

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-3*H*-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

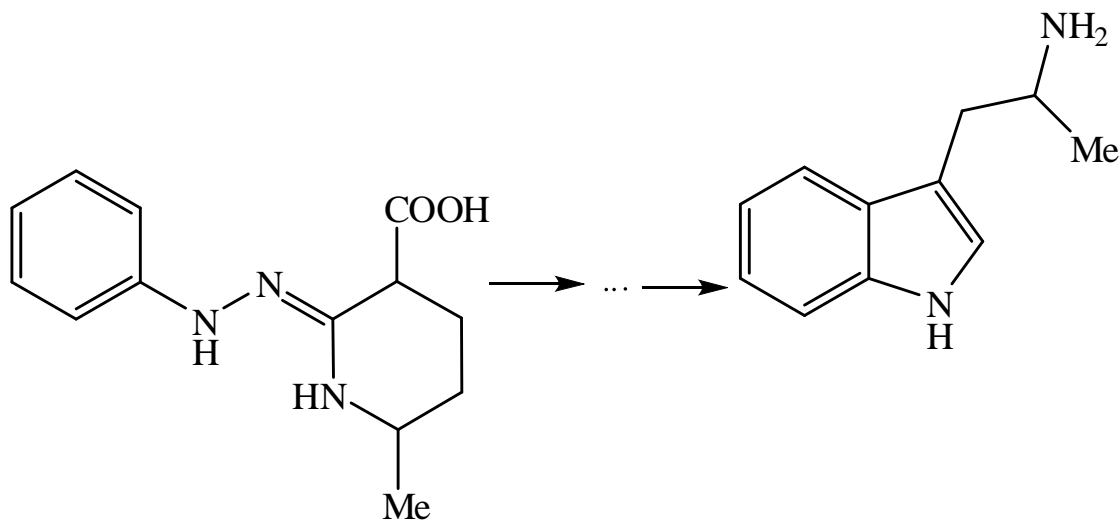
## Введение

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.

Гидразонзамещенные 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].

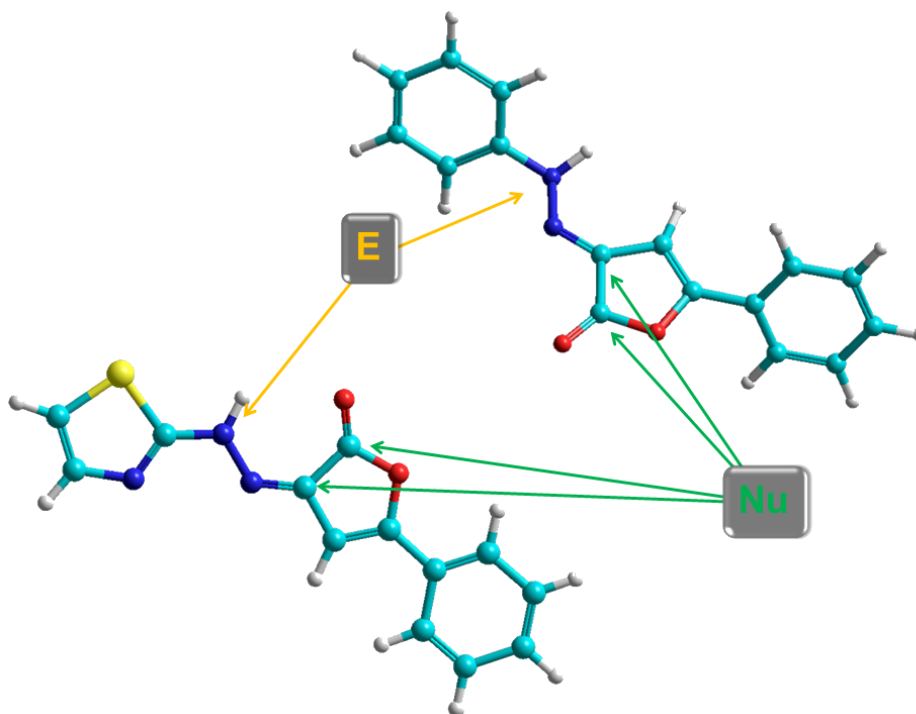
В основе синтеза многих известных и широко применяемых лекарственных средств лежит модификация структур, содержащих гидразонный фрагмент, под действием кислотного катализа, в условиях перегруппировки Фишера [5-6]. Подобным образом получены индопан, мексамин и др.

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 сопря-

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-3*H*-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.

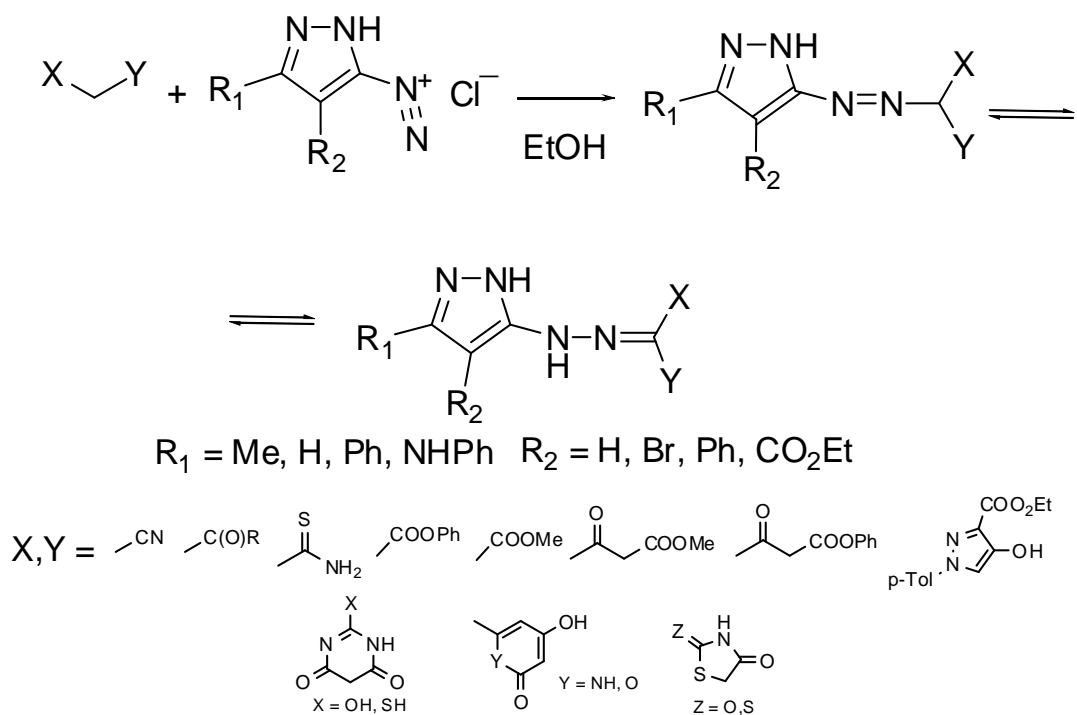
Ранее были показаны различные способы получения 3-арилгидразонозамещенных гетероциклов. [1-3] Установлено, что наиболее простым и удобным способом является реакция азосочетания метиленактивных соединений с солями арил(гетарил)дiazония. [4-10] Широко изучены способы получения соединений, содержащий гетарилгидразонный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

$$X-CH_2-Y + \left[ Het-N^+ \equiv N \right] Cl^- \xrightarrow{\text{cold}} \begin{matrix} Het \\ | \\ N=N \\ | \\ X-CH(Y)-Y \end{matrix} \quad \text{or} \quad \begin{matrix} Het \\ | \\ HN=N \\ | \\ X-C(=N)Y \end{matrix}$$

