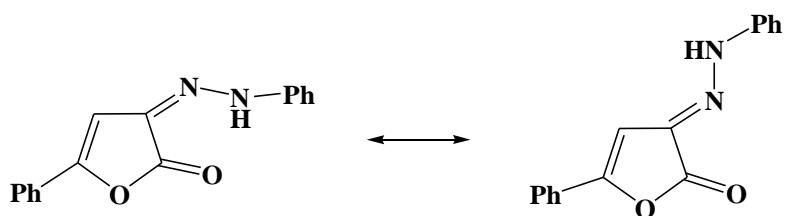


Рис.2. Двумерный спектр соединения 2а.

Для протонов в фенильном заместителе соединения $\text{H/C: 7.26-7.37/112,3, 130,0}$ м.д..

Как известно, гидразоны α -кетокислот могут существовать в син- и анти-форме относительно $\text{C}=\text{N}$ -связи. Изучаемые соединения существуют, как было показано, в форме гидразона, а так же могут находиться в одной из этих форм, в следствии отсутствия вращения вокруг $\text{C}=\text{N}$ – связи.



Отсутствует сигнал взаимодействия протона при NH -группе и углерода винильной группы в спектре HMBC . На основании данных двумерных ^1H - ^{13}C ЯМР-спектров сделано заключение о стабилизации изучаемых соединений в синформе.

В спектрах обнаружено взаимодействие гидразонного протона с:

1. *ipso*-углеродом H/C: 11.28/130.3 м.д.
2. углеродом в *ортого*-положении фенильного заместителя H/C: 11.28/115.38 м.д.
3. углеродом в положении 3 фуранонового цикла H/C: 11.28/165.37 м.д.
4. Так в спектре отсутствует сигнал взаимодействия протона при NH -группе и углерода винильной группы. Эти данные доказывают син-форму гидразона **2а** (рис.3).

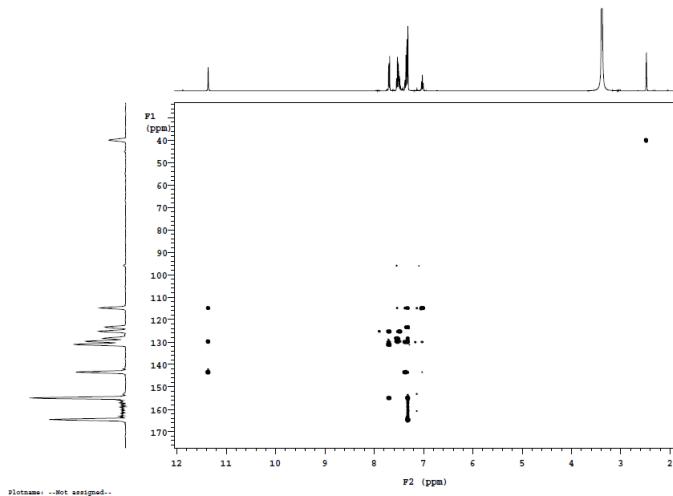


Рис. 3. Двумерный спектр НМВС соединения 2а.

В спектрах НОЕ при обогащении протона NH-группы проявляются три характерных сигнала протонов в области 7.32-7.36 м.д., принадлежащим фенильному заместителю (рис.4).

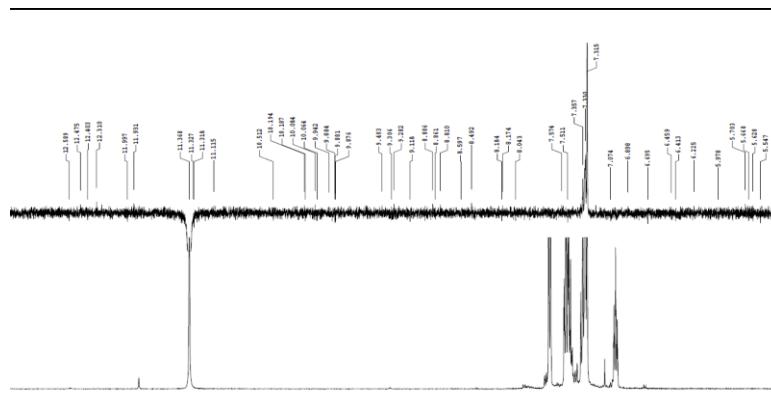


Рис.4. Спектр NOE соединения **2a**.

Более точное доказательство структуры полученных соединений было сделано с привлечением данных рентгенструктурного анализа.

Подходящий кристалл был выращен медленным охлаждением насыщенного раствора соединения **2e** в этилацетате. Кристалл соединения **2e** (брутто-формула $C_{16}H_{11}N_3O_4, M = 309.28$) красный, имел размеры $0.31 \times 0.17 \times 0.12 \text{ мм}^3$, кристаллическая структура соединения образована одной кристаллографически независимой молекулой. Структура молекулы и нумерация атомов в ней показаны на **рис. 5**.

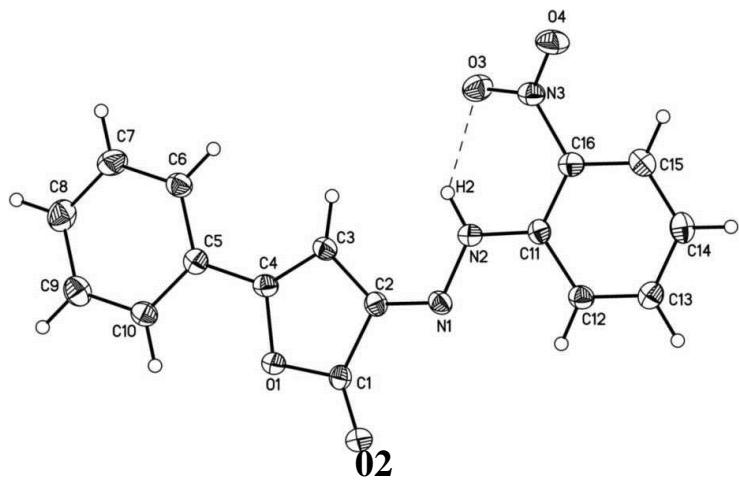


Рис.5. Геометрия молекулы соединения **2e** по данным РСА. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

Вся молекула соединения **2e** лежит практически в одной плоскости благодаря протяженной цепи сопряжения, охватывающей фенильное кольцо в положении С-5, двойную связь и лактонную карбонильную группу в фураноновом кольце, а также 2-нитрофенилгидразофрагмент. Фураноновый цикл плоский, отклонение атома O(1) от плоскости цикла не превышает 1.25(14) $^{\circ}$ (торсионный угол C(2)-C(3)-C(4)-O(1)), а атома O(2) карбонильной группы, соответственно, 2.85 $^{\circ}$ (торсионный угол O(2)-C(1)-C(2)-C(3) составляет -177.15(14) $^{\circ}$). Угол между плоскостями, в которых лежат фураноновое и фенильное кольца, составляет -2.1(2) $^{\circ}$ (торсионный угол C(3)-C(4)-C(5)-C(6)). Фенильное кольцо 2-нитрофенильного фрагмента несколько выходит из плоскости, в которой расположен фураноновый цикл и атомы азота N(1) и N(2), торсионный угол N(1)-N(2)-C(11)-C(12) составляет 8.08(17) $^{\circ}$, а сама нитрогруппа отклоняется от плоскости фенильного кольца на -18.41(18) $^{\circ}$ (торсионный угол O(3)-N(3)-C(16)-C(11)).

Соединение **2e** находится в гидразонной форме, что подтверждается соответствующими межатомными расстояниями N(1)-N(2) - 1.3437(16) Å и N(1)-C(2) - 1.2984(18) Å. Значение длины первого межатомного расстояния характерно для одинарной связи N-N в гидразонах, значение же второго соответствует длине двойных связей C=N в гидразонах и основаниях Шиффа /183/.

Для дополнительной оценки существования внутри- и межмолекулярной водородной связи на полученных системах были проведены электронно-абсорбционные спектральные исследования.

На рис. 6 и в таблице 1 представлены спектры соединений 8-12, полученных с применением соли фенилдиазония и солей диазония, имеющих электронодонорный заместитель (ОН-группа), а также электронакцепторный заместитель (NO₂-группа) в различным расположением в ароматическом кольце – *o*-, *m*-, *n*- в непольном растворителе – четыреххлористом углероде [40].

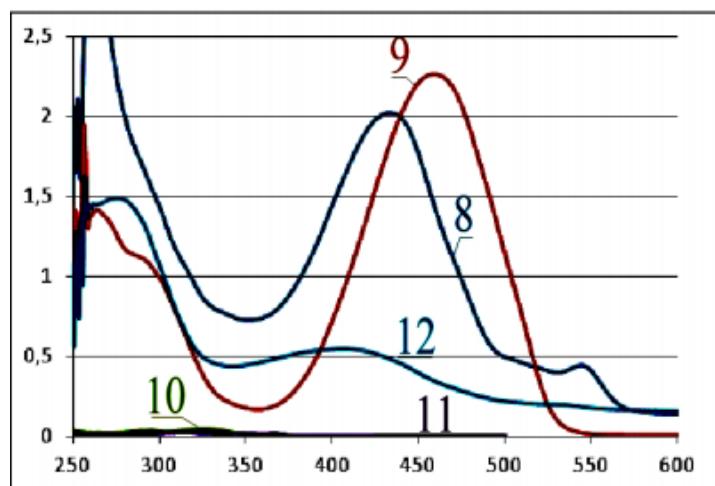
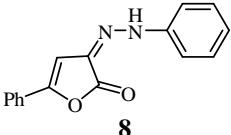
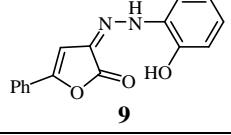
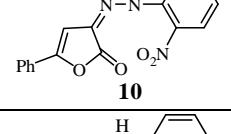
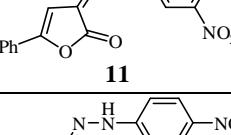
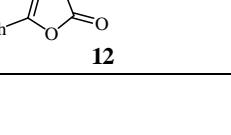


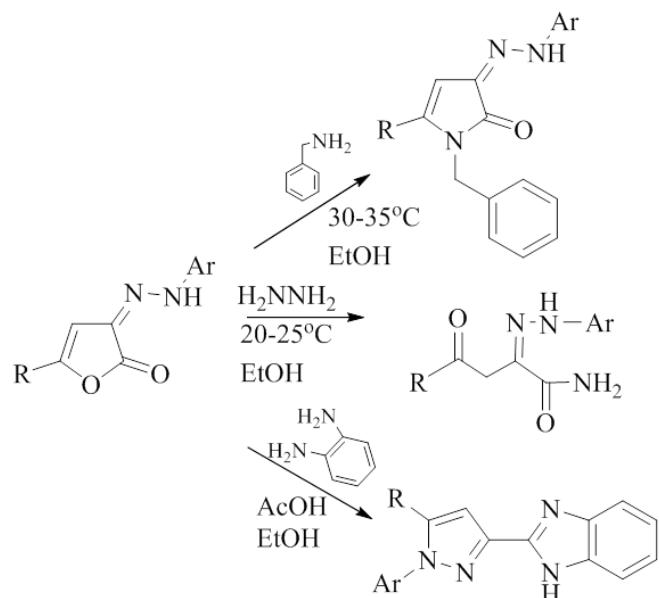
Рис. 6. Электронные спектры поглощения соединений 8-12 записанные в растворе CCl₄.

Таблица 1. Максимумы полос поглощения соединений 8-12, записанных в растворе CCl₄.

Формула	Длина волны λ , нм	Интенсивность поглощения $lg(\epsilon)$
 8	433	2.03
	544	0.45
 9	291	1.10
	459	2.26
 10	324	0.05
 11	314	0.02
	348	0.02
 12	276	1.49
	407	0.55

Установлено что, 5-фенил-3-(2-фенилгидразоно)-3Н-фуран-2-он в определённых условиях имеет как внутри- так и межмолекулярную водородные связи, а структур 5-фенил-3-[2-(4- нитрофенил)гидразоно]-3Н-фуран-2-она проявляет способность к ионизации с образованием соответствующей хинойдной структуры.

Изученные ранее 3-арил-гидразоно-3Н-фуран-2-оны являются многоцентровыми соединениями, имеющими несколько неэквивалентных электронодефицитных центров, что позволило использовать их в реакциях с различными нуклеофильными реагентами и получить ряд новых гетероциклических структур линейного или конденсированного строения, образование которых также подтверждено данными физико-химических методов анализа.



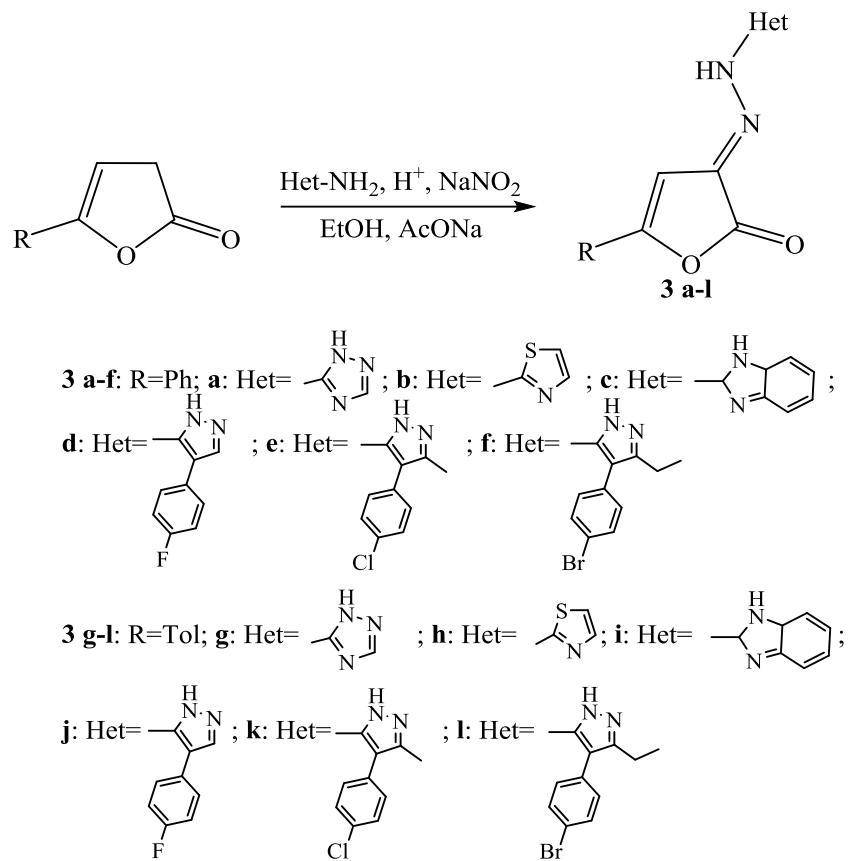
1: R= Ph; 2: R= Tol; Ar= Ph, *o*-HOC₆H₄, *o*-O₂NC₆H₄, *m*-O₂NC₆H₄, *n*-O₂NC₆H₄;

2.1.2. Синтез, изучение строения 5-арил-3-гетарил-гидразоно-3Н-фуран-2-оны.

С целью расширения синтетического ряда гидразонопроизводных фурана, нами разработаны условия синтеза 5-арил-3-гетарил-гидразоно-3Н-фуран-2-онов.

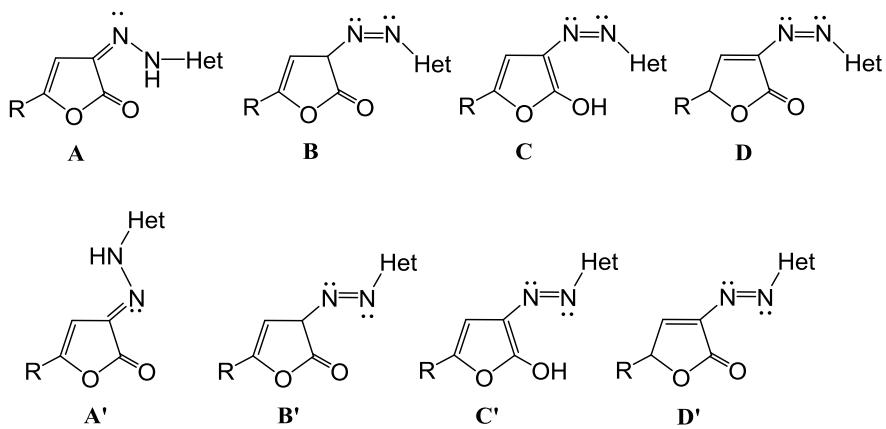
В отличие от предшественников ароматического ряда, диазотирование гетероциклических аминов проводилось в более жёстких условиях, с использова-

нием, в качестве поставщика аниона в соли диазония, концентрированных серной и азотной кислот, а также пониженные температуры от -12 до 0°C и дополнительное ультразвуковое воздействие, для переведения образующихся взвесей в раствор.



В частности, для приготовления раствора соли 1,2,4-триазолидиазония и тиазолидиазония нами использовалась концентрированная азотная кислота, для всех остальных аминов – концентрированная серная. Реакция азосочетания для всех солей проводилась в мягких условиях, в спиртовом растворе при 0°C в течение времени от получаса до часа.

Азосочетание с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, приводит к возможному существованию нескольких таутомерных форм, вследствие прототропной таутомерии, обусловленной перемещением протона от атома углерода к атому азота или атому кислорода.



Наличие в гидразонном фрагменте гетероциклических заместителей делает возможным существование дополнительных таутомеров, за счёт подвижных атомов водорода и неспаренных электронных пар гетероатомов. С целью выявления структуры образующихся соединений, нами были проведены обширные исследования полученных веществ физико-химическими методами анализа.

Для всех полученных продуктов были произведены ИК-, УФ- и ЯМР¹Н-спектральные исследования.

Отсутствие на ЯМР¹Н (рис. 7 и рис. 8) спектрах сигналов в сильнопольной области, соответствующих протонам фуранового кольца, подтверждает образование соединений по активному метиленовому звену. Наличие, для всех исследуемых структур, на спектрах ЯМР¹Н - синглета в области слабого поля (11-12 м.д.) и на ИК-спектре - широкой полосы поглощений карбонильной группы (1800-1750 см⁻¹), позволяет сделать вывод о существовании соединений в кето-гидразонной форме.

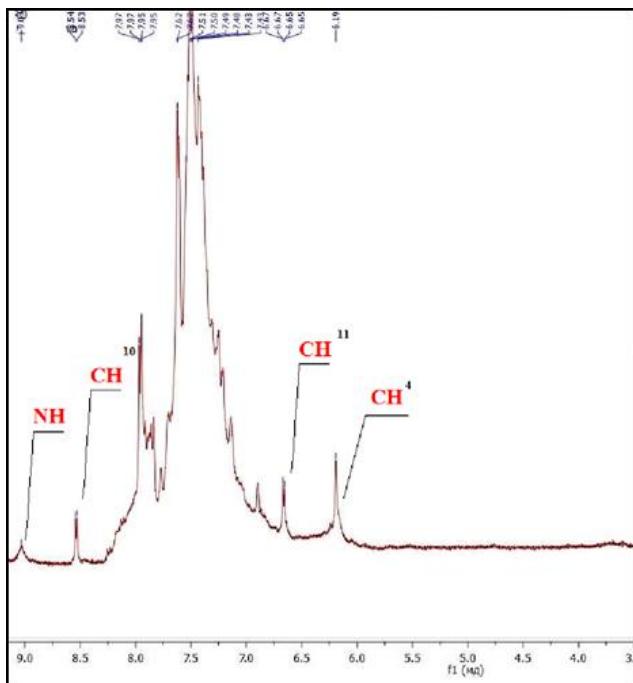


Рис. 7. Фрагмент ЯМР¹Н спектра 5-фенил-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3Н-фуран-2-она.

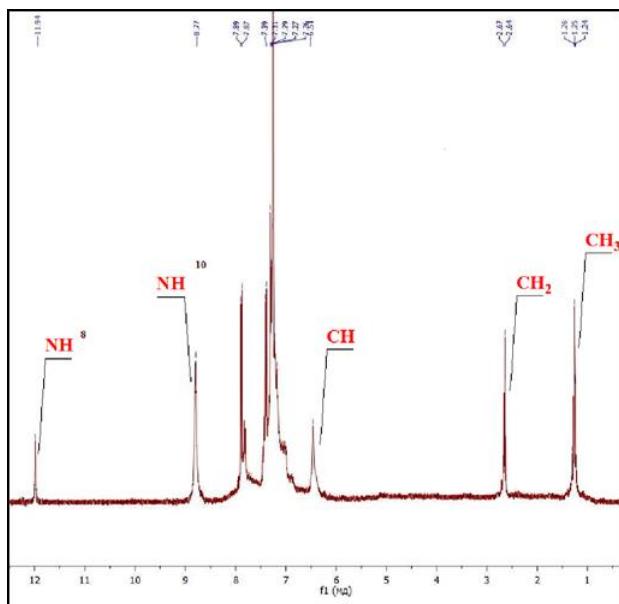


Рис. 8. Фрагмент ЯМР¹Н спектра 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно-5-фенил-3Н-фуран-2-она.

С целью выявления дополнительных структурных особенностей полученных новых гидразонных систем, нами также были проведены подробные исследования в области электронной абсорбционной спектроскопии.

Подобные спектральные исследования позволяют осуществить частичный конформационный анализ и сделать выводы о существовании систем в одной или нескольких таутомерных формах.

Для исследования нами были выбраны 5-фенил-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3Н-фуран-2-он, 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно-5-фенил-3Н-фуран-2-он. Электронные спектры поглощения записывались в различных растворителях и в условиях изменения полярности среды. Спектры UV-Vis записывались на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 1 см кварцевой кювете. В качестве сравнения применяли кювету с растворителем.

На рисунке 9 представлены электронные спектры поглощения тиазолилгидразона-3Н-фуран-2-она, записанные в растворах ДМСО и этанола. В спектре имеются две полосы поглощения $n \rightarrow \pi^*$ перехода, соответствующего коротковолновой полосе и $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода, соответствующего длинноволновой полосе. При переходе от менее полярного протонного растворителя – этанола, к более полярному аprotонному растворителю – ДМСО, наблюдается слабый батохромный сдвиг и незначительное увеличение интенсивности длинноволновой полосы поглощения. Подобные изменения со сменой растворителя характерны для полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода. Из мало изменившегося графика смены растворителя, можно сделать вывод что, в системе присутствует внутримолекулярная водородная связь, соответствующая предполагаемой Е-конформации.

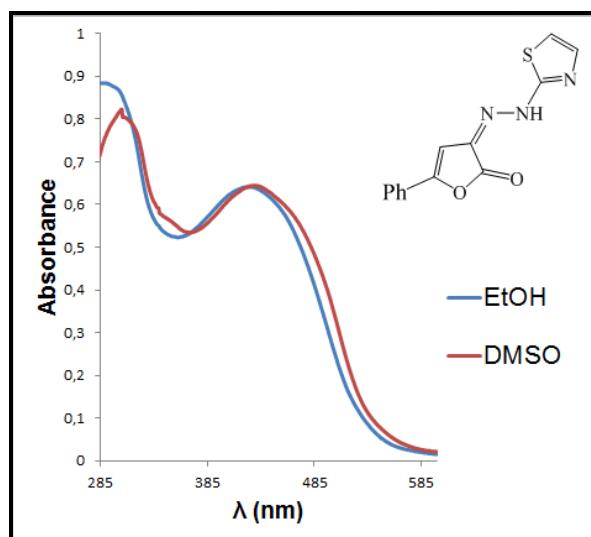


Рис. 9. Электронные спектры поглощения 5-Ph-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3Н-фуран-2-она, записанные в растворе ДМСО и EtOH.

С целью выявления возможных конформационных равновесий, отражающихся на обеих полосах перехода, к исследуемой системе в растворе этанола прибавляли растворы уксусной кислоты и триэтиламина. (рис. 10).

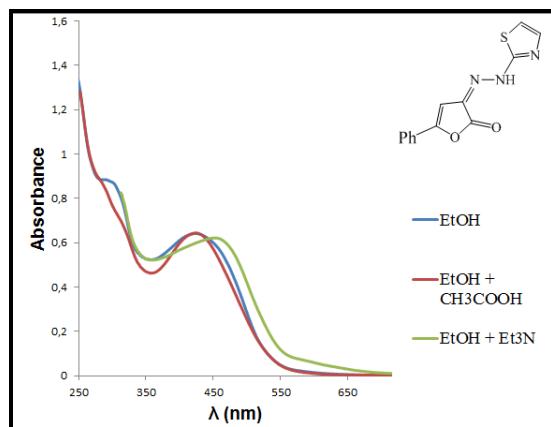


Рис. 10. Электронные спектры поглощения 5-Ph-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3Н-фуран-2-она, записанные в EtOH в условиях изменения полярности.

Введение кислоты в систему заметно понижает интенсивность коротковолновой полосы $n \rightarrow \pi^*$ перехода и сохранение длинноволновую полосу $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода, что свидетельствует о наличии группировки $-\text{C}(\text{O})-\text{C}=\text{N}-$, не подвергающейся таутомерным превращениям.

Добавление триэтиламина, способствует увеличению полярности системы, и, ожидаемо, приводит к батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода.

В электронных спектрах поглощения 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно-5-фенил-3Н-фуран-2-он присутствует полоса поглощения только $n \rightarrow \pi^*$ перехода. $\pi \rightarrow \pi^*$ переход проявляется слабым плечом в области 420 нм в растворе этанола, что свидетельствует о проявлении, в полярном протонном растворителе, межмолекулярной водородной связи, отсутствующей в аprotонных растворителях и осуществляющейся предположительно посредством протона пиразольного цикла (рис. 11).

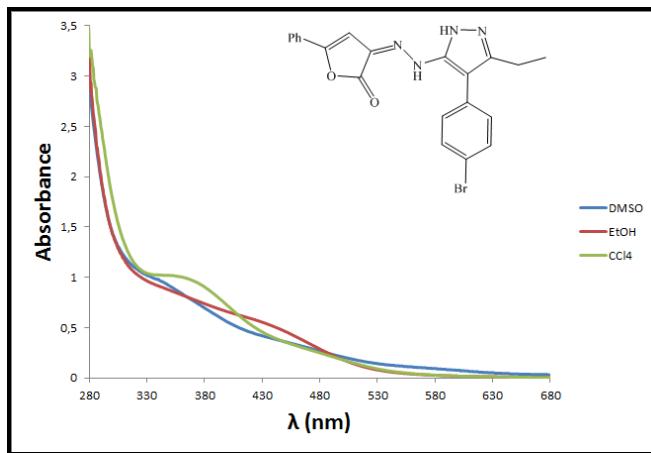


Рис. 11. Электронные спектры поглощения 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3Н-фуран-2-она, записанные в растворах ДМСО, CCl4 и EtOH.

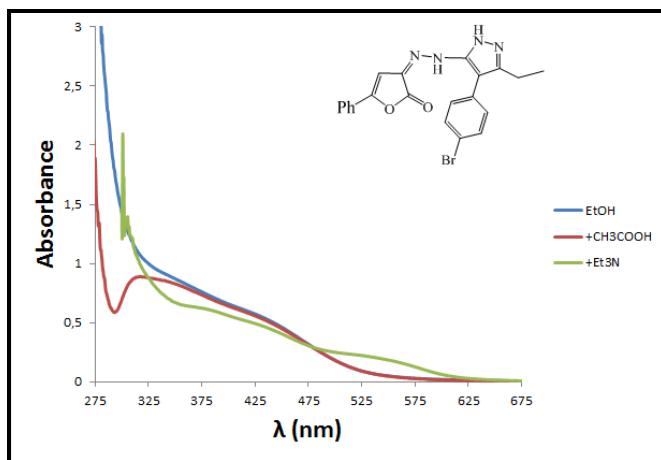


Рис. 12. Электронные спектры поглощения 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3Н-фуран-2-она, записанные в EtOH в условиях изменения полярности.

Добавление кислоты в систему приводит к характерному понижению интенсивности коротковолновой полосы поглощения $n \rightarrow \pi^*$ перехода, а плечо $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода остаётся без изменений, что говорит о сохранении группировки $-\text{C}(\text{O})-\text{C}=\text{N}-$ в неизменном виде.

Добавление триэтиламина приводит к ожидаемому батохромному смещению плеча $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода в длинноволновую область.

По итогам спектральных исследований для гидразонных систем в условиях полярных протонных растворителей, для тиазолилгидразонов проявляется наличие внутримолекулярной водородной связи, предположительно закреплённой в Е-форме, а для пиразолилгидразонов, в тех же условиях, наличие межмо-

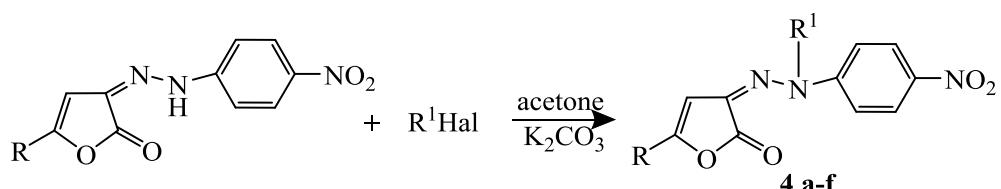
лекулярной водородной связи, предположительно осуществляющейся за счёт протона пиразольного цикла. Так же подтверждается существование систем исключительно в одной, кето-гидразоно форме.

2.2. Химические свойства 3-арил(гетарил)-гидразоно-3Н-фуран-2-онов.

2.2.1. Реакции 3-арил-гидразоно-3Н-фуран-2-онов с электрофильными реагентами.

Учитывая, что ранее для 5-фенил-3-нитрофенилгидразоно-3Н-фуран-2-она был сделан рентгенструктурный анализ, который показал, что данное соединение существует в гидразонной форме и имеет Е-конфигурацию. Подобное расположение атомов в пространстве делает возможным атаку электрофилов по NH-фрагменту.

Разработаны условия и проведено взаимодействие 5-арил-3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов с алкилирующим реагентом. В качестве последнего использовали бромэтан пропил бромид и бензил хлорид. Алкилирование проводили при нагревании в течение 8 часов в растворе ацетона в присутствии катализитического количества карбоната калия.



4a: R=Ph, R¹= Et, Hal= Br ; **4b:** R=Ph, R¹= C₃H₇, Hal= Br; **4c:** R=Ph, R¹= -CH₂C₆H₅, Hal=Cl; **4d:** R=Tol, R¹= Et, Hal=Br; **4e:** R=Tol, R¹= C₃H₇, Hal=Br; **4f:** R=Tol, R¹= -CH₂C₆H₅, Hal=Cl.

В ИК-спектрах продукта алкилирования **4 a,d** полоса поглощения NH группы (3300-3100 см⁻¹) отсутствует, однако присутствует полоса поглощения C=O группы (1800-1750 см⁻¹), что свидетельствует о протекании реакции, по типу N-алкилирования.

В ЯМР¹Н-спектре соединений **4 a,d** синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.) отсутствует, появляются сигналы протонов CH₂ (2.79-2.84 м.д.) и CH₃ (0.85-0.88 м.д.) групп в сильной области спектра.

Продуктов О-алкилирования выделить не удалось. На основании данных ЯМР¹Н-спектроскопии установлено, что реакция протекает с сохранением фуран-2-онового цикла (рис. 13).