Het =

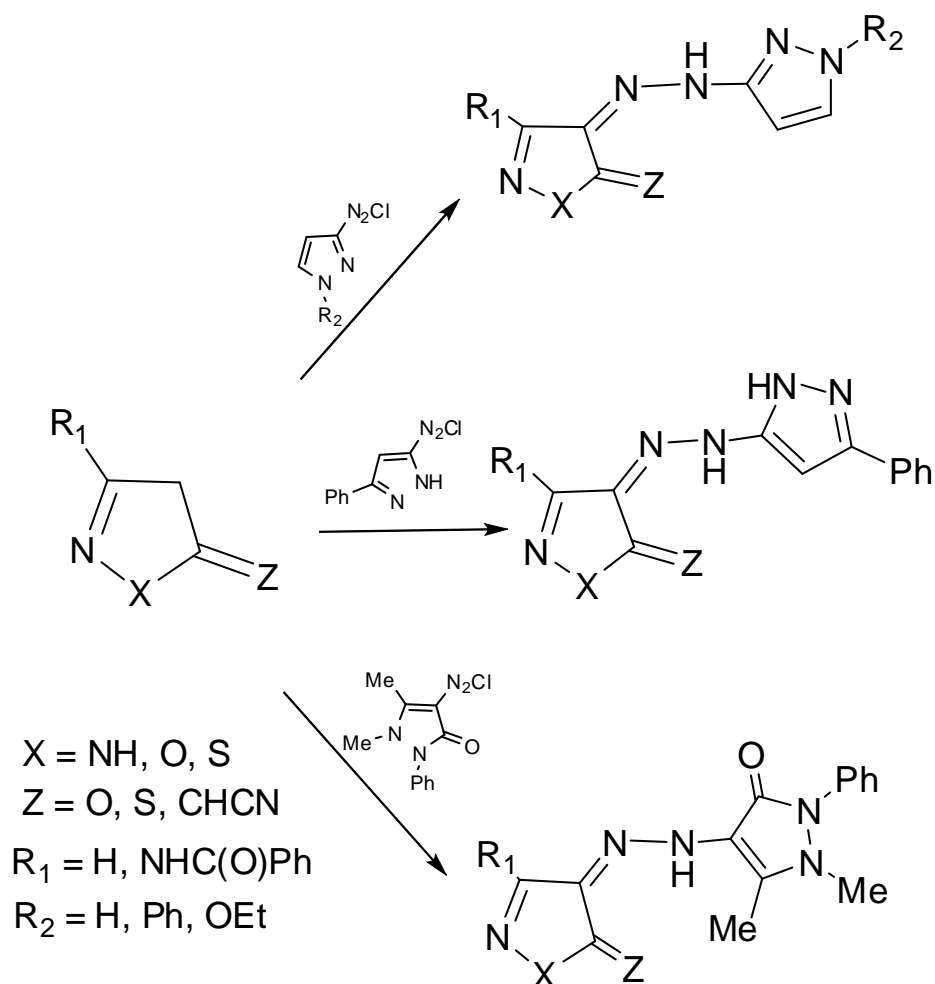
X = NC-, -CH<sub>2</sub>-Ph, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)Br; Y = -CN, -COOEt, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(Et)<sub>2</sub>, -C(=O)NHCOOEt

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 гетарилдiazония с активными метиленсодержащими компонентами. Для получения diaзосоставляющих были использованы производные аминопиразолов. Реакцию Яппа-Клингемана проводили в классических условиях, полученные соли пиразолилdiazония использовали *in situ*. В качестве азокомпоненты авторы использовали алифатические СН-кислоты. [40-44]

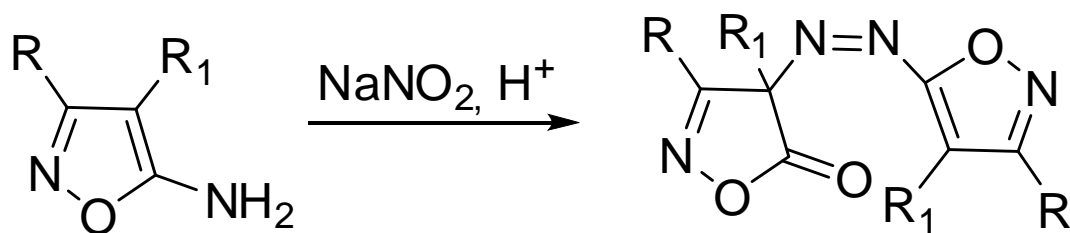


Авторы доказали существование полученных соединений в двух таутомерных формах – азо- и гидразо-. Стабильность одной из них (пиразолазосоединений) обусловлена наиболее протяженной цепью сопряжения. По спектральным данным и с использованием хроматографических методов анализа установлен таутомерный переход 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 гетарилдiazония с метиленактивными компонентами. [45-47] В спектрах ИК обнаружены внутримолекулярные водородные связи между NH-протоном и карбонильным атомом кислорода. Данные ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии этих соединений подтверждают образование гетарилгидразонозамещенных гетероциклов. Для пиразолилгидразонов в ЯМР-спектрах обнаружены дополнительные сигналы, характерные для азоформы.



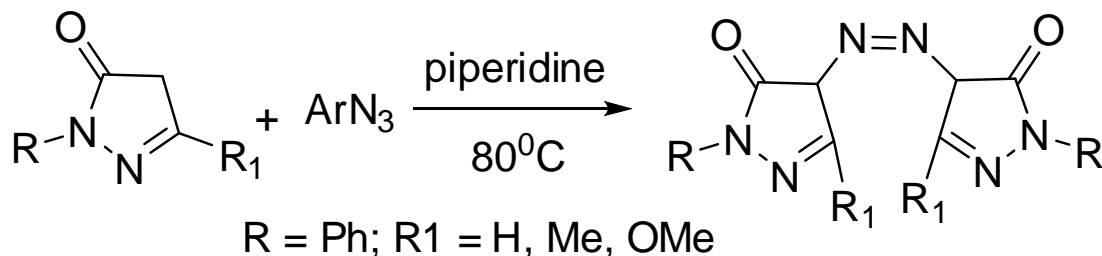
В синтезе 4-изоксазолилазо-изоксазолин-5-онов 5-аминоизоксазол выступает в качестве диазо- и азокомпоненты одновременно. Реакция протекает в серной кислоте при низких температурах, атака диазосоставляющей происходит по метиновому углеродному атому, сопровождающаяся разрушением ароматичности системы,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



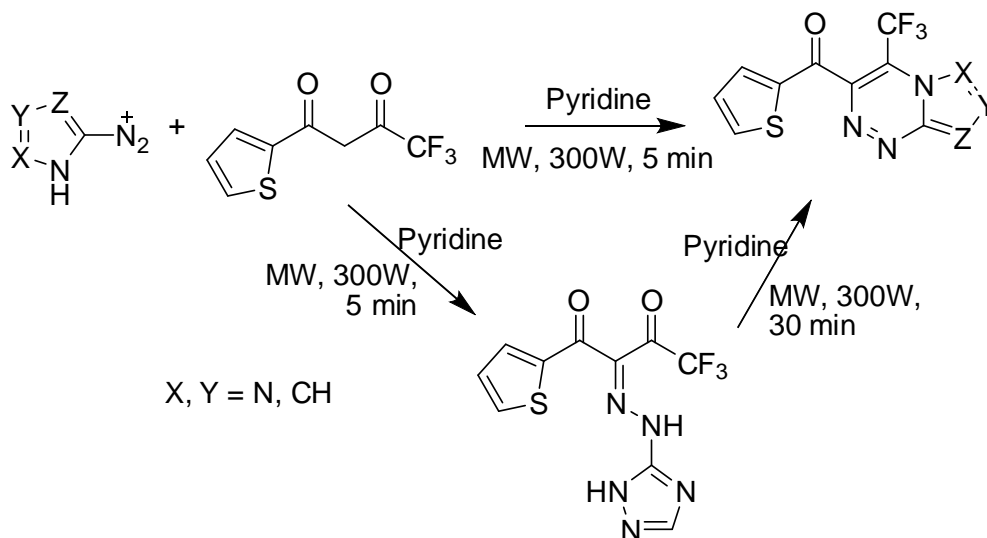
$R = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}, \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}; R_1 = \text{CONH}_2, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN},$   
 $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2, \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Pyridyl}, \text{Pyridazinyl}, \text{Ph}, \text{NO}_2, \text{OMe}$



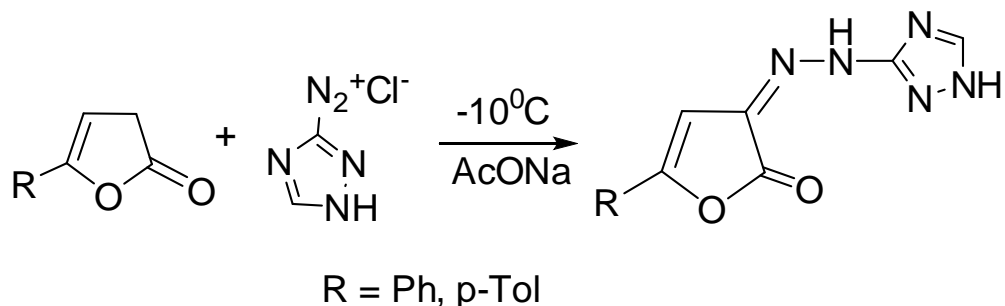
Реакция 2-пиразолин-5-онов с ароматическими азидами в пиридине при нагревании до 80<sup>0</sup>С приводит к образованию симметричных азопиразолонов. [52] На основании данных ЯМР- и ИК-спектроскопии было установлено наличие формы – азо и доказано образование 4,4'-(дiazen-1,2-диил)бис(1*H*-пиразол-5(4*H*)онов). [53]



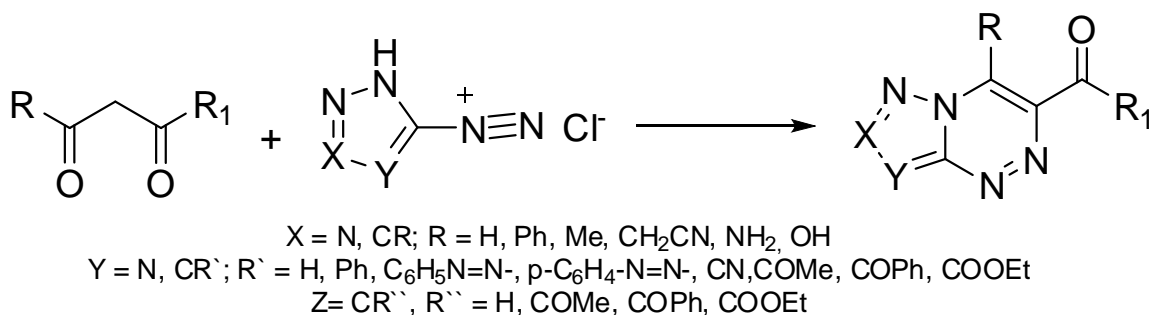
Необычные условия реакции были подобраны для взаимодействия 1-(2-тиенил)-4,4,4-трифторбутантиона с солями гетарилдiazония. Азосочетание проводили не в классических условиях, при низких температурах в водно-спиртовом или водно-ацетоновом растворе, а в условиях микроволнового синтеза, в качестве растворителя использовали пиридин. Получить нециклический гидразон, в условиях реакции удалось, только в случае взаимодействия нитрата 4*H*-1,2,4-триазол-3-diazония с 4,4,4-трифтор-1-(тиофен-2-ил)бутан-1,3,6-дионом. Реакция последнего с хлоридами 1*H*-пиразол-5-diazония и 1*H*-имидазол-2-diazония 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)имидазо[5,1-с][1,2,4] триазин-3-ил)метанон, соответственно. [54]



При пониженной температуре реакции с  $-5$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  авторам удалось получить триазилилгидразонозамещенные 3H-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-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)гидразоно)-3H-фуран-2-оны. [55]

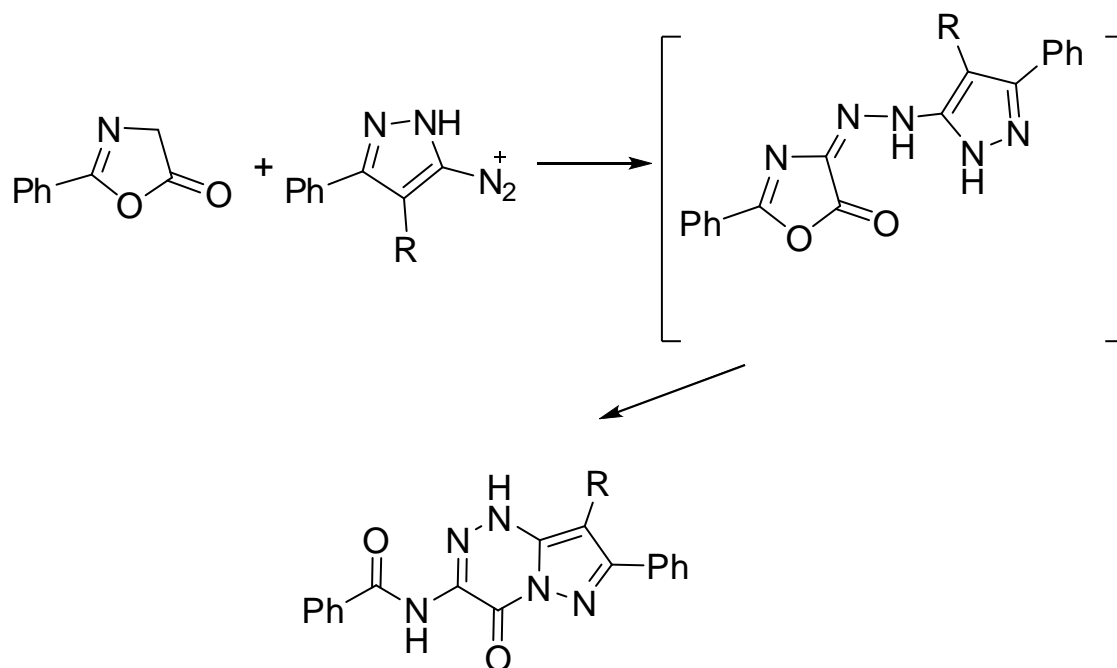


В некоторых случаях выделить нециклические продукты реакции не удастся. Использование азотсодержащих гетероциклов для получения диазосоставляющей приводит к дополнительной спонтанной гетероциклизации гидразонов с образованием конденсированных триазолопроизводных. Например, в случае реакции 1,3-дикарбонильных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

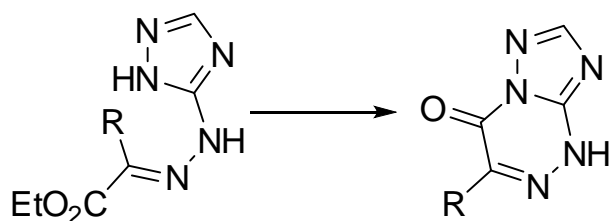


Аналогичная спонтанная гетероциклизация с образованием конденсированных систем возможна при азосочетании гетероциклических соединений с солями гетарилдiazония. Реакция фенилсokсазола с солями пиридазолдiazония не останавливается на стадии образования гидразосоединения. Последний в условиях реакции претерпевает раскрытие исоксазольного цикла с образовани-