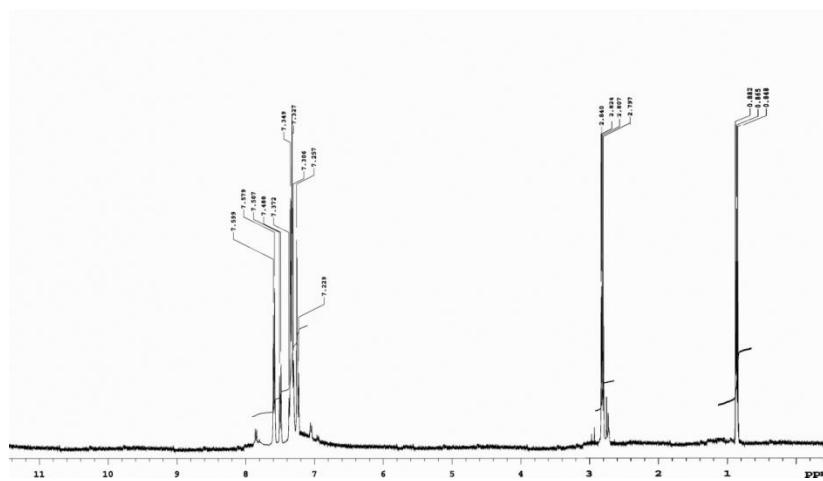


Рис. 13. ЯМР¹Н спектр 5-арил-3-(2-этил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3Н-фуран-2-она (4 a,d).

В реакции с пропил бромидом в тех же условиях происходит замещение водорода на пропильную группу с образованием продукта N-алкилирования.

В ЯМР¹Н-спектре соединений **4 b, e** синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.) отсутствует, присутствуют мультиплет ароматических протонов (7.19-7.59 м.д.), сигналы CH₂ (2.37-2.48 м.д.; 2.48-2.49 м.д.) и CH₃ (2.14-2.32 м.д.) групп пропильного фрагмента (рис. 14).

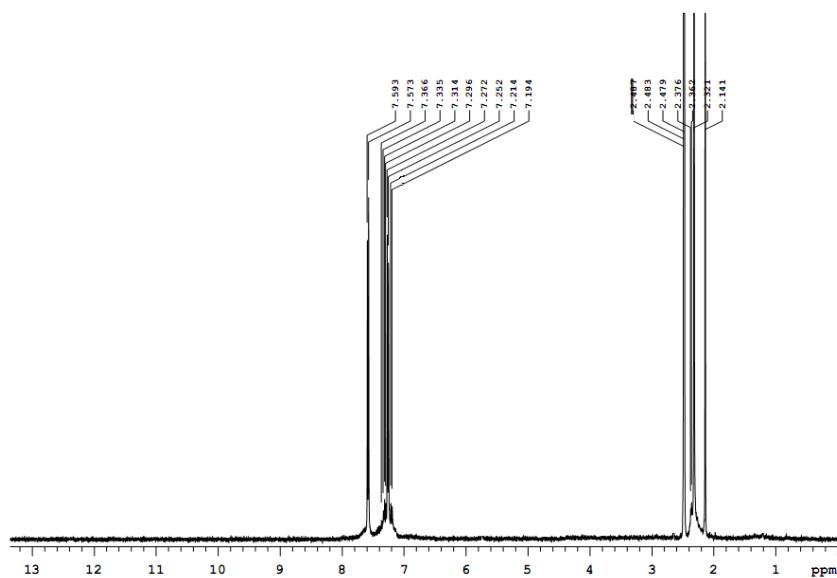
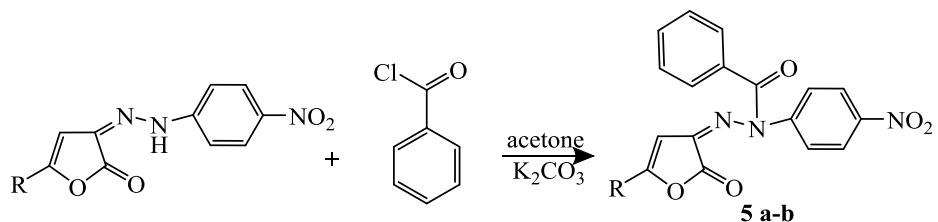


Рис. 14. ЯМР¹Н спектр 5-арил-3-(2-пропил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3Н-фуран-2-она (**4 b,e**).



5a: R=Ph; **5b:** R=Tol.

Реакции ацилирования протекают по аналогичному механизму. В качестве ацилирующих агентов использовались хлористый бензоил. Ацилирование с этим реагентом проводили в тех же условиях, в растворе ацетона в присутствии карбоната калия при нагревании с обратным холодильником в течение 8 часов.

В ЯМР¹Н-спектре соединений **5 a,b**, в отличии от спектров соединений **2 e,j** (рис. 15 и рис. 16 соответственно), отсутствует синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.), присутствует сигнал протонов CH₂ группы бензильного заместителя (2.40-2.84 м.д.), а так же мультиплет ароматических протонов бензильного фрагмента (7.32-8.26 м.д.).

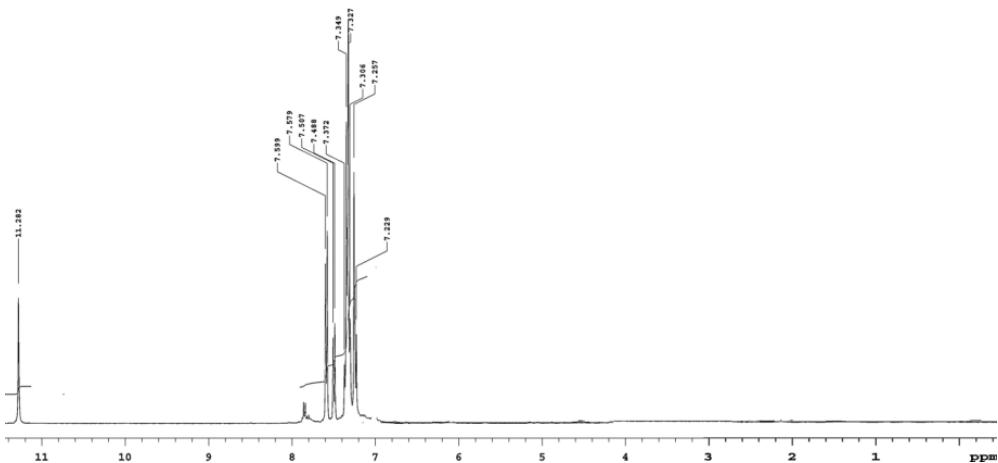


Рис. 15. ЯМР¹Н спектр 5-арил-3-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3H-фуран-2-она (2 e, j).

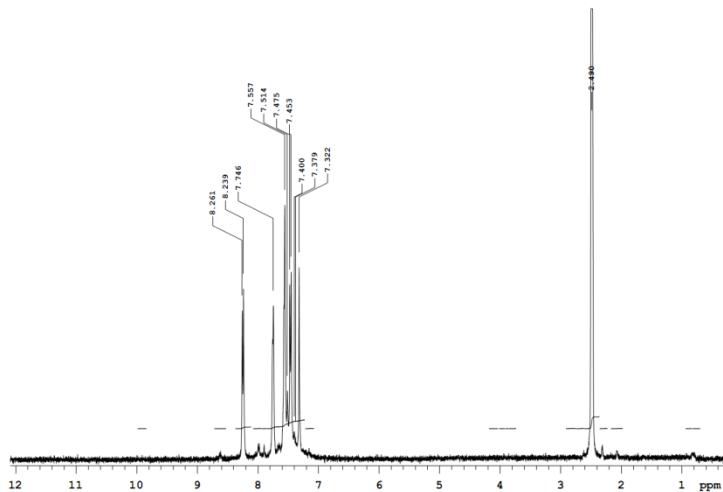


Рис. 16. ЯМР¹Н спектр 5-арил-3-(2-бензил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3Н-фуран-2-она (**5 a, b**).

Изучение данных ИК-спектров продукта ацилирования подтверждает то, что реакция протекает по типу N-ацилирование. В ИК-спектрах соединений **5 a,b** отсутствуют полосы средней интенсивности в области 3300-3100 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям NH-связи гидразонной группы, что свидетельствует о прохождении реакции, однако присутствуют три интенсивные полосы поглощения в области 1800-1500 см^{-1} : C=O связи фуранового цикла (1800-1750 см^{-1}), C=N связи (1690-1675 см^{-1}) и ароматических C=C связей (1600 см^{-1}). В ИК-спектрах соединений наблюдается появление полосы, соответствующей C=O связи бензоильного фрагмента (1640-1600 см^{-1}).

Таким образом, 5-арил-3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-оны способны вступать в реакции алкилирования и ацилирования с электрофильными агентами, приводящие к образованию продуктов реакции замещённых по N-типу.

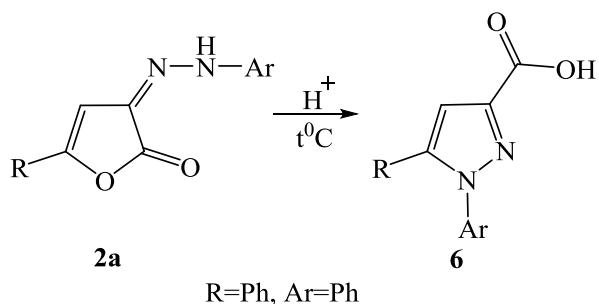
2.2.2. Модификация 3-арил-гидразоно-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа

В продолжение исследования реакционной способности 3-гидразонозамещенных 3Н-фуран-2-онов было исследовано поведение последних в различных условиях. Отмечено влияние условий проведения реакции на направление гетероциклизации, характер образующихся продуктов. Реакции проводили в условиях кислотного катализа и под действием хлорида алюминия (кислота Льюиса).

Известно, что арилгидразоны в условиях кислотного катализа претерпевают перегруппировку Фишера /11/. Однако, изучаемые соединения **2a** представляют собой α,β -непредельные гидразоны, которые с большим трудом вступают в указанную перегруппировку.

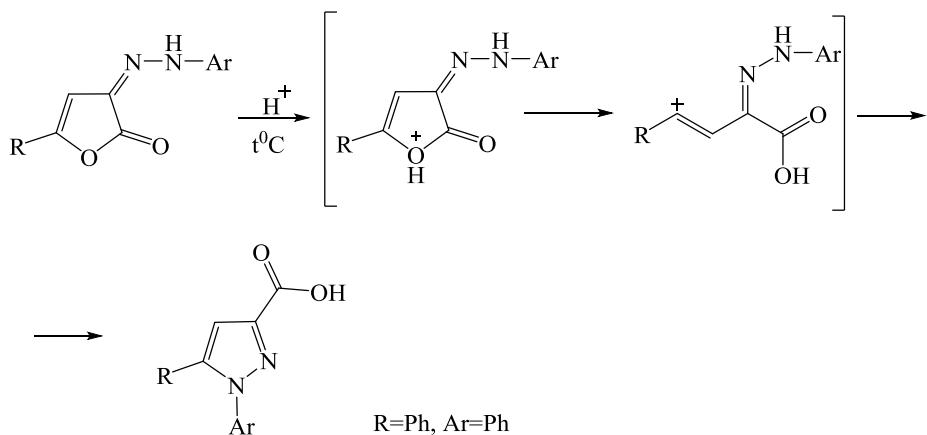
Изучено поведение соединений, имеющих в составе гидразонного фрагмента замещенное бензольное кольцо, нагреванием в муравьиной кислоте.

При проведении взаимодействия 3-фенилгидразоно-3Н-фуран-2-она в растворе муравьиной кислоты при нагревании наблюдалось образование 1-фенил-5-R-1Н-пиразол-карбоновой кислоты (**6**).



Спектр ЯМР ^1H соединения **6** содержит характеристический сигнал протона карбоксильной группы при 11,46 м.д., протон пиразольного цикла проявляется синглетом при 6,59 м.д., в слабом поле отмечена серия мультиплетов двух ароматических колец при 7,08-8,27 м.д.

Протонирование 3-фенилгидразона-3Н-фуран-2-она происходит по атому кислорода фуранового цикла, приводит к раскрытию фуранового кольца с последующей внутримолекулярной C,N-гетероциклизацией за счет формирования пиразольного цикла.

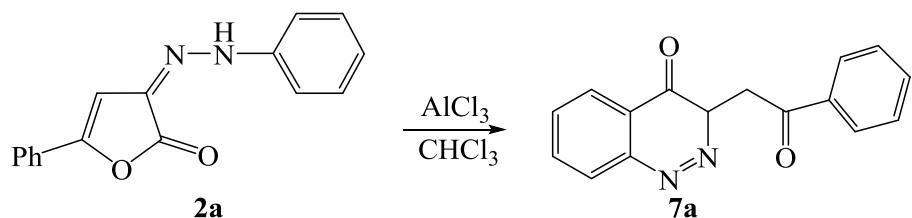


С целью изменения направления взаимодействия нами были подобраны другие условия модификации 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов. Реакцию про-

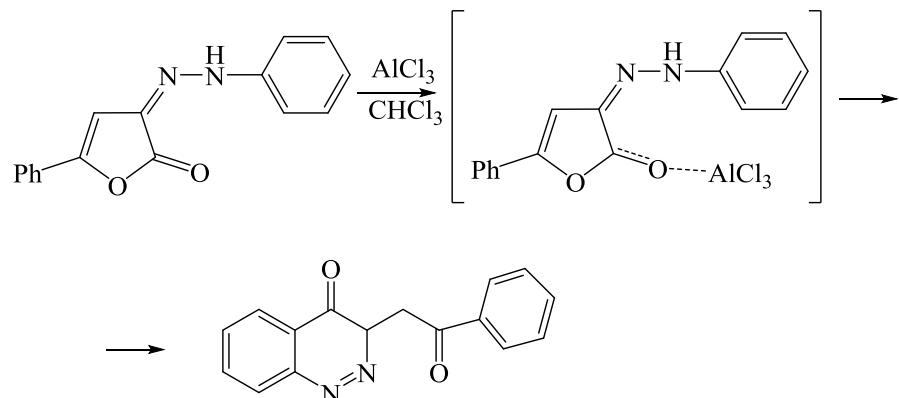
водили в хлороформе в присутствии кислоты Льюиса, в качестве которой использовали безводный хлорид алюминия.

Использование AlCl_3 , как кислоты Льюиса, в качестве катализатора, меняет направление реакции, приводят к бициклическому продукту – 2-(4-оксоциннолин-3-ил)-1-фенилэтанону

Реакцию проводили нагреванием замещенных фуранонов **2a** и AlCl_3 при соотношении 1:2 в растворе хлороформа



В изучаемых условиях под действием AlCl_3 происходит поляризация $\text{C}=\text{O}$ связи фуранонового цикла и последующее расщепление гетерокольца. Одновременно C,C – циклизация с участием орто-атома углерода арильного заместителя гидразонной функции приводит к образованию соответствующего (7а).



Таким образом, использование протонной кислоты способствует осуществлению процесса C,N-гетероциклизации с образованием 1-арил-5-R-1Н-пиразол-карбоновых кислот.

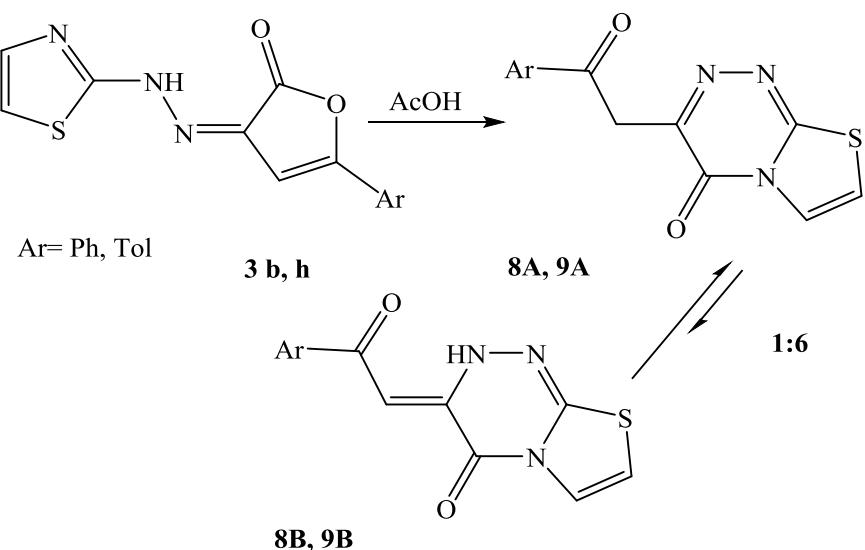
Применение кислоты Льюиса приводит к процессу С,С-гетероциклизации с образованием 2-(4-оксоциннолин-3-ил)-1-фенилэтанона.