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

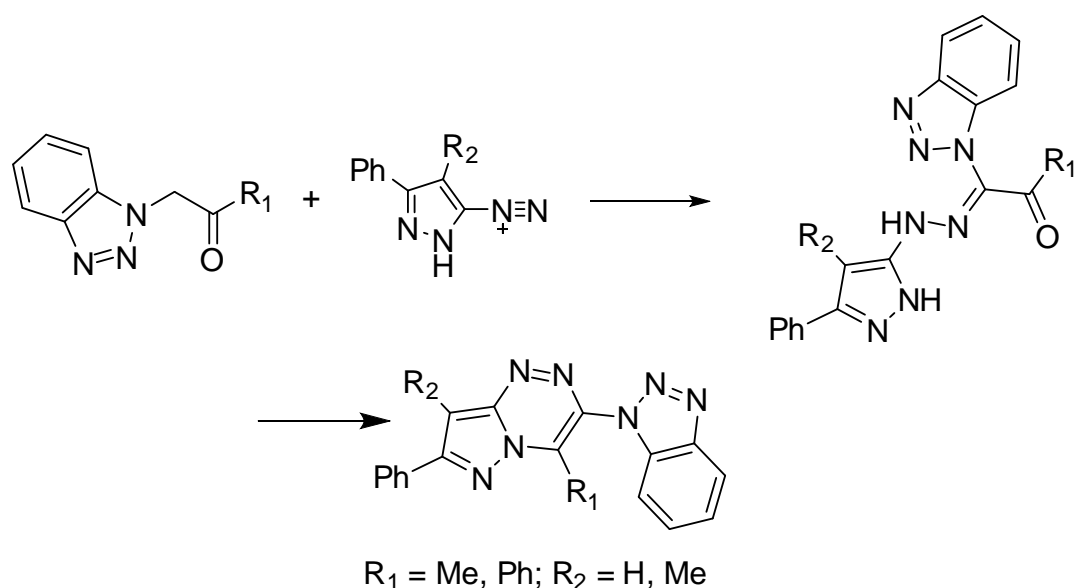


В некоторых случаях для получения сложно построенных N-(4-оксо-7-фенил-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)бензамидов, исходные гидразоны проходят дополнительную термическую обработку. При нагревании исходных этиловых эфиров 2-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)гидразоно)-3-оксокислот, авторами были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



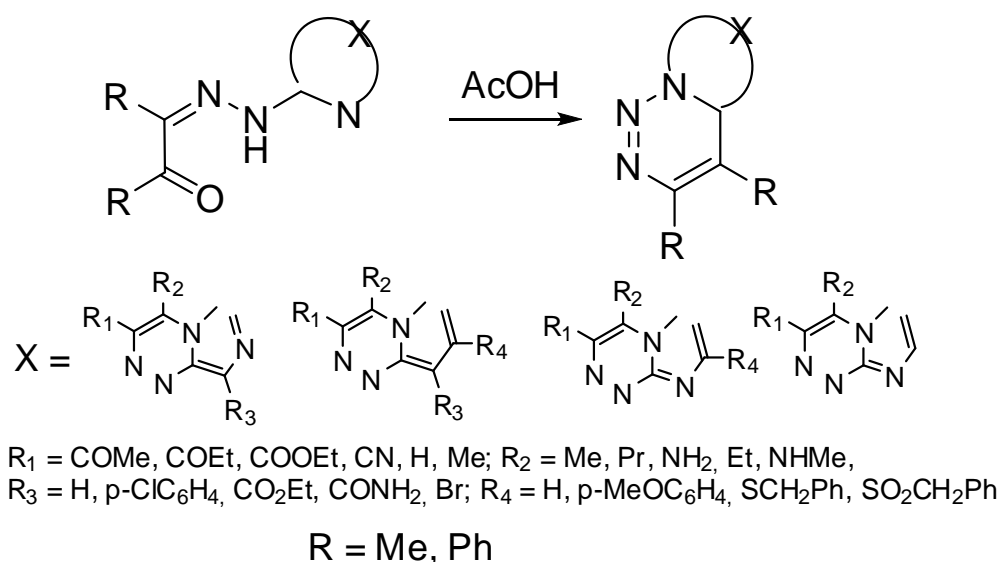
Интересно, что азосочетание солей пиразолилдиазония с 1-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)кетон протекает региоселективно и с образованием только одного продукта реакции из нескольких возможных. С привлечением современных физико-химических методов анализа авторы установили,

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]

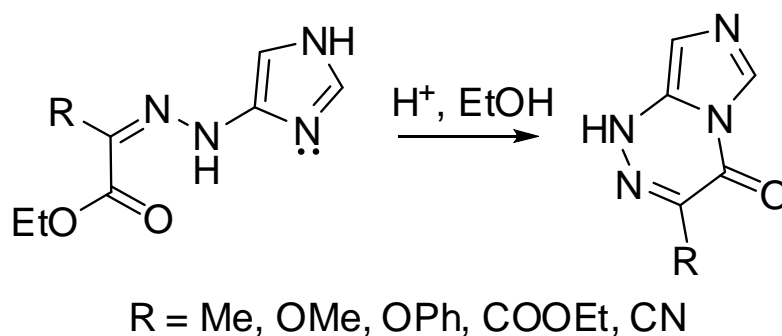


Одним из доказательств образования конденсированных систем стало выделение промежуточных гидразонов в условиях реакции Яппа-Клингемана и дальнейшая их модификация под действием микроволнового излучения.

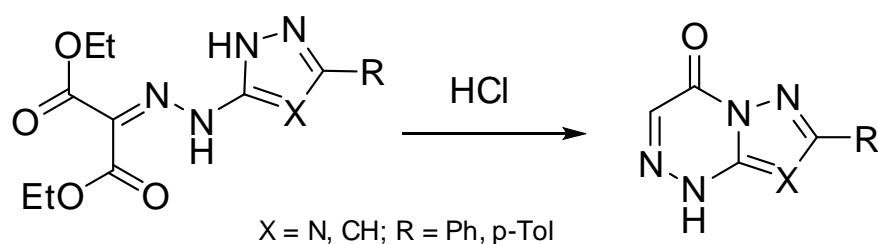
Получить конденсированные гетероциклы на основе гидразо- или азо-производных возможно в других условиях реакции. Например, под действием уксусной кислоты гетарилгидразоны, имеющие в цикле NH-звено, способны к внутримолекулярной циклизации в соответствующие азолы (пиразолы, триазолы, бензимидазолы). [66-68]



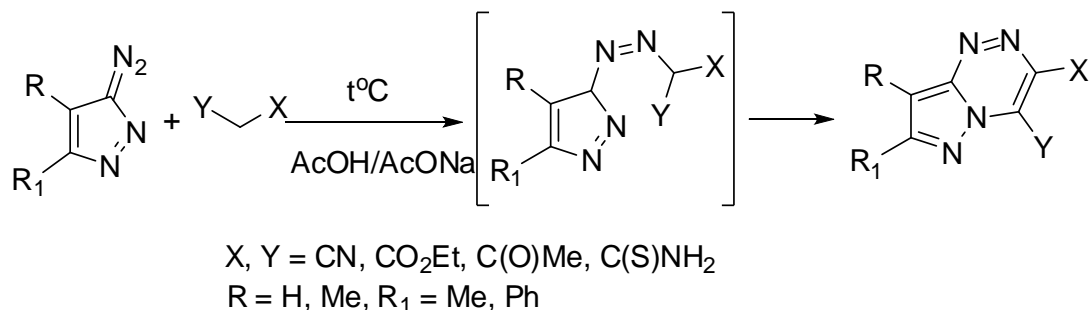
Механизм образования таких систем подробно изучен и описан в [69]. Авторами так же предложена схема гетероциклизации гидразонозамещенных соединений по  $sp^2$ -гибридизованному атому азота. Реакция протекает в подкисленном растворе этанола с образованием имидазотриазинонов. [70-72]



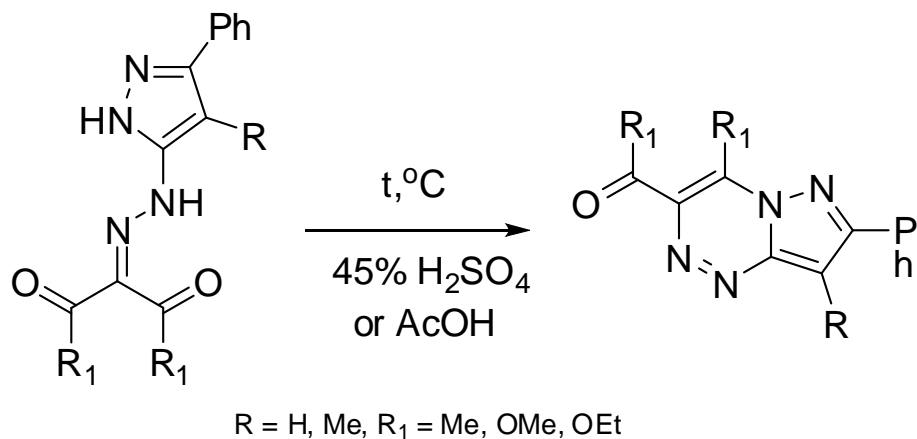
Нагревание триазилилгидразонов в присутствии соляной кислоты приводит к образованию продуктов конденсации - триазолотриазинам. [73-75] Следует отметить, что циклизация протекает по кетонной группе, а не по сложноэфирной.



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]

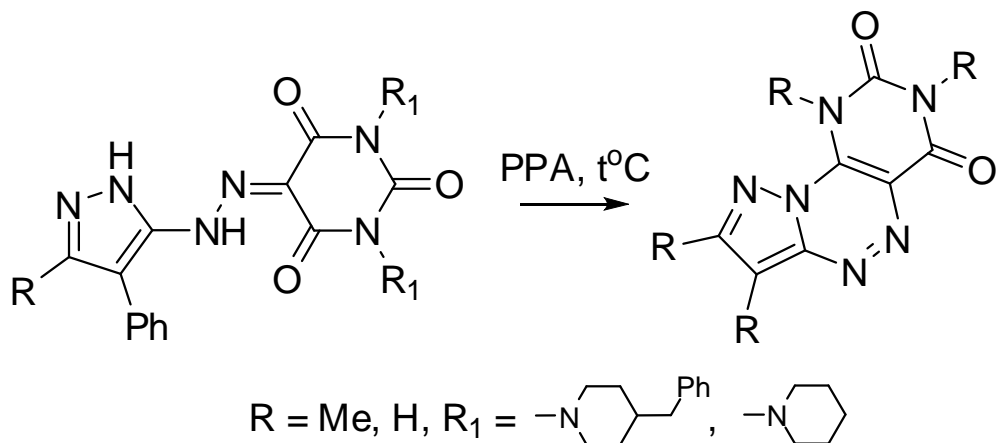


При нагревании исходных нециклических гидразонов пиразольного ряда, имеющих в своей структуре 1,3-дикетонный фрагмент, были получены би- и трициклические пиразолотриазины. Проведение реакции при нагревании в условиях кислотного катализа позволяют получить с большим выходом, до 70%, продукты гетероциклизации.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

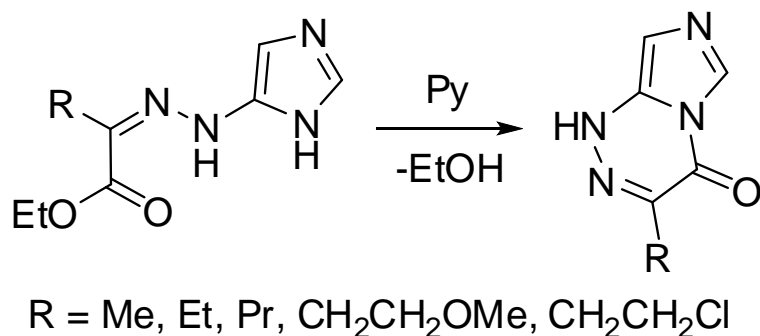


В некоторых случаях циклизация в присутствии сильных минеральных кислот не происходит. В связи с этим циклоконденсация гидазонопроизводных пиримидиновых структур соответствующие трициклические системы с фрагментом пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина проводилась в присутствии полифосфорной кислоты. Выбор таких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

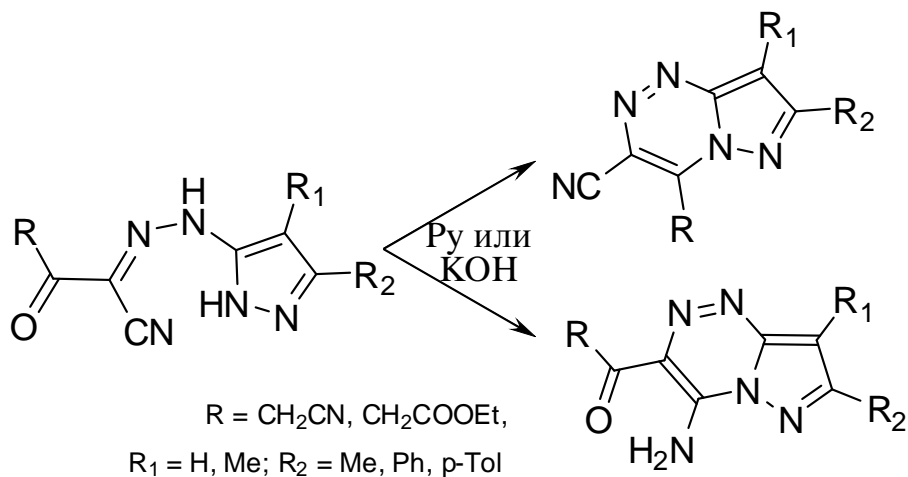
пировки гидразонов объясняется стерически сложным строением исходных соединений. [44, 79, 84]



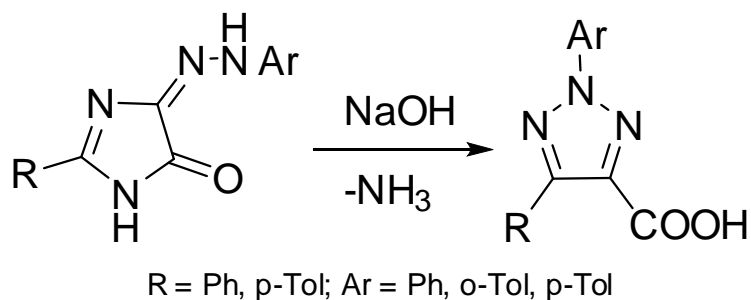
Циклизация гетарилгидразонов возможна не только в кислой, но и в основной среде. В ряде случаев гетероциклизация протекает аналогично с отщеплением молекулы спирта и образованием замещенных 3-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-онов. [8, 74, 85-89]