2.2.3. Модификация 3-гетарил-гидразоно-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа

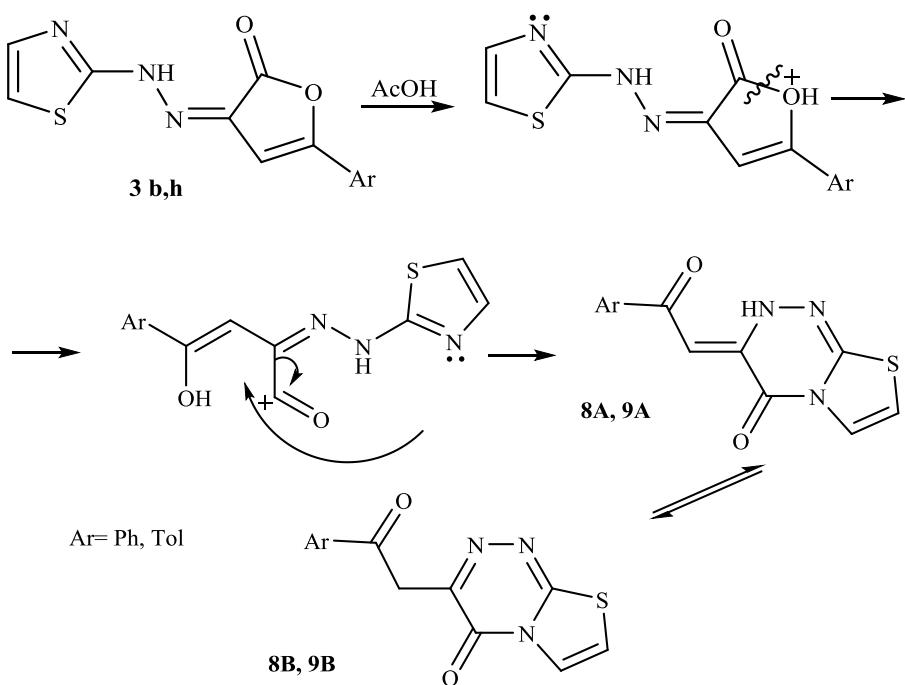
Модификации были подвергнуты так же гетарилзамещённые гидразоны, имеющие полигетероцикл в гидразонном фрагменте.

Полученные нами 3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-оны были впервые введены в подобное превращение. Реакция осуществлялась кипячением в растворе уксусной кислоты.

Установлено, что перегруппировка Фишера в этом случае также не осуществляется. Конечным продуктом являются 3-(2-оксо-2-арилэтил)-4Н-тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-оны.



Вероятно, происходит протонирование кислорода фуранового цикла с его последующим раскрытием, и нуклеофильная атака пары электронов атома азота тиазольного цикла на атом углерода карбонильной группы с образованием конденсированной гетероциклической системы.



Способность соединений существовать в двух таутомерных формах была обнаружена нами посредством данных ЯМР¹Н спектроскопии (рис. 17). На ЯМР¹Н спектре, записанном в растворе ДМСО, наблюдается синглет протонов метиленовой группы в области 6.52 м.д., а так же синглет протона NH-группы в слабом поле (12.43 м.д.), что позволяет нам сделать вывод о существовании тиазолтриазонов в двух таутомерных формах А и В; при соотнесении интегральной интенсивности сигналов: в соотношении 1:6 соответственно.

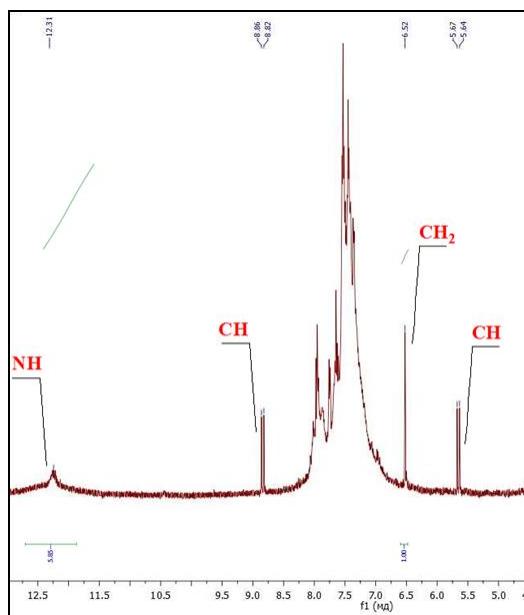
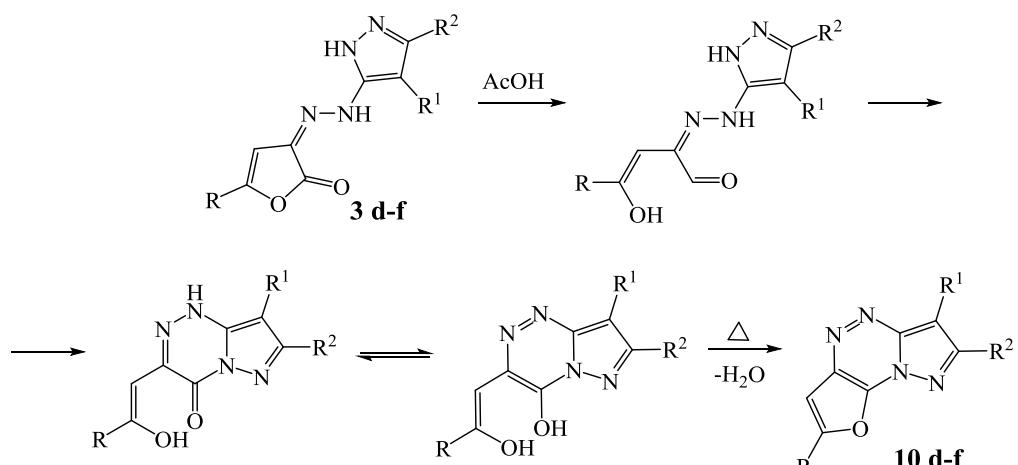


Рис. 17. Фрагмент ЯМР¹Н спектра 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4Н-тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-она.

Для соединений, имеющих в составе гидразонного фрагмента замещенное пиразольное кольцо, реакция осуществлялась в аналогичных условиях, при кипячении, но уже в течении 6 часов.



3 d-f, 10 d-f: d: R= Ph, R¹= n-C₆H₄Br, R²= C₂H₅;
e: R= Ph, R¹=n-C₆H₄Cl, R²= CH₃; f: R= Ph, R¹=n-C₆H₄F, R²= H;

Установлено, что данные соединения, аналогично предыдущему механизму, претерпевают внутримолекулярную перегруппировку с раскрытием фуранового цикла и последующей нуклеофильной атакой пары электронов атома азота пиразольного цикла на атом углерода карбонильной группы с образование бициклических систем. Далее в силу способности соединений к нескольким таутомерным формам, при более длительном кипячении соединения претерпевают конденсацию с закрытием фуранового кольца и образуют трициклические системы охарактеризованные нами как 6-(4-галогенфенил)-7-алкил-2-фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины.

В ЯМР¹Н спектре (рис. 18) полученных соединений в сильном поле наблюдаются сигналы алкильных заместителей при пиразольном кольце и мультиплет ароматических протонов в слабопольной области (7.11-8.19 м.д.) В силу полной ароматичности данной системы, сигнал протона фуранового кольца смешён, из привычной области сильного поля (6.5 м.д.), в область слабого поля (8.67 м.д.), что позволило нам сделать выбор в пользу образования трициклических систем.

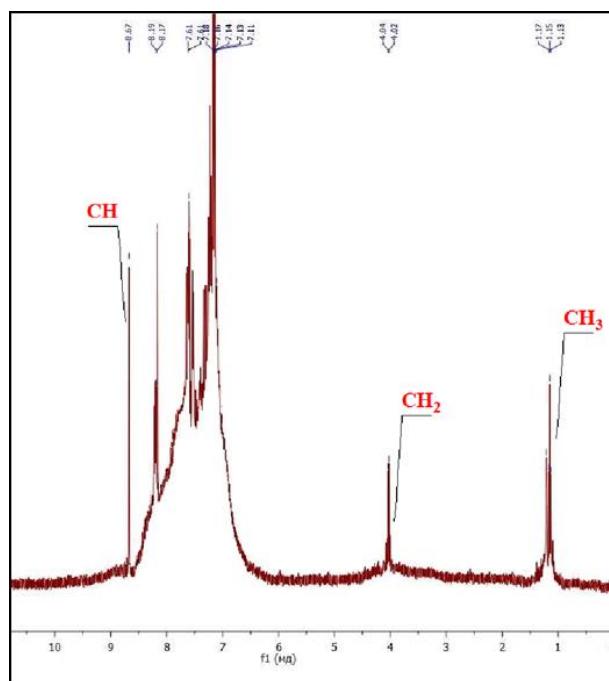
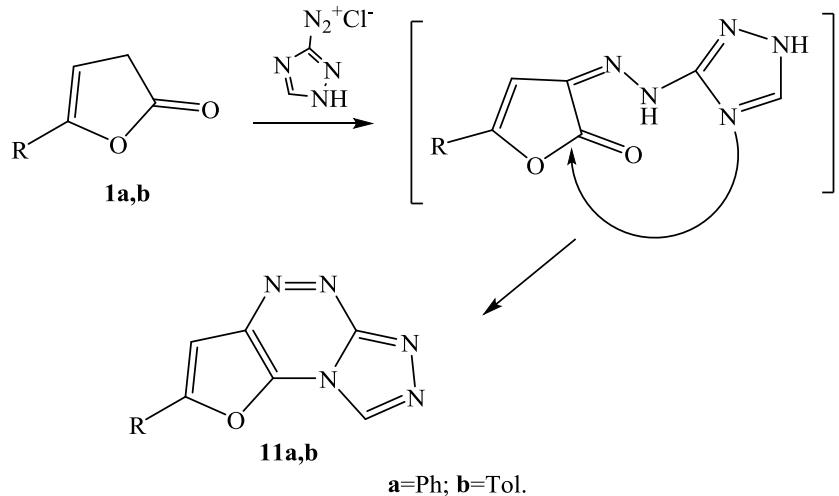


Рис 18. Фрагмент ЯМР¹Н спектра 6-(4-бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина.

Для соединений с 1,2,4-триазольным фрагментом, образование подобных трициклических систем наблюдается без каких либо затруднений в условиях

классического азосочетания, в температурном интервале от 0 до 5°C. Ожидаемые нециклические гидразоны выделить не удаётся, поскольку осуществляется спонтанная циклизация, с образованием 2-арилфуро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазинов.



Спектральные данные полученных соединений, аналогичны данным полученным на пиразолотриазиновых системах, за исключением синглета в области 7.26 м.д. относящегося к протону конденсированного триазольного цикла, что также позволяет сделать выбор в пользу образования поликонденсированных систем (**рис. 19**).

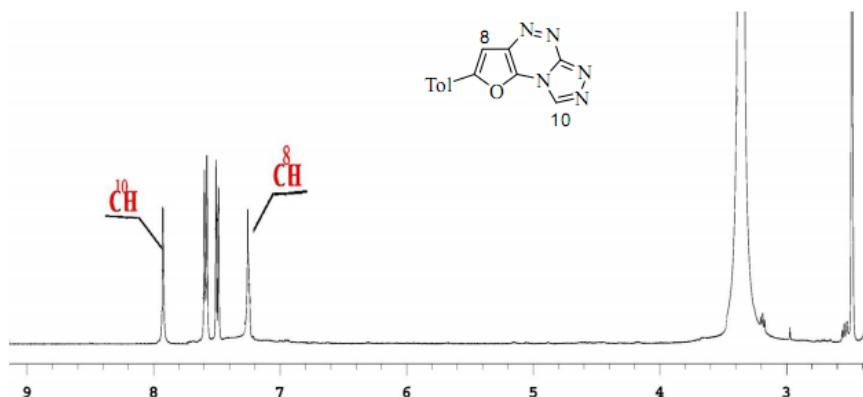


Рис. 19. Фрагмент ЯМР¹Н спектра 2-(*n*-толил)фуро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазина.

2.3. Изучение электронных спектров поглощения

Электронные спектры поглощения продуктов модификации, охарактеризованных как 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4Н-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-он и 6-(4-бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин, с це-

лью подтверждения образования нового соединения, удобно рассматривать в паре со своими предшественниками гидразонного ряда.

На рисунке 20 представлено сравнение спектров поглощения тиазолилгидразоно-3*H*-фуран-2-она и его модифицированной структуры тиазолотриазиона, записанных в растворе этанола. При сравнении графиков исходного соединения и продукта, проявляется батохромное смещение и снижение интенсивности обеих полос поглощения, что подтверждает образование новой системы.

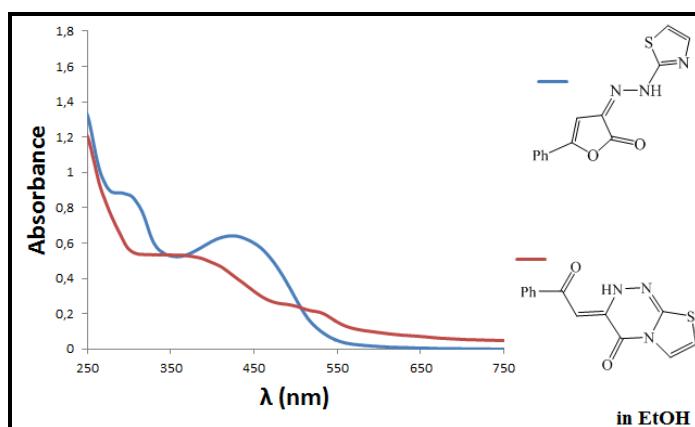


Рис. 20. Сравнение электронных спектров поглощения 5-Ph-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3*H*-фуран-2-она и 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-она, записанные в растворе EtOH.

Для пиразолилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов и пиразолотриазона, также наблюдается сильное снижение интенсивности и небольшой батохромный сдвиг плеча в области 420 нм и коротковолновой полосы поглощения в области 300 нм, что свидетельствует об образовании новой ароматичной системы (рис. 21).

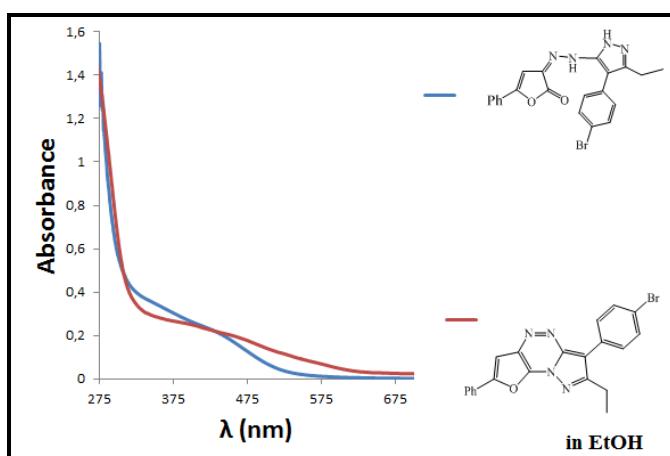


Рис. 21. Сравнение электронных спектров поглощения 5-Ph-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3Н-фуран-2-она и 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3Н-фуран-2-она записанные в растворе DMSO.

Также, с целью конформационного анализа, для продуктов модификации были записаны спектры в различных растворителях.