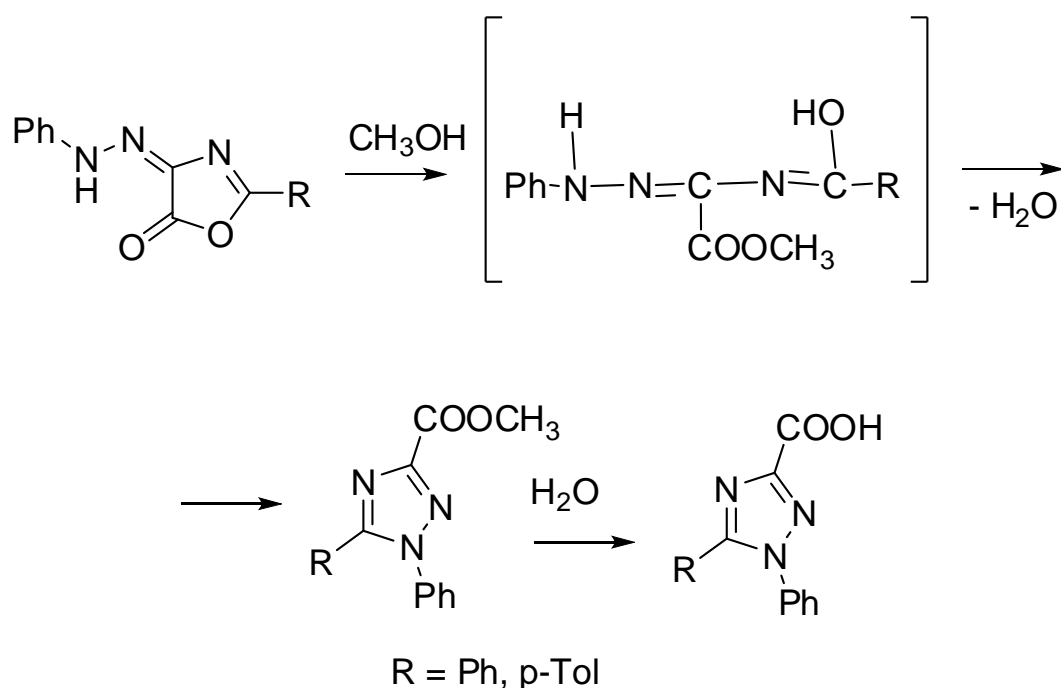
В литературе встречаются данные о гетероциклизации гидразонов, полученных азосочетанием  $\beta$ -кетонитрилов с солями гетарилдiazония, в условиях основного катализа в производные пиразолотриазинов. Наличие двух электроакцепторных групп приводит к образованию нескольких продуктов реакции. [90-92]



Длительное кипячение 4-арилгидразоно-1*H*-имидазол-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]

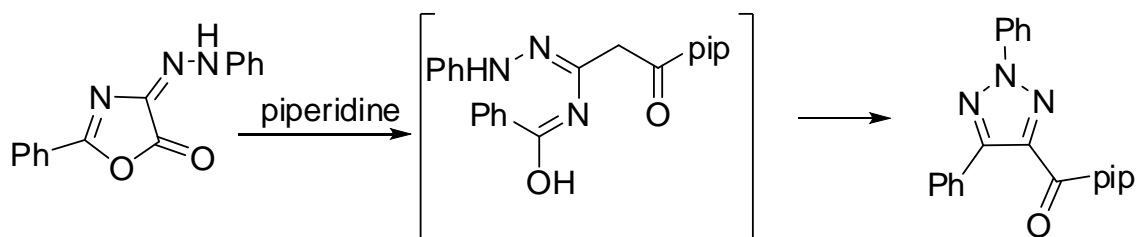


Механизм такого процесса был подробно изучен на примере реакции циклизации гидразонозамещенных изоксазолонов. Продолжительное кипячение исходных соединений в метаноле в присутствии 25% раствора хлорида аммония приводит к раскрытию изоксазольного цикла за счет генерированного метилата аммония и последовательной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

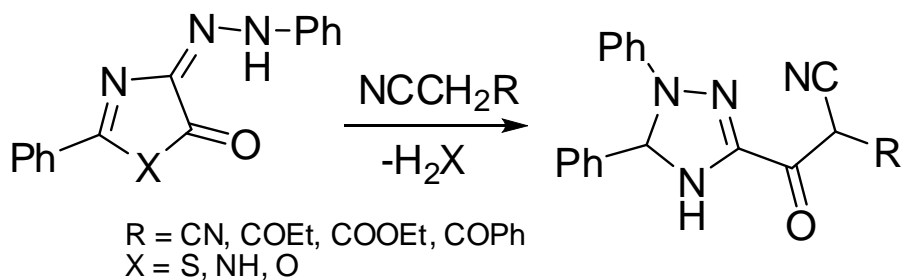




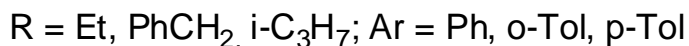
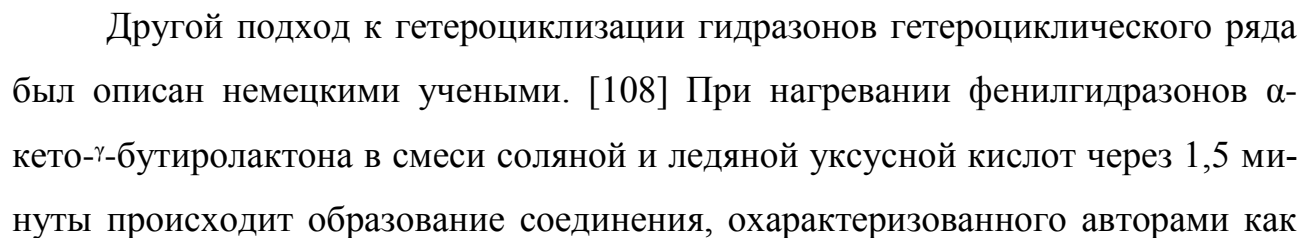
Смена растворителя на пиперидин приводит к перегруппировке 2-фенил-4-(2-фенилгидразоно)-4*H*-изоксазол-5-она с образованием (2,5-дифенил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(пиперидин-4-ил)метанона. Под действием пиперидина происходит раскрытие цикла. Реакция останавливается на стадии образования пиперидиновых производных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



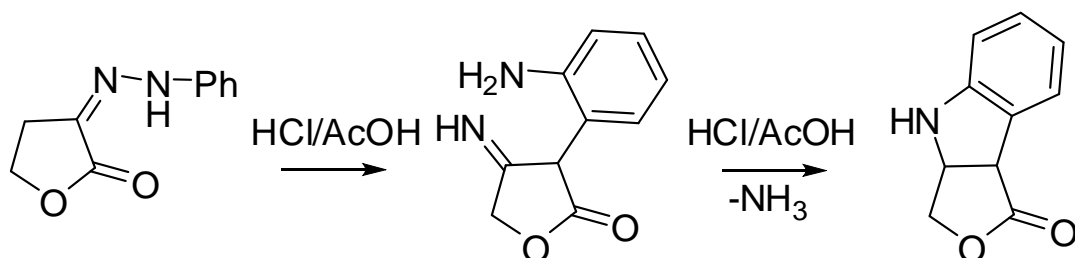
Производные триазолов получают также при кипячении гидразотиазолинонов/изоксазолонов с метиленактивными нитрилами. Реакция начинается с раскрытия цикла и сопровождается последующей гетероциклизацией при участии активной метиленовой группы реагента с образованием производных 3-(1,5-дифенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-3-оксопропанилнитрилов.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

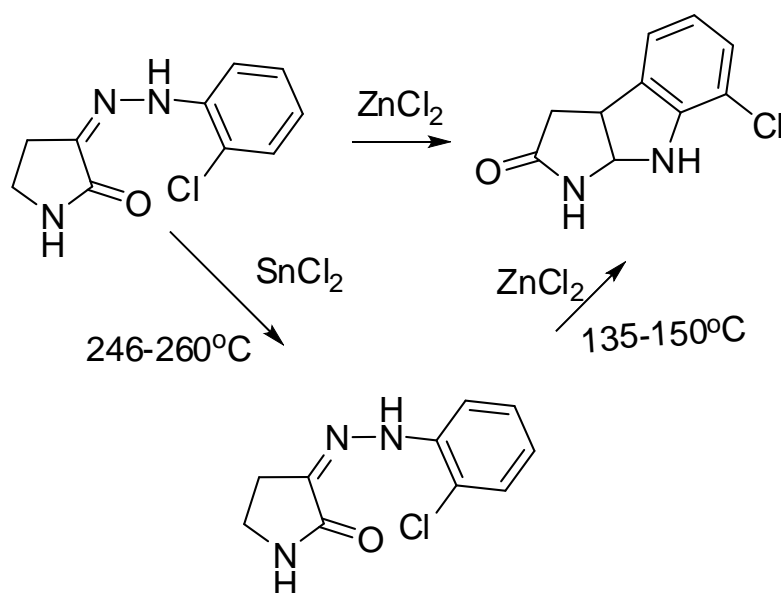
[illegible]

3-(2-аминофенил)-4-иминодигидрофуран-2-он. Более длительное нагревание исходного соединения в условиях реакции приводит к перегруппировке Фишера и образованию конденсированного индолпроизводного. 3,3а,4,8b-Тетрагидро-1*H*-фуоро[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]

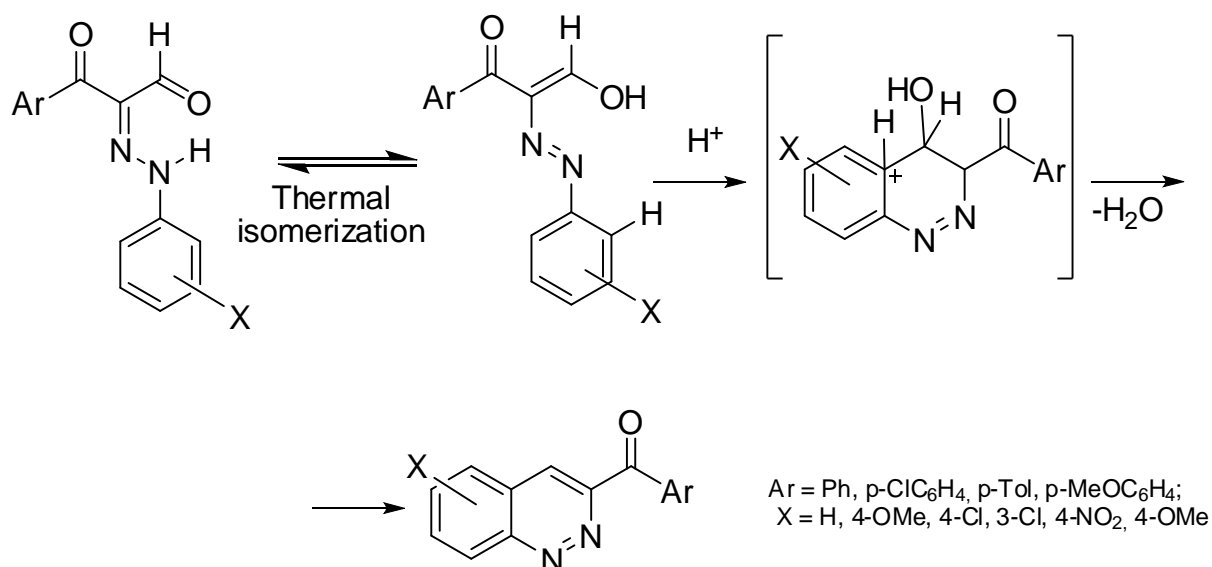


Перегруппировку Фишера гидразонов, содержащих в арилгидразонном фрагменте хлор, можно осуществить действием на них кислотами Льюиса. [110]

В качестве основного продукта перегруппировки Фишера в присутствии хлорида цинка является 7-хлоро-3,3а,8,8а-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]

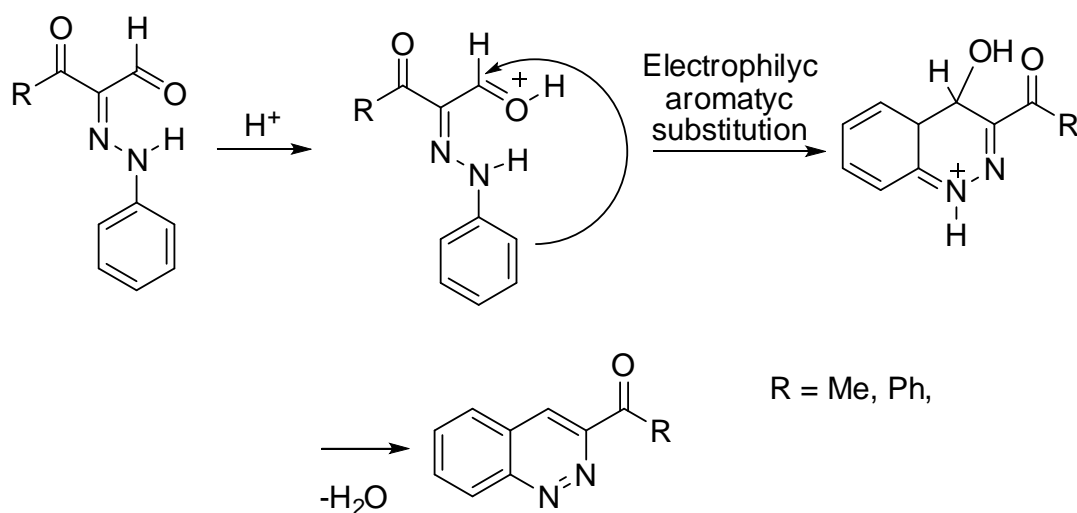


Циклизация гидразонов возможна не только при участии гетероатомов. Изучены перегруппировки арилгидразонов, протекающие за счет атома углерода в *орто*-положении арилгидразонного фрагмента. Реакция может протекать в кислой среде – в присутствии сильных кислот, а также в газовой фазе – под действием полифосфорной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



С привлечением данных газожиткостной хроматографии установлен механизм протекания данной реакции. При нагревании системы исходное вещество-полифосфорная кислота происходит изомеризация начального гидразона в азосоединение, которое под действием кислоты претерпевает бπ-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 *орто*-положении арилгидразонного кольца, что приводит к меньшему выходу продуктов реакции.<sup>44</sup>

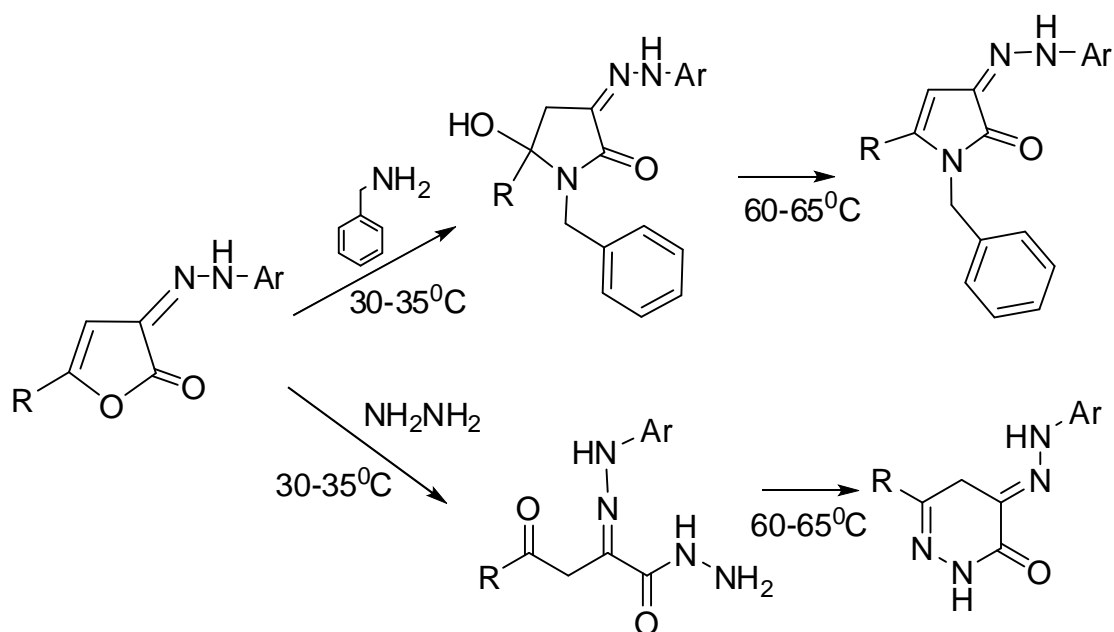
Аналогичная реакция протекает в присутствии концентрированной серной кислоты. Однако, механизм циклизации иной. [116-117] Авторы установили, что в растворе вначале происходит протонирование системы, а затем циклизация.