Способность соединений существовать в различных формах также обнаружена нами методом электронной абсорбционной спектроскопии. На рисунке 22 представлен спектр продукта модификации тиазолилгидразоно-3Н-фуран-2 она, записанный в растворах этанола и ДМСО. Как видно из графика при переходе от менее полярного протонного растворителя – этанола, к более полярному аprotонному – ДМСО, наблюдается слабое батохромное смещение всех полос, характерное при смене полярности растворителя. Высокоинтенсивная полоса поглощения в области 250 нм остаётся почти неизменной, тогда как оба длинноволновых плеча претерпевают изменения интенсивности. Плечо соответствующее 370 нм снижает свою интенсивность при переходе от этанола к ДМСО, в тоже время длинноволновое плечо полосы поглощения (500 нм), наоборот, повышает свою интенсивность. Из чего можно сделать вывод о наличии нескольких таутомерных форм существующих в неравноценном соотношении друг к другу, каждая из которых устойчива в тех или иных условиях за счёт проявления различных форм водородной связи, что подтверждается вышеизложенными данными ЯМР¹Н спектроскопии.

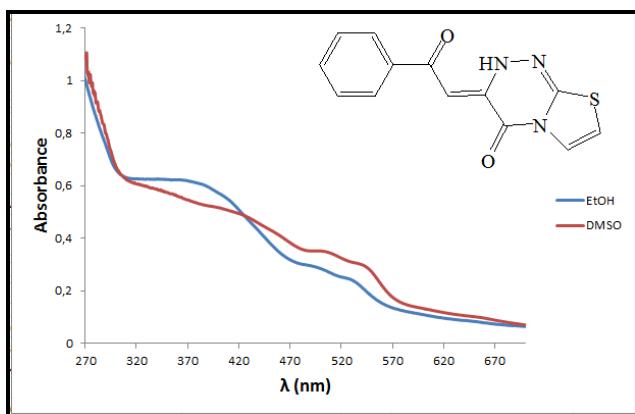


Рис. 22. Электронные спектры поглощения 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4Н-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-она, записанные в растворе ДМСО и EtOH.

Введение кислоты и триэтиламина в спиртовую систему тиазолтриазиона, приводит к снижению интенсивности коротковолновой полосы поглощения, что характерно для $n \rightarrow \pi^*$ перехода, и слабому батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения в области 400 нм. Изменение положения плеча говорит о наличии слабых таутомерных переходов в данном растворителе (рис.23).

Добавление триэтиламина, способствует увеличению полярности системы, и, ожидаемо, приводит к батохромному смещению плеча длинноволнового $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода.

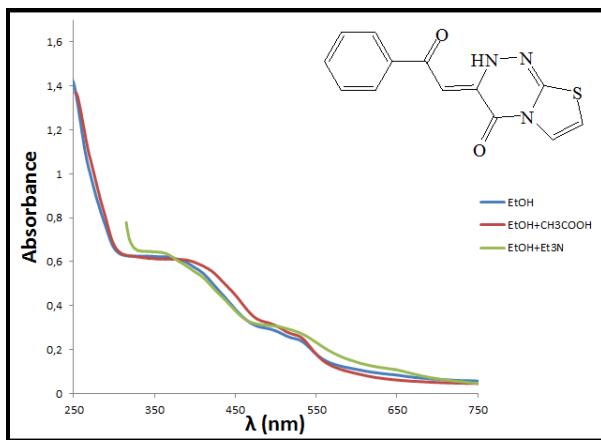


Рис. 23. Электронные спектры поглощения 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4Н-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-она, записанные в EtOH в условиях изменения полярности.

Подобные исследования были проведены и на полученной трициклической системе. На рисунке 24 представлены электронные спектры поглощения 6-(4-бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, записанные в растворе ДМСО и этаноле. Как видно из графика, переход от полярного протонного этанола, к более полярному аprotонному раствору ДМСО, не приводит к существенным изменениям полос поглощения, что говорит об отсутствии какой либо иной таутомерной формы и водородных связей в системе. Все изменения, видимые на графике, связаны с концентрационной погрешностью приготовления растворов, поскольку данный метод исследования основан на концентрационных зависимостях.

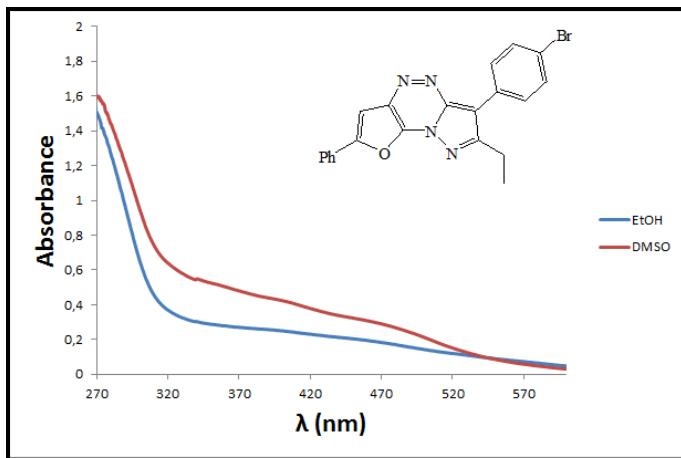


Рис. 24. Электронные спектры поглощения 6-(4-бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, записанные в растворе ДМСО и EtOH.

Также, отсутствие каких либо таутомерных равновесий, подтверждается полной неизменностью спектральных линий при введении в спиртовую систему растворов триэтиламина и уксусной кислоты. Характерно для своей системы введение кислоты понижает интенсивность коротковолновой полосы поглощения в области 250 нм, а увеличение полярности системы за счёт введения триэтиламина, проявляет слабое батохромное смещение плеча $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода в области 550 нм (рис. 25).

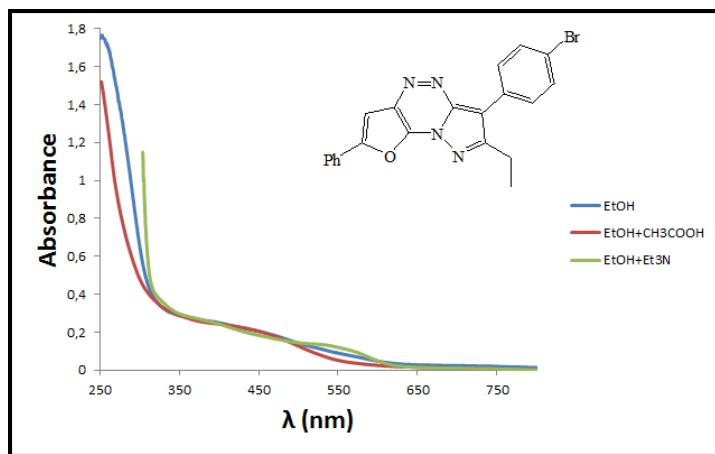


Рис. 25 Электронные спектры поглощения 6-(4-бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, записанные в EtOH в условиях изменения полярности.

Способность тиазолотриазинонов существовать в нескольких таутомерных формах была также подтверждена нами методом электронной абсорбционной спектроскопии.

Аналогичные исследования на системах пиразолотриазинонов, ожидаемо, не приводят к сдвигам спектральных полос при любых условиях (смена раствор-

рителя, подкисление, увеличение полярности среды), что говорит об отсутствии какой либо иной таутомерной формы и водородных связей в системе, подтверждая образование жёсткой трициклической системы.

2.4. Комплексообразующие свойства 3-гетарил-гидразоно-3Н-фуран-2-онов

Так же нами был изучен такой аспект химических свойств впервые полученных гидразосоединений на основе 5-арил-замещённых 3Н-фуран-2-онов в качестве азокомпоненты с 2-амино-тиазолом в качестве диазокомпоненты, как способность к комплексообразованию с солями переходных металлов.

Очевидными предпосылками для образования комплексных соединений, в которых *cis*-конфигурация ближайшего окружения комплексообразователя зафиксирована, являются гидразонный фрагмент, а также связанные с ней гетероциклические фрагменты, содержащие в *ортоположении* по отношению к гидразогруппе атом азота и серы, способных участвовать в координации атома металла.

Согласно теоретически предположениям и квантово-химическим расчётом, нами был предложен ряд структур на кандидата образующегося соединения. Наиболее вероятными центрами координации меди, будут являться атомы кислорода фуранонового цикла и атомы азота в гидразонном фрагменте и тиазольном заместителе. Локализация ВЗМО наблюдается преимущественно на атомах азота тиазольного заместителя и NH группы гидразонного фрагмента, делая их наиболее предпочтительными центрами координации, что так же подтверждается величинами их заряда (рис. 26). Все расчёты выполнены с использованием программы Gaussian, уровень теории DFT/B3LYP/6-31G(d).

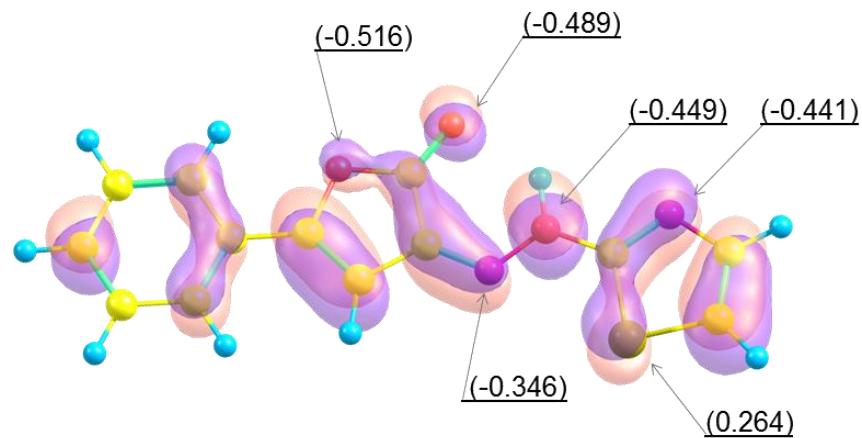
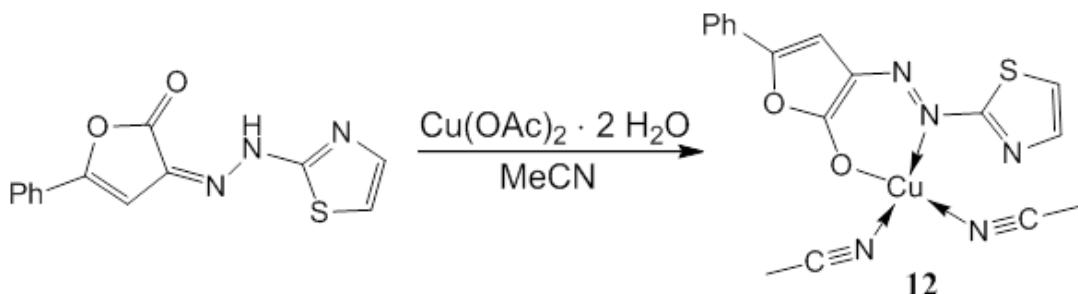


Рис. 26. Визуализация изоповерхности В3МО и значения зарядов (Mulliken) гетероатомов 5-Ph-3-(тиазологидразоно)-3Н-фуран-2-она.



Реакции комплексообразования проводились нами в ацетонитриле. В ходе реакции происходит контрастное изменение окраски и выпадение тёмно-фиолетового мелкодисперсного осадка, который практически нерастворим в таких органических растворителях, как этанол, хлороформ, *n*-гексан, ацетонитрил, и ограниченно растворим в сильнополярных растворителях – диметилсульфоксиде и диметилформамиде.

Предположительно, связи, возникающие в ходе комплексообразования, образуются по донорно-акцепторному механизму (т.е. носят координационный характер) с помощью свободных электронных пар атомов азота гидразонного фрагмента и тиазольного гетероцикла. В координационной сфере атома меди в комплексе ацетатные группы могут, как сохраняться, так и замещаться, координируя вокруг себя вторую молекулу лиганда или же несколько молекул растворителя - ацетонитрила.

При нагревании и постоянном перемешивании в ацетонитриле лиганда и ацетата двухвалентной меди реакция идёт крайне медленно и с низким выходом.

дом. Однако, если предварительно ацетат меди нагреть в ацетонитриле до полного растворения и образования прозрачной однородной жидкости, а затем ввести данный раствор в реакцию с раствором лиганда в ацетонитриле, процесс комплексообразования идёт очень быстро и практически количественно, что подтверждается ТСХ. Всё это позволяет выделить важность этой стадии процесса. Предположительно, при нагревании с ацетонитрилом происходит образование комплексного соединения, где в качестве лиганда выступает собственно ацетонитрил. Это подтверждается и литературными данными, где отмечается возможность образования подобных комплексов и отмечается важность роли растворителя в реакциях комплексообразования.

За невозможность исследований комплекса ЯМР- спектроскопией (из-за наличия в структуре меди) и трудностью выращивания кристалла, поскольку образовавшееся соединение труднорастворимо и имеет тёмно-коричневую окраску, нами были предприняты попытки детектирования строения путём термического анализа.

Термический анализ является удобным и полезным методом для исследования химического состава комплексов с металлами. Однако, вопреки предполагаемым нами структурам, вычисленная из анализа DTA молекулярная масса комплекса показала, что Cu и лиганд находятся в соотношении 1:1, также, в силу проявления своих сильных координационных свойств, в структуре присутствуют две молекулы ацетонитрила. Эти данные хорошо согласуются с элементарным анализом.

В молекуле изучаемого лиганда существует единственный протон, способный к миграции и замещению. Очевидно, что во время реакции происходит восстановление Cu (II) гидразоном, приводящее к появлению одновалентной меди. Предполагаемый механизм согласуется с данными [2], где сообщалось о окислительно-восстановительном процессе во время комплексообразования, что позволяет предложить структуру комплекса, имеющего вид Cu (L) (MeCN) 2, где медь является одновалентной, а лиганд проявляет бидентатный характер.

Спектральные характеристики и расчётные данные полностью подтверждают предложенные структуры комплексных соединений.

Выводы:

1. Впервые проведено исследование реакции сочетания солей гетарилдиазония с 5-арил-3Н-фуран-2-онами, которое позволило получить новые функциональные производные фуранонов с гетарилгидразонным фрагментом в положении С-3 гетероцикла.
2. Методами ИК-, ЯМР¹Н-спектроскопии, двумерных ¹Н, ¹³С, ЯМР-спектров, записанных в режиме гетероядерной корреляции, НМОС, НМВС исследованы структура и свойства синтезированных 5-арил-3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов, определена их стабильность, установлено, что изучаемые соединения в твердом состоянии и в растворе существуют в *E*-конформации.
3. Впервые методом УФ-спектроскопии показано влияние растворителей, кислотности среды, гетероциклического фрагмента на характер поглощения, установлено, что 3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-оны существуют в гидразонной форме.
4. Установлено, что реакция 5-арил-3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов с реагентами алкилирования (этил-, пропил-, бензил бромидом) и ацилирования является preparativeным методом синтеза 2-алкил- и 2-ацилзамещённых 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов , протекающая с участием гидразонного фрагмента по N-типу не затрагивая других нуклеофильных центров субстратов.
5. Обоснована схема реакции модификации 5-арил-3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа. Показана зависимость направления циклизации интермедиата в реакции 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов и 3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов от условий проведения процесса. Выявлена определяющая роль используемой кислоты и (гет)ароматического фрагмента на направление циклизации, который благодаря эффективной передаче электронных эффектов, изменяет реакционную способность, и, таким образом, контролирует направление цик-

лизации, приводит к возникновению продуктов либо C,C- , либо C,N-циклизации.

6. Показана возможность образования комплексных соединений 5-Ph-3-(тиазологидразоно)-3*H*-фуран-2-онов с Cu (I) , имеющих в гидразонном фрагменте несколько атомов азота. С помощью DTA обоснованы предлагаемые структуры комплексов, установлено, что лиганд проявляет бидентатный характер.

Список публикаций

1. Е. А. Максимов, О. А. Майорова, А. Ю. Егорова - Модификация 3-[арил(гетарил)гидразинилиден]-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного и основного катализа. Журнал Органической Химии. - 2015. - Т. 51, Вып. 9. - С. 1330-1332.
2. I.D. Mokhonova, E.A. Maximov, and A.Yu. Yegorova / 3-ARYLHYDRAZONE-3H-FURAN-2-ONES IN ALKYLATION AND ACYLATION REACTIONS // "European Journal Of Natural History" №2 2017.
3. Максимов Е.А., Майорова О.А., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арил(гетарил)гидразоно-3Н-фуран-2-онов с бензиламином // Химия биологически активных веществ: Межвуз. сб. науч. тр. VIII Всеросс. школы-конф. молодых ученых, аспирантов и студентов с межд. участ. Саратов: изд-во «КУБиК». 2012. С. 94-95.
4. Одинцов А.Д., Максимов Е.А., Майорова О.А., Егорова А.Ю. Синтез гидразонозамещенных пиррол-2-онов и пиридин-3-онов // ОргХим-2013: Тез. докладов Кластера конференций по органической химии. СПб: Сборка. 2013. С. 211-212.
5. Майорова О.А, Максимов Е.А., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов с о-фенилендиамином в различных условиях // 3 Всероссийская Научная конференция (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования»: тез. докл. Москва. РУДН. 2014. Ч.1. С. 215.
6. Майорова О.А., Максимов Е.А., Железнова М.А. Егорова А.Ю. - Синтез, строение и реакции с бинуклеофильными агентами 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов. Сборник тезисов международного Конгресса «Kost-2015» по химии гетероциклических соединений, 2015, С. 645.
7. Е. А. Максимов, О. А. Майорова, В. В. Чадина, А. Ю. Егорова - Взаимодействие 3Н-фуран-2-онов с солями гетарилдиазония // Тезисы докладов международной научной конференции, посвященной 70-летию победы в великой отечественной войне «теоретическая и эксперимен-

тальная химия глазами молодежи – 2015», 2015, С. 188-190 ISBN 978-5-9624-1237-

8. Колышкина А.С., Максимов Е.А., Майорова О.А. 3-Арилгидразоно-3Н-фуран-2-оны в реакциях алкилирования // Материалы VII научной конференции молодых учёных «инновации в химии: достижения и перспективы -2016»/ М.: Издательство «Перо» 2016. С. 500.
9. Мохонова И.Д., Максимов Е.А., Колышкина А.С., Леденева И.В., Майорова О.А., Егорова А.Ю. 3-Арил(гетарил)гидразоно-3Н-фуран-2-оны // Сборник тезисов докладов КЛАСТЕР КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙХИМИИ, ОргХим- 2016 Санкт-Петербург, Репино, с 27 июня по 01 июля 2016 г..
10. Мохонова И.Д., Максимов Е.А., Майорова О.А. 5-Арил-3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-оны. Синтез, хелатный комплекс на их основе // Материалы VII научной конференции молодых учёных «инновации в химии: достижения и перспективы -2016»/ М.: Издательство «Перо» 2016. С. 533
- 11.Мохонова И.Д., Максимов Е.А., Егорова А.Ю. Синтез и модификации структуры 5-арил-3гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов. X Международная конференция молодых учёных "МЕНДЕЛЕЕВ - 2017" Сборник тезисов докладов, 4-7 апреля 2017, Санкт- Петербург. С. 284.

Участие в научных конференциях, семинарах

1. Кластер конференций по органической химии, ОргХим-2013. СПб Тезисы. Одинцов А.Д., Максимов Е.А., Майорова О.А., Егорова А.Ю. Синтез гидразо-нозамещенных пиррол-2-онов и пиридин-3-онов
2. 3 Всероссийская Научная конференция (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования»: тез. докл. Москва. РУДН. 2014. Майорова О.А., Максимов Е.А., Егорова А.Ю. Взаимодействие 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов с о-фенилендиамином в различных условиях
3. Международный конгресс "KOST-2015". 2015 Тезисы. Майорова О.А., Максимов Е.А., Железнова М.А. Егорова А.Ю. - Синтез, строение и реакции с би-нуклеофильными агентами 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов. С. 645.
4. Международная научная конференция, посвященная 70-летию победы в великой отечественной войне «теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015», 2015,. Тезисы. Е. А. Максимов, О. А. Майорова, В. В. Чадина, А. Ю. Егорова - Взаимодействие 3Н-фуран-2-онов с солями гетарилдиазония С. 188-190 ISBN 978-5-9624-1237
5. Кластер конференций по органической химии, ОргХим- 2016 Санкт-Петербург, Репино, с 27 июня по 01 июля 2016 г. Тезисы Мохонова И.Д., Максимов Е.А., Колышкина А.С., Леденева И.В., Майорова О.А., Егорова А.Ю. 3-Арил(гетарил)гидразоно-3Н-фуран-2-оны.

Участие в грантах

Исполнитель гранта РНФ №15-13-10007 2015-2017 г.г. «Базовые принципы химической трансформации соединений, содержащих фураноновый (и их аналогов) фрагмент – путь к созданию новых мультифункциональных веществ и материалов».

Исполнитель гранта РФФИ №13-03-0031814 2013-2015 г.г. «Направленный поиск и синтез фармацевтически перспективных агентов на основе синтетических трансформаций (гет)арилгидразоно фуранонов, пирролобензимидозолонов , -хиназолинонов и их хелатных комплексов ».

Список используемых источников

1. Майорова, О.А. 5-Арил-3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-оны. Синтез, строение и реакции с нуклеофильными реагентами. Дисс. к-та хим. наук. Саратов. 2014
2. Майорова, О.А.; Гринёв, С.В.; Егорова, А.Ю. Кристаллическая структура 3-(2-(2-нитрофенил)гидразоно)-5-фенил-3Н-фуран-2-она // Журнал структурной химии. 2015. Т. 56. №4. стр. 852-854
3. Mayorova, O.A.; Egorova, A.Yu. Reaction of 3H-furan-2-ones with tetrazonium salts // International Journal of Experimental Education. 2013. №6. P. 58-59
4. Hafez E. A.-A., Zayed E. M., Sadek K. U. Recent development in the chemistry of arylazoazolones // J. Heterocycl. Chem. 1985. Vol. 22. P. 241-253
5. Lestina G. J., Regan T. H. The determination of the azo-hydrazone tautomerism of some 2-pyrazolin-5-one dyes by means of nuclear magnetic resonance spectroscopy and ^{15}N -labeled compounds // J. Org. Chem. 1969. Vol. 34. P. 1685-1686
6. Залесов, В. В.; Рубцов, А. Е. Синтез, строение и химические свойства N-замещенных 2(3)-имино-2,3-дигидрофuran-3(2)-онов // Химия гетероциклических соединений. 2004. № 2. С.163-186
7. Тишлер, М.; Становник, Б. Гетероциклические диазосоединения как синтоны в органическом синтезе (обзор) // ХГС. 1980. № 5. С. 579-603
8. Azolo[5,1-c]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds / Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. // Russian Chemical Bulletin Inter. Edition. 2008. Vol. 57. P. 985-1014
9. Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Bakulev, V.A. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions // Special Issue Reviews and Accounts Arkivoc. 2010. P. 275-332
10. Chemistry of carbofunctionally substituted hydrazones / Elassar, A.-Z.A.; Dib, H.H.; Al-Awadi, N.A.; Elnagdi, M. H. // Arkivoc. 2007. P. 272-315
11. Slouka, J. 1-Aryl-6-azauracile: Die Synthese von 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsaure und einiger ihrer Derivate. II // Monatshefte fur Chemie. 1963. Vol. 94. P. 258-262

12. Slouka, J.; Sloukova, I. 1-Aryl-6-azauracile. 6. Synthese der isomeren 1-Naphthyl-6-azauracile // Monatsh. Chem. 1966. Vol. 97. P. 1238-1241
13. Slouka, J. 1-Aryl-6-azauracile. 9. Mitt.: Synthese von 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsaurenitrilen unter Benutzung von neuen Cyclisierungsmethoden // Monatsh. Chem. 1968. Vol. 99. P. 1808- 1813
14. Slouka, J. 1-Aryl-6-azauracile, 10. Mitt.: Herstellung einiger p-Nitro-und p-Aminophenylderivate // Monatsh. Chem. 1969. Vol. 100. P. 342-347
15. Slouka, J.; Bekarek, V. Cyclization reactions of hydrazones. XXI. Synthesis and cyclization of some N-oxides of 2-pyridylhydrazones of mesoxalic acid derivatives // Collect. Czech. Chem. Commun. 1988. Vol. 53. P. 626-632
16. Bilek, P.; Slouka, J. Synthesis of Some Symmetrically Substituted Compounds Derived from 1,3-Bis(6-Azauracil-1-yl)benzene and 1,3,5-Tris(6-Azauracil-1-yl)benzene // J. Heterocycl. Chem. 2002. Vol. 39. P.357-360
17. Wiedermannova, J. Slouka. Synthesis of Some Isomeric Quinoxaline Derivatives with 6-Azauracil Cycle // J. Heterocycl. Chem. 2001. Vol. 38. P. 1465-1468
18. Buchtik, R.; Slouka, J.; Hlavac, J. Polycyclic heterocycles with acidic N-H group. VII. Synthesis of some polynuclear heterocyclic compounds derived from 5-phenyl-6-azauracil // Arkivoc. 2006. P. 78-85
19. Winternitz, P. Über die Herstellung von substituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitrilen und einige ihrer Abwandlungsreaktionen // Helv. Chim. Acta. 1978. Vol. 61. P.1175-1185
20. Shawalli, A. S.; El-Galil, M. A. Cyanoacetaryl amides. I. Preparation and reaction of their Arylazoderivatives with Diazonium Ion and Grignard Reagent // Tetrahedron. 1971. Vol. 27. P. 4305-4316
21. Shawalli, A. S.; Naoum, M. M.; Elansari, A. L. The Structure of Diazonium Coupling Products of Sulfones // Tetrahedron. 1972. Vol. 28. P. 3805-3810
22. Gewald, K.; Hain, U. 5-Amino-2-aryl-1,2,3-thiadiazolium salze. II // J. Prakt. Chem. 1975. Vol. 317. P. 329-334
23. Gewald, K.; Calderon, O.; Hain, U. Zur Chemie der 5-Amino-2-Phenyl-1,2,3-thiadiazoliumsalze //J. Prakt. Chem. 1986. Vol. 328. P. 741-749

24. Synthese und Reaktionen von 2-Arylhydrazone-2-cyan-dialkyl-acetamidinen / Schaefer, H.; Gewald, K.; Bellman, P.; Gruner, M. // Monatsh. Chem. 1991. Vol. 122. P. 195-207
25. Synthese neuartig substituierter Pyridazin-6(IH)-one. II / Gewald, K.; Rehwald, M.; Muller, H.; Bellman, P. et al. // Monatsh. Chem. 1995. Vol. 126. P. 341-347
26. Al-Zaydi, K. M. A simplified green chemistry approaches to synthesis of 2-substituted 1,2,3-triazoles and 4-amino-5-cyanopyrazole derivatives conventional heating versus microwave and ultrasound as ecofriendly energy sources // Ultrason. Sonochem. 2009. Vol. 16. P. 805-809
27. Synthesis and Structure elucidation of hydrazones derived from N-(2,4-dimethylphenyl)-3-oxobutanamide) / Hamzacebi, M. C.; Rollas, S.; Kucukguzel, S. G.; Kaymakciogly, B. K. // Arkivoc. 2008. P. 188
28. Versatile 2-Aminothiazoles, building blocks for highly functionalized heterocycles / Kaup, G.; Amer, F.A.; Metwally, M.A.; Abdel-Latif, E. // J. Heterocycl. Chem. 2003. Vol. 40. P. 963- 971
29. Novel sulphoarylazo 4- pyrazolone-based tartrazine dye analogues / Hanna, M. A.; Al-Sarawy, A. A.; Rashed, I. G.; Wali, F.K.M. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2004. Vol.179. P. 1209-1226
30. Synthesis of N-amino-3-hydroxy-2-phenyl-4(I)-quinolinone / Spacilova, L.; Hlavac, J.; Hradil, P.; Frysova, I. et al. // J. Heterocycl. Chem. 2006. Vol. 43. P. 1065-1070
31. Synthesis of Some Novel Benzothiazole Derivatives. I / Hussein, A. M.; Abu-Shanab, F. A.; Raheim, M. A. M. A.; El-Gaby, M. S. A. // Phosp., Sulf, Silicon, Relat. Elem. 2008. Vol. 183. P. 1722-1734
32. Kheder, N. A. Synthesis of Some Novel Bis(pyrazole), Bis(pyridine) and Bis(pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine Derivatives. II // Heterocycles. 2009. Vol. 78. P. 1815-1822
33. Synthesis and reactions of thiosemicarbazides, triazoles, and Schiff Bases anti-hypertensive a-blocking agents / Abdel-Wahab, B. F.; Mohamed, S.F.; Amr, A. E. E.; Abdalla, M. M. // Monatsh. Chem. 2008. Bd. 139. S. 1083-1090

- 34.Ibrahim, M. K. I.; El-Moghayar, M. R. H. Synthesis of Azoles and Fused Azoles from α -Arylhydrazononitriles // Indian J. Chem. B. 1987. Vol. 26. P. 832-835
- 35.Synthesis of functionaly substituted pyridine and thiophene derivatives / Osman, A. I.; El-Tawee, F. M. A. A.; El-Awaad, S. M. H.; Elagamey, A.G.A. // Ind. J. Chem. B. 1998. Vol. 37. P.399-403
- 36.Synthesis of Some Novel Benzothiazole Derivatives / Hussein, A.M.; Abu-Shanab, F.A.; Abdel Raheim, M.A.M.; El-Gaby, M.S.A. // Phosp., Sulf, Silicon, Relat. Elem. 2008. Vol. 183. P. 1722-1734
- 37.Utility of a 2-Aminothiophene-3-carboxamide in the Synthesis of thienopyridines and Thienopyrimidines / Mohareb, R. M.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M.; Ghabrial, S. S. et al. // Heteroatom Chem. 2003. Vol. 14. P. 459-465
- 38.Sherif, S. M. A Convenient Synthesis of Polyfunctionally Substituted 2-(Aroyl-(arylsulfonyl)-methylene)-2,3-dihydrothiazoles and -thiazolidin-4-ones and their Fused Derivatives // Monatsh. Chem. 1996. Vol. 127. P. 557-568
- 39.Price, C P.; Crzesiak, A. L.; Kampf, J. W.; Matzger A. J. Maize 1: A Trimorphic Azo Pigment // Crystal Growth & Design. 2003. Vol.3. P. 1021-1026
- 40.Synthesis of New Azocompounds and Fused Pyrazolo[5,1-c][1,2,4] triazines Using Heterocyclic Components / Ledenyova, I.V.; Didenko, V.D.; Shestakov, A.S.; Shikhaliev, Kh.S. // J. Heterocyclic. Chem. 2013. Vol. 50. P. 573-578
- 41.Didenko, V.D.; Shikhaliev, Kh.S.; Ledenyova, I.V. Synthesis of 7,8-dihydro-6H-pyrazolo[5',1':3,4][1,2,4]-triazino[6,5-d][1,2] diazepin-6-one, a new heterocyclic system // Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 45, P. 2009 248-249
- 42.Azo-coupling of pyrazole-3(5)-diazonium chlorides with cyanothioacetamide: a convenient synthesis of pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-carbothioamides / Ledenyova, I.V.; Didenko, V.D.; Dotsenko, V.V.; Shikhaliev, Kh.S. // Tetrahedron Letters. 2014. Vol. 55. P. 1239-1242
- 43.Cheng, C.C. Pyrazoles. II. Reactions of 1-methyl-5-amino-4-pyrazolecarboxamide and nitrous acid introduction of a nitro group at position 5 in the payrazole ring. // J. Heterocyc. Chem. 1968. Vol. 5. P. 195-197

- 44.Леденёва, И.В.; Диденко, В.Д.; Шихалиев, Х.С. Химия солей пиразол-3(5)-диазония (обзор) // ХГС. 2014. № 50, С. 1318-1349 (можно расширить ссылками 45, 127,128,49,129-133, 141-1477, 150-155, 101, 92, 156, 162)
- 45.Riyadh, S. M.; Al-Matar, H. M. Microwave-assisted reaction of hydrazoneoyl halides with carbodithioic acid hydrazones // Organic Preparations and Procedures International. 2007. Vol.39. P. 385-393
- 46.Activated nitriles in heterocyclic synthesis IV. Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives / Elmoghuyar, M. R. H.; Ghali, E. A.; Ramiz, M. M. M.; Elnagdi, M. H. // Liebigs Annalen der Chemie. 1985. P. 1962-1968
- 47.Elmoghayar, M. R. H.; Abdalla, S. O.; Nasr, M. Y. A.-S. The reaction of isothiocyanates with 2-cyanoethanoic acid hydrazide. A novel synthesis of 1,3,4-thiadiazoles // J. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 21. P. 781-784.
- 48.Boulton, A. J.; Clifford, D. P. Two explosive compounds: the potassium salt of 4, 6-dinitro-benzofuroxan, and 3, 4-dimethyl-4-(3, 4-dimethyl-5-isoxazolylazo) isox-azolin-5-one // Journal of the Chemical Society (Resumed). 1965. P. 5414-5415
- 49.Beccalli, E. M.; Manfredi, A.; Marchesini, A. Alkynes from 5-aminoisoxazoles // J. Org. Chem. 1985. Vol. 50. P. 2372-2375
- 50.Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Khripach, V. A. Isoxazole derivatives in the synthesis of bifunctional compounds by cleavage of the heteroring (review) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1981. Vol. 17. P. 853-868
- 51.Boulton, A. J.; Katritzky, A. R. The tautomerism of heteroaromatic compounds with five-membered rings—I: 5-hydroxyisoxazoles-isoxazol-5-ones // Tetrahedron. 1961. Vol. 12. P. 41-50
- 52.Willibald, P. Process for the production of symmetrical and unsymmetrical azo compounds // Патент 2950273 США. 1960
- 53.Balli, H.; Ritter, H. Zur tautomerie von o, o'-diamino-und o, o'-dihydroxy-azopyrazolfarbstoffen // Dyes and Pigments. 1981. Vol. 2. P. 93-124
- 54.Shaaban, M.R. Microwave-assisted synthesis of fused heterocycles incorporating trifluoromethyl moiety // Journal of Fluorine Chemistry. 2008. Vol. 129. P.1156-1161

- 55.Майорова, О. А.; Борисов, М. Ю.; Егорова, А.Ю. Азосочетание 5-R-3Н-фуран-2-онов с солями арил(гетарил)диазония // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия.Биология.Экология. 2012. № 3. С. 3-7
- 56.Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. 4. A Route for the Synthesis of Pyrazolo[3,4-e] -as-triazines, Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, and Pyrazolo[1,5-c]-as-triazines / Elnagdi, M.H.; El-Moghayar, M.R.H.; Fleita, D.H.; Hafez, E.A.A. et. al. // J. Org. Chem. 1976. Vol. 41. P. 3781-3784
- 57.Reactions with Heterocyclic Amidines, VII: Synthesis of Some New Pyrazolo[1,5c]-1,2,4-triazines, Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines and Pyrazolo[1,5-a]-pyrimidines / Elnagdi, M.H.; Zayed, E.M.; Khalifa, M. E.; Ghozlan, S. A . // Monatsh. Chem. 1981. Vol. 112. P. 245-252
- 58.Studies on condensed pyrazoles: Synthesis of new methyl and amino pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines and of pyrazolo [5,1-c][1,2,4]triazines. / Elnagdi, M. H.; Taha, N. H.; El All, A.; Maksoud, F. A. et al. // Collection of Czechoslovak chemical communications. 1989. Vol.54. P. 1082-1091
- 59.Golec, J. M.; Scrowston, R. M.; Dunleavy, M. Tricyclic heteroaromatic systems containing a bridgehead nitrogen atom. Part 3.[1,2,4] Triazolo [3',4':3,2] pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines, tetrazolo [1',5':1,5] pyrazolo [3,4-d] pyrimidines and pyrimido-[5',4':4,5] pyrazolo [3,2-c][1,2,4] triazines // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions. 1992. Vol. 1. P. 239-244
- 60.Nitriles in heterocyclic synthesis: novel synthesis of pyridazine derivatives / Ibrahim, N. S.; Galil, F. M. A.; Abdel-Motaleb, R. M.; Elnagdi, M. H. // Heterocycles. 1986. Vol. 24. P. 1219-1222
- 61.Synthesis and the reactions of trifluoromethylated 1,2,3-triketones 2-(het)arylhydrazones and 4,7-dihydroazolo[5,1-c]triazines / Khudina, O. G.; Shchegol'kov, E. V.; Burgart, Ya. V.; Kodess, M. I.; et al. // Journal of Fluorine Chemistry. 2005. Vol. 126. P. 1230–1238.
- 62.Tennant, B.G.; Vevers, J.S. The Chemistry of Polyazaheterocyclic Compounds. Part VI1I.1 Coupling Reactions of 1,2,4-Triazole-5-diazonium Nitrate with Active Methylene Compounds. A New General Route to

- [1,2,4]Triazolo[5,1-*e*] [1,2,4]triazine Derivatives // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1976. Vol. 1. P. 421-428
63. Chemical reactivity of [1,2,3] triazolo [1,5-*a*]-and [1,5-*c*]-pyrimidinium salts / Bátori, S.; Gács-Baitz, E.; Bokotey, S.; Messmer, A. // Tetrahedron. 2003. Vol. 59. P. 4297–4301
64. Hassanien, A.Z.A.; Ghozlan, S.A.S.; Elnagdi, M.H. Studies with Functionally Substituted Methylbenzotriazoles: Novel Synthesis of Functionally Substituted Pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-Triazines, Benzotriazol-1-yl, 1-Pyrazol-4-yl Benzotriazoles, 1-Isoxazol-4-yl-Benzotriazoles // Journal of the Chinese Chemical Society. 2004. Vol. 51. P. 575–579
65. Reactions with 4-(Cyanoacetyl) phenazone: Synthesis of Novel Thiazole, Hydrazinopyrazole and Pyrazolo [5,1-*c*][1,2,4]triazine Derivatives / Elagamey, A. G. A.; El Taweel, F. A.; Amer, F. A.; Zoorob, H. H. // Archiv der Pharmazie. 1987. Vol. 320. P. 246-252
66. Reactions with heterocyclic diazonium salts. Synthesis of several new azolylhydrazone / Hafez, E. A. A.; Abed, N. M.; Elsakka, I. A.; Elnagdi, M. H. // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1983. Vol. 20. P. 285-288
67. Synthesis and antimicrobial activity of some novel heterocycles. Azolo-*as*-triazines / Novinson, T.; Okabe, T.; Robins, R. K.; Matthews, T. R. // Journal of medicinal chemistry. 1976. Vol. 19. P. 517-520
68. Synthesis of pyrazole-3-carboxylates and pyrazole-1, 5-dicarboxylates by one-pot cyclization of hydrazone dianions with diethyl oxalate / Dang, T. T.; Dang, T. T.; Fischer, C.; Görls, H.; et. al. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. P. 2207-2215
69. Baig, G. U.; Stevens, M. F. Triazines and related products, Part 22. Synthesis and reactions of imidazo [5,1-*c*][1,2,4]triazines // J. Chem. Soc. Perkin Transactions 1. 1981. P. 1424-1432
70. Antitumour imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl) imidazo [5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent / Stevens, M. F.; Hickman, J. A.; Stone, R.; Gibson, N. W.; et. al. // J. Med. Chem. 1984. Vol. 27. P. 196-201
71. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo [5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a

- novel drug with potential as an alternative to dacarbazine / Stevens, M. F.; Hickman, J. A.; Langdon, S. P.; Chubb, D.; et. al. // Cancer research. 1987. Vol. 47. P. 5846-5852
- 72.(1987). Reactions with 4-(Cyanoacetyl) phenazone: Synthesis of Novel Thiazole, Hydrazinopyrazole and Pyrazolo [5,1-c][1,2,4] triazine Derivatives / Elagamey, A. G. A.; El Taweele, F. A.; Amer, F. A.; Zoorob, H. H. // Archiv der Pharmazie. 1987. Vol. 320. P. 246-252
- 73.Chupakhin, O. N.; Ulomsky, E. N.; Deev, S. L.; Rusinov, V. L. The synthesis of 15N labeled 6-nitro-1, 2,4-triazolo-[5,1-c][1,2,4]triazin-7-one // Synthetic Communications. 2001. Vol. 31. P. 2351-2355
- 74.2-(Гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе / Щегольков, Е.В.; Бугарт, Я.В.; Худина, О.Г.; Салаутин, В.И.; и др. // Успехи Синтеза. 2010. № 79. С. 33-64 (с)
- 75.Максимов, Е.А.; Майорова, О.А.; Егорова, А.Ю. Модификация 3-[арил(гетарил)гидразинилиден]-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного и основного катализа // ЖОрХ. 2015. № 51. С. 1330-1332
- 76.Azo-coupling of pyrazole-3 (5)-diazonium chlorides with cyanothioacetamide: a convenient synthesis of pyrazolo [5,1-c][1,2,4]triazine-3-carbothioamides / Ledenyova, I. V.; Didenko, V. V.; Dotsenko, V. V.' Shikhaliev, Kh. S. //Tetrahedron Letters. 2014. Vol. 55. P. 1239-1242
- 77.Deeb, A.; Kotb, M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 10.1 Reactions of 3-diazopyrazolo [3,4-c] pyridazine with reactive methylene compounds and other groups // Heterocycles. 2004. Vol. 63. P. 1143-1151
- 78.Deeb, A.; El-Mariah, F.; Hosny, M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 13: Synthesis and antimicrobial activity of some pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines // Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2004. Vol. 14. P. 5013-5017.
- 79.Леденёва, И.В. Синтез новых линейно связанных и конденсированных систем с фрагментом пиразоло[5,1-c][1,2,4]триазина. Дис. Канд. Наук. Воронеж. 2013

- 80.Hassaneen, H. M.; Abunada, N. M.; Hassaneen, H. M. Synthesis of some new indeno[1,2-e] pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-6-one and indeno[2,1-c]pyridazine-4-carbonitrile derivatives // Natural Science. 2010. Vol. 2. P. 1349
- 81.El-Mariah, F.; Hosny, M.; Deeb, A. Pyridazine Derivatives and Related Compounds, Part 17: 1 The Synthesis of Some 3-Substituted Pyridazino [3',4':3,4]pyrazolo [5,1-c]-1, 2, 4-triazines and Their Antimicrobial Activity // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 2006. Vol. 181. P. 809-818
- 82.Леденева, И. В.; Грачева, А. А.; Шихалиев, Х. С. Реакции солей пиразол-3(5)-диазония с 4-гидрокси-2Н-хромен-2-оном и изохроман-1,3-дионом // ХГС. 2015. № 51. С. 734-737
- 83.Pyrazole-3(5)-diazonium salts in the synthesis of novel pyrazolo[5,1-c][1,2,4] triazines. / Shikhaliev, Kh. S.; Didenko, V. V.; Voronkova, V. A.; Kryl'skii, D. V. // Russian Chemical Bulletin. 2009. Vol. 58. P. 1034-1040
- 84.Synthesis of New Azocompounds and Fused Pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines Using Heterocyclic Components / Ledenyova, I. V.; Didenko, V. V.; Shestakov, A. S.; Shikhaliev, Kh. S. // J. Heterocyc. Chem. 2013. Vol. 50. P. 573-578.
- 85.Baig, G. U.; Stevens, M. F. Antitumour imidazotetrazines. Part 12. Reactions of mitozolomide and its 3-alkyl congeners with oxygen, nitrogen, halogen, and carbon nucleophiles // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1987. P. 665-670
- 86.Differential cytotoxicity and DNA-damaging effects produced in human cells of the Mer+ and Mer- phenotypes by a series of alkyltriazenylimidazoles / Gibson, N. W.; Hartley, J.; La France, R. J.; Vaughan, K. // Carcinogenesis. 1986. Vol. 7. P. 259-265
- 87.Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A. Reactions of diazo derivatives of 5-membered heterocycles with hydrazines // J. Heterocyc. Chem. 1973. Vol. 10. P. 839-842
- 88.Farghaly, T.A.; Abdalla, M.M. Synthesis, tautomerism, and antimicrobial, anti-HCV, anti-SSPE, antioxidant, and antitumor activities of arylazobenzosuberones / Bioorganic & medicinal chemistry. 2009. Vol. 17. P. 8012-8019
- 89.Farag, A.M.; Dawood, K.M.; Elmenoufy, H.A. A convenient route to pyridones, pyrazolo [2,3-a] pyrimidines and pyrazolo[5,1-c]triazines incorporating antipyrine moiety // Heteroatom Chemistry. 2004. Vol. 15. P. 508-514

- 90.Farag, A. M.; Dawood, K. M.; Abdel-Aziz, H. A. Synthesis of some new pyridazine, 1,2,4-triazine and 1,3,4-thiadiazole derivatives // J. Chem. Res, 2004. Vol. 12. P. 808-810
- 91.Synthesis of Some 1,3-Thiazole,1,3,4-Thiadiazole, Pyrazolo [5,1-c]-1,2,4-triazine, and 1,2,4-Triazolo [5,1-c]-1,2,4-triazine Derivatives Based on the Thiazolo [3,2-a] benzimidazole Moiety / Hamdy, N.A.; Abdel-Aziz, H.A.; Farag, A.M.; Fakhr, I.M.I. // Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly. 2007. Vol. 138. P. 1001-1010
- 92.Berghot, M.A.; Moawad, E.B. Convergent synthesis and antibacterial activity of pyrazole and pyrazoline derivatives of diazepam // European journal of pharmaceutical sciences 2003. Vol. 20. P. 173-179
- 93.Browne, E. J.; Polya, J. B. 991. Triazoles. Part VII. Syntheses of substituted 1,2,4-triazoles // Journal of the Chemical Society (Resumed). 1962. P. 5149-5152
- 94.Asker, W.; Elagroudi, Z. E. Action of Organomagnesium Compounds, Piperidine, and Aromatic Thiols on 4-Arylazo-2-phenyloxazolin-5-ones // J. Org. Chem. 1961. Vol. 26. P. 1440-1443
- 95.Sawdey, G. W. Rearrangement of 4-Arylazo-2-phenyloxazolin-5-ones: A New Synthesis of 1H-1, 2, 4-Triazoles // Journal of the American Chemical Society. 1957. Vol. 79. P.1955-1956
- 96.Wiley, R. H.; Jarboe Jr, C. H. 2-Pyrones. XII. γ -Keto- β -methylglutaconic Anhydride Arylhydrazones and Their Conversion to 1-Aryl-3-carboxy-4-methyl-6-pyridazones // J. Am. Chem. Soc. 1955. Vol. 77. P. 403-405
- 97.Mustafa, A.; Harhash, A. H. Notes-Action of Grignard Reagents. IX. Action of Organomagnesium Compounds on 2-Phenyl-4-arylidene-2-oxazolin-5-ones and 2-Phenyl-4-benzylidene-2-imidazolin-5-one // J. Org. Chem. 1956. Vol. 21. P. 575-576
- 98.Activated nitriles in heterocyclic synthesis. A novel synthesis of 1, 2, 4-tiazol-3-oyl nitriles / Nada, A.; Elfahham, H. A.; Mohamed, N. R.; Elnagdi, M. H. // J. Heterocyclic Chem.. 1982. Vol. 19. P. 1457-1459
- 99.Activated nitriles in heterocyclic synthesis. A novel synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and pyrano[2,3-c]pyrazoles / Elfahham, H. A.; Ab-

del-Galil, F. M.; Ibraheim, Y. R.; Elnagdi, M. H. // *J. Heterocyc. Chem.* 1983. Vol. 20. P. 667-670

100. A New Antibiotic, Formycin / Hori, M.; Takita, T.; Koyama, G.; Tadeuchi, T.; et al // *The Journal of antibiotics*. 1964. Vol. 17. P. 96-99
101. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: a novel synthesis of 4-azoloyl-2-aminoquinolines / Abdel-Galil, F. M.; Riad, B. Y.; Sherif, S. M.; Elnagdi, M. H. // *Chemistry Letters*. 1982. Vol. 11. P. 1123-1126
102. Harhash, A. H.; Elnagdi, M. H.; Hafez, E. A. A. Reactions with 2-thiazolin-5-ones. III. The behaviour of 4-Arylazo-2-alkoxy-2-thiazolin-5-ones toward amines and Grignard reagents // *Journal für Praktische Chemie*. 1971. Vol. 313. P. 706-714
103. Studies with polyfunctionally substituted thiazolines and 1,2,4-triazolines: synthesis and chemical reactivity of 4-arylazo-2-isopropoxy-2-thiazolin-5-ones and of 4-arylidene-2-isopropoxy-2-thiazolin-5-ones / Elnagdi, M. H.; Erian, A. W.; Elassar, A. Z.; El-Torgman, A. M.; et. al. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 1996. Vol. 116. P. 243-252
104. Gaber, A. E. A. M.; Atalla, A. A. Thermal fragmentation and rearrangement of 2-(arylidenehydrazino)-4-(5H)-thiazolone derivatives: synthesis of 1,2,4-triazoles // *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. 1998. Vol. 45. P. 1-7
105. Barrett G. C. The chemistry of 1, 3-thiazolinonehydroxy-1, 3-thiazole systems // *Tetrahedron*. 1980. Vol. 36. P. 2023-2058
106. Reaktionen mit 2-Thiazolinonen-(5), II. Umlagerung von 4-Arylazo-2-benzylmercapto-2-thiazolinonen-(5) in 1,2,4-Triazol-Derivate / Mustafa, A.; Harhash, A. H.; Elnagdi, M. H.; El-All, F. A. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1971. Vol. 748. P. 79-87
107. Synthesis of 1, 2, 4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives / Mustafa, S. M.; Nair, V. A.; Chittoor, J. P.; Krishnapillai, S. // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2004. Vol. 1. P. 375-385
108. Plieninger H. Über ein Zwischenprodukt der Emil Fischerschen Indol-synthese // *Chemische Berichte*. 1950. Vol. 83. P. 273-275

109. Thesing, J.; Schülde, F. Notiz über die präparative Darstellung von Heteroauxin und Tryptamin // Chem. Beri. 1952. Vol. 85. P. 324-327
110. Carlin, R. B.; Wallace, J. G.; Fisher, E. E. (1952). Studies on the Fischer Indole Synthesis. II1. // J. Am. Chem.Soc. 1952. Vol. 74. P. 990-994
111. Compounds in the pyrrolo [3',4': 4,5] pyrrolo [3,4-b] indole series / Yevich, J. P.; Murphy, J. R.; Dufresne, R. F.; Southwick, P. L. // J. Heterocyc.Chem. 1978. Vol. 15. P. 1463-1470
112. Intramolecular cyclization of 5-aryl-3-arylamino-4-benzoyl-1H-3-pyrrolin-2-ones to pyrrolo [3, 4-b] quinolones / Gein, V. L.; Bezmaternykh, E. N.; Gein, L. F.; Krylova, I. V. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2004. Vol. 40. P. 1332-1334
113. (2001). Gas-phase pyrolysis in organic synthesis. Part 3: Novel cyclization of 2-arylhydrazonopropanals into cinnolines1 / Kumar, A.; Al-Awadi, N. A.; Elnagdi, M. H.; Ibrahim, Y. A. et. al. // International Journal of Chemical Kinetics. 2001. Vol. 33. P. 402-406
114. Gas-phase pyrolytic reactions of N-ethyl, N-isopropyl, and N-t-butyl substituted 2-aminopyrazine and 2-aminopyrimidine / Al-Awadi, N. A.; El-Dusouqui, O. M.; Kaul, K.; Dib, H. H. // International Journal of Chemical Kinetics. 2000. Vol. 32. P. 403-407
115. Al-Awadi, N. A.; El-Nagdi, M. H.; Mathew, T. Gas-phase kinetics of elimination reactions of pentane-2,4-dione derivatives // International journal of chemical kinetics. 1995. Vol. 27. P. 517-523
116. Kinetics and mechanism of pyrolysis of sulphonyl hydrazones and oximes. Part 2—Structural effects and molecular reactivity / Al-Awadi, N. A., Elnagdi, M. H., Kaul, K., Ilingovan, S. et al. // Journal of physical organic chemistry. 1999. Vol. 12. P. 654-658
117. Moore B. P. A new synthesis of cinnoline derivatives // Nature. 1949. Vol. 163. P. 918-918.
118. Максимов, Е.А.; Майорова, О.А.; Егорова, А.Ю. Модификация 3-[арил(гетарил)гидразинилиден]-3Н-фуран-2-онов в условиях кислотного и основного катализа // ЖОрХ. 2015. Т. 51. С. 1330–1332

119. Mayorova, O.A.; Yegorova, A.Yu. ^{13}C and ^1H NMR study of azo coupling products from diazonium salts and furan-2-(3H)-ones // Magnetic Resonance in Chemistry. 2015. Vol. 53. P. 853-856
120. Азосочетание 5-R-фуран-2(3H)-онов и -2Н-пиррол-2-онов с солями арил(гетарил)диазония / Гавкус, Д.Н.; Майорова, О.А.; Борисов, М.Ю.; Егорова, А.Ю. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. С. 1329-1333
121. Майорова, О.А.; Егорова, А.Ю. Взаимодействие 3-арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов с о-фенилендиамином в различных условиях // ЖОрХ. 2013. Т. 49. С. 1363-1366
122. Reactivity of unsaturated centres in heterocycles and chalkones toward diazoalkanes / Mustafa, A.; Asker, W.; Harhash, A. H.; Fleifel, A. M. // Tetrahedron. 1965. Vol. 21. P. 2215-2229
123. Structure of acyl derivatives of the fungicide diazoxolon and related Ar-yl-hydrazonoisoxazolones / Eckhard, I. F.; Lehtonen, K.; Staub, T.; Summers, L. A. // Australian Journal of Chemistry. 1973. Vol. 26. P. 2705-2710
124. Summers, L. A.; Freeman, P. F. H.; Shields, D. J. Structure of 3-alkyl-4-arylazoisoxazol-5-ones and related compounds // J. Chem. Soc. 1965. P. 3312-3318
125. Reactivity of unsaturated centres in heterocycles and chalkones toward diazoalkanes / Mustafa, A.; Asker, W.; Harhash, A. H.; Fleifel, A. M. // Tetrahedron. 1965. Vol. 21. P. 2215-2229
126. Summers, L. A. Comment on the structure of 3-Alkyl-4-arylazo-isoxazol-5-ones // Experientia. 1966. Vol. 22. P. 499-500
127. Elnagdi, M. H.; Kandeel, E. M.; Sadek, K. U. Reactions with Cyclic Amidenes III: Synthesis of Some New Fused Pyrazole Derivatives // Zeitschrift für Naturforschung B. 1979. Vol. 34. P. 275-279
128. Kandeel, E. M.; Sadek, K. U.; Elnagdi, M. H. Reactions with the arylhydrazones of some α -cyanoketones // Zeitschrift für Naturforschung B. 1980. Vol. 35. P. 91-94
129. Michaelis, A.; Schlecht, H. Ueber die Azobenzolderivate des Antipyrins und Thiopyrins // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1906. Vol. 39. P. 1954-1956

130. Reactions with 4-substituted isoxazolin-5-ones—II / Mustafa, A.; Asker, W.; Harhash, A. H.; Kassab, N. A. L.; et. al. // Tetrahedron. 1964. Vol. 20. P. 1133-1140
131. Electrophilic- α -p-tolylhydrazoneylation of tert-butyl alkanoates and tertiary alkanamides with tert-butylp-tolylazo sulfide / Dell'Erba, C.; Novi, M.; Petrillo, G.; Tavani, C. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 5889-5898
132. Mackay, D.; Shiu, W. Y. Aqueous solubility of polynuclear aromatic hydrocarbons // Journal of Chemical and Engineering Data. 1977. Vol. 22. P. 399-402
133. Studies on enaminonitriles: A new synthesis of 1,3-substituted pyrazole-4-carbonitrile / Ghozlan, S. A. S.; Abdelhamid, I. A.; Elnagdi, M. H.; Gaber, H. M. // J. Heterocyc. Chem. 2005. Vol. 42. P. 1185-1189
134. Leuckart, R; Holtzapfel, W. Ueber Azobenzolacetessigsäureamid // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1889. Vol. 22. P. 1406-1408
135. Bhargava, P. N.; Sharma S. C. 3-Aryl-2,4-thiazolidindiones. New Local Anaesthetics. IV // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1962. Vol. 35. P. 1926-1928
136. Bülow, C.; Busse, F. b'-Disazocombinationen des p-Phenylendiamins mit „heterocyclischen Componenten“ // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1906. Vol. 39. P. 3861-3868
137. Dias-Jurberg, I.; Gagosc, F.; Zard, S. Z. Unusual approach to branched 3-alkynylamides and to 1, 5-dihydropyrrol-2-ones. //Organic letters. 2010. Vol. 12. P. 416-419
138. Isoxazoles—I: 3-Aminoisoxazolin-5-ones and 5-aminoisoxazolin-3-ones / Barbieri, W.; Bernardi, L.; Coda, S.; Colo, V.; et. al. // Tetrahedron. 1967. Vol. 23. P. 4395-4407
139. Reaction with 4-substituted-2-isoxazolin-5-ones / Harhash, A. H.; Elnagdi, M. H.; Kassab, N. A.; Negm, A. M. // Journal of Chemical and Engineering Data. 1975. Vol. 20. P. 120-122
140. Ringspaltung von Azopyrazolonen zu Osazonen und deren oxydative Kupplung mit Farbentwicklern / Pelz, W.; Püschel, W.; Schellenberger, H.; Löffler, K. // Angewandte Chemie. 1960. Vol. 72. P. 967-973

141. Kost, A. N.; Grandberg, I. I. Progress in pyrazole chemistry // Advances in heterocyclic chemistry. 1966. Vol. 6. P. 347-429
142. Katritzky, A. R.; Maine, F. W. The tautomerism of heteroaromatic compounds with five-membered rings—IV: 1-substituted pyrazolin-5-ones // Tetrahedron. 1964. Vol. 20. P. 299-314
143. The structures of some 5-pyrazolones and derived 4-arylazo-5-pyrazolones / Jones, R.; Ryan, A. J.; Sternhell, S.; Wright, S. E. // Tetrahedron. 1963. Vol. 19. P. 1497-1507
144. El-Haty M. T. Spectral Characteristics of Some Arylazopyrazolones // Asian Journal of Chemistry. 1991. Vol. 3.P. 189-196
145. Eibner, A.; Laue, O.: Ueber gemisohte Azoverbindungen // Chem Ber. 1906. Vol. 39. P. 2022- 2027
146. Duffin, G. F.; Kendall, J. D. The isomerization of $\alpha\beta$ -di (arylhydrazone)- γ -butyrolactones // Journal of the Chemical Society (Resumed). 1955. P. 3969-3971
147. Mitchell, S. C.; Waring, R. H.; Smith, R. L. Curiosities in drug metabolism // Xenobiotica. 2014. Vol. 44. P. 666-676
148. Jones, G. B.; Chapman, B. J. Decarboxylation of indole-2-carboxylic acids: improved procedures // The Journal of Organic Chemistry. 1993. Vol. 58. P. 5558-5559
149. Michuelis, A. Mittheilungen aus dem chemischen Institut der Universität Rostock. Unt.ersuchnngen über 3 –Pyrazolone // Ann. Chem. 1906. Vol. 350. P. 288
150. Klinger, H. Mittheilungen aus dem chemischen Institut der Universität Bonn. Ueber einige Sulfinverbindugen und die Valenzen des Schwefels; Erste Abhandlung //Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1888. Vol. 243. P. 193-218
151. Electroreduction of a series of arylazo thiohydantoin derivatives at the DME / Fahmy, H. M.; Aziz, M. A.; Badran, A. H.; Azzem, M. A. // Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry. 1981. Vol. 127. P. 103-112

152. Badr, M. Z. A.; Aly, M. M.; Fahmy, A. M. Molecular Rearrangements. 19. Thermolysis and Photolysis of N-Arylbenzenesulfonamides // *J. Org. Chem.* 1981. Vol. 46. P. 4784-4787
153. Structural Chemistry and In Vitro Antitubercular Activity of Acetylpyridine Benzoyl Hydrazone and Its Copper Complex against *Mycobacterium smegmatis* / Patole, J.; Sandbhor, U.; Padhye, S.; Deobagkar, D. N. et. al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13. P. 51–55
154. Spectral characterization, X-ray structure and biological investigations of copper(II) ternary complexes of 2-hydroxyacetophenone 4-hydroxybenzoic acid hydrazone and heterocyclic bases / Sreeja, P. B.; Kurup, M. P.; Kishore, A.; Jasmin, C. // *Polyhedron*. 2004. Vol. 23. P. 575–581
155. Synthesis and characterization of transition metal complexes of N'-(1, 5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2, 3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) methylene] thiophene-2-carbohydrazide / Fouda, M. F. R.; Abd-Elzaher, M. M.; Shakdofa, M. M. E.; El Saied, F. A.; et. al. // *Transition Metal Chemistry*. 2008. Vol. 33. P. 219-228
156. Synthesis, characterisation and crystal structures of a few coordination complexes of nickel (II), cobalt (III) and zinc (II) with N'-(2-pyridyl) methylene] salicyloylhydrazone Schiff base / Samanta, B.; Chakraborty, J.; Shit, S.; Batten, S. R.; et. al. // *Inorganica chimica acta*. 2007. Vol. 360. P. 2471-2484
157. Crystal structure of 2-[2-hydroxy-3-methoxyphenyl]-3-[2-hydroxy-3-methoxybenzylamino]-1, 2-dihydroquinazolin-4 (3H)-one and the synthesis, spectral and thermal investigation of its transition metal complexes / Gudasi, K. B.; Patil, S. A.; Vadavi, R. S.; Shenoy, R. V. et. al. // *Transition metal chemistry*. 2006. Vol. 31. P. 586-592
158. Synthesis and characterization of a hydrazone ligand containing antipyrene and its transition metal complexes / Fouda, M. F.; Abd-Elzaher, M. M.; Shakdofa, M. M.; El-Saied, F. A.; et. al. // *Journal of Coordination Chemistry*. 2008. Vol. 61. P. 1983-1996
159. Cytotoxic Chelators and Chelates 1. Inhibition of DNA Synthesis in Cultured Rodent and Human Cells by Aroylhydrazones and by a Copper(II) Complex of Salicylaldehyde Benzoyl Hydrazone / Johnson, D. K.; Murphy, T. B.;

Rose, N. J.; Goodwin, W. H.; et. al. // Inorganica Chzmica Acta. 1982. Vol. 67. P. 159-165

160. A Novel Coordination Polymer with Helical Chain: Synthesis and Crystal Structure of $[\text{Cu}_4 \text{ (PMEP-Sal)}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ / Liu, L.; Li, Y.; Jia, D. Z.; Liu, G. F.; et. al. // Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 2007. Vol. 17. P. 535-539
161. Syntheses, structures and fluorescence of lanthanide complexes of 4-acyl pyrazolone derivatives / Li, J.; Zhang, L.; Liu, L.; Liu, G.; et. al. // Inorganica chimica acta. 2007. Vol. 360. P. 3504-3510
162. The crystal structure of 1-phenyl-3-methyl-4-(salicylaldehyde hydrazone)-propenylidene-5-pyrazolone / Liu, G.; Liu, L.; Jia, D.; Yu, K. // Journal of Chemical Crystallography. 2005. Vol. 35, P. 497-501
163. Anticancer activity, structure, and theoretical calculation of N-(1-phenyl-3-methyl-4-propyl-pyrazolone-5)-salicylidene hydrazone and its copper(II) complex / Zhang, Y.; Zhang, L.; Liu, L.; Guo, J.; et. al. // Inorganica Chimica Acta. 2010. Vol. 363. P. 289–293