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

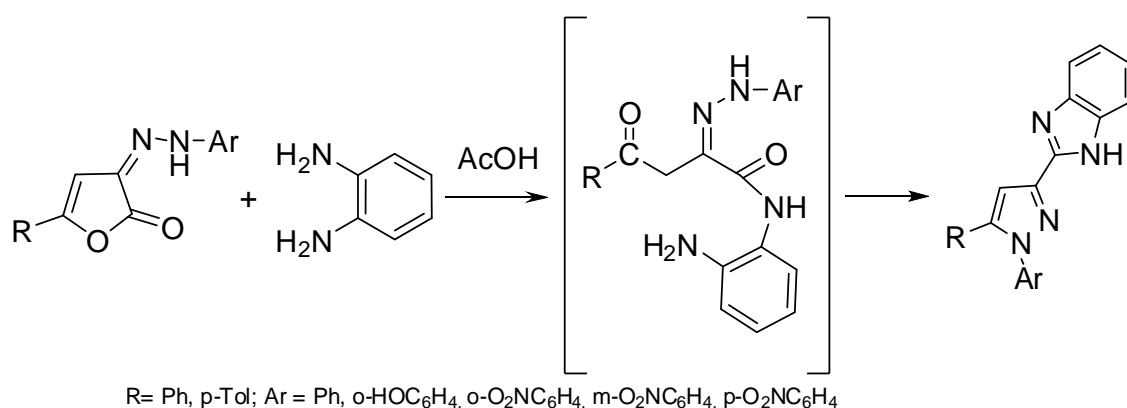
### Реакции с нуклеофильными реагентами.

Гидразоны, содержащие электроакцепторные 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]

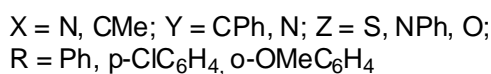
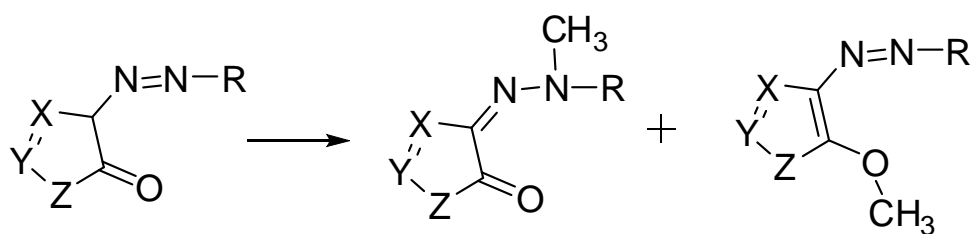


$R = \text{Ph, p-Tol; Ar} = \text{Ph, o-HOC}_6\text{H}_4, \text{o-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{m-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

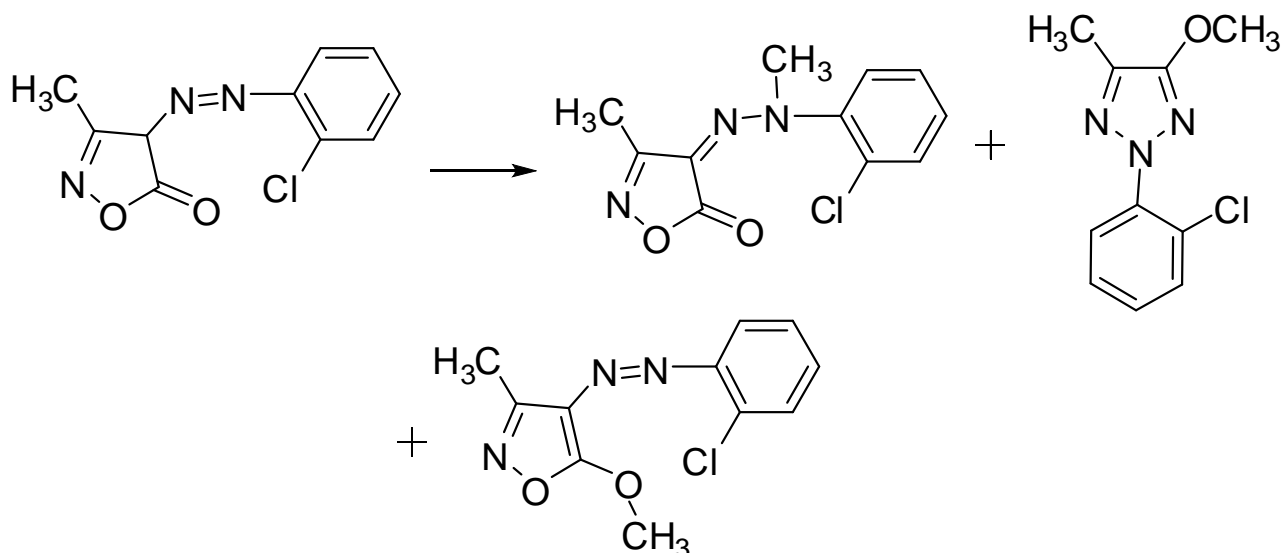
Гидразонный фрагмент не принимает участие в процессе. Активация данного реакционного центра под действием нуклеофильных агентов возможна только в одном случае – под действием бинуклеофильного агента (*орто*-фенилендиамина) в присутствии ледяной уксусной кислоты. Атака аминогруппы *о*-фенилендиамина направлена на электрондефицитный атом углерода C=O группы, что приводит к раскрытию фуранонового цикла и образованию 2-арилгидразонзамещенных 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]



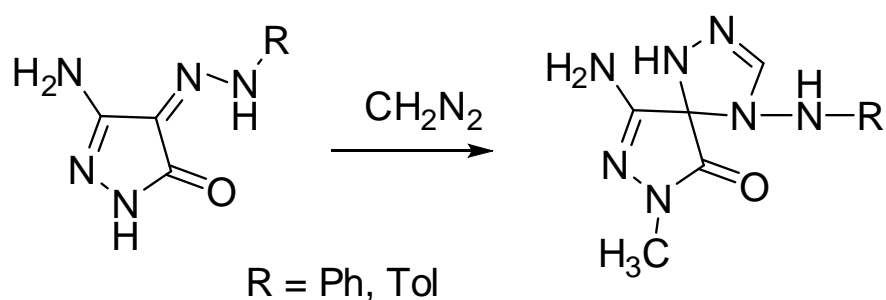
Наиболее активным гидразонный фрагмент становится при атаке субстратов электрофильными агентами. Для  $\alpha$ -кетогидразонов реакция алкилирования известна достаточно давно. [122-124] Сообщалось, что арилазо-2-исоксазол-5-оны, тиазол-5-оны и оксазол-5-оны, взаимодействуя с диазометаном, образуют несколько 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 наличию области 1600 см<sup>-1</sup> сигнала N=N – группы.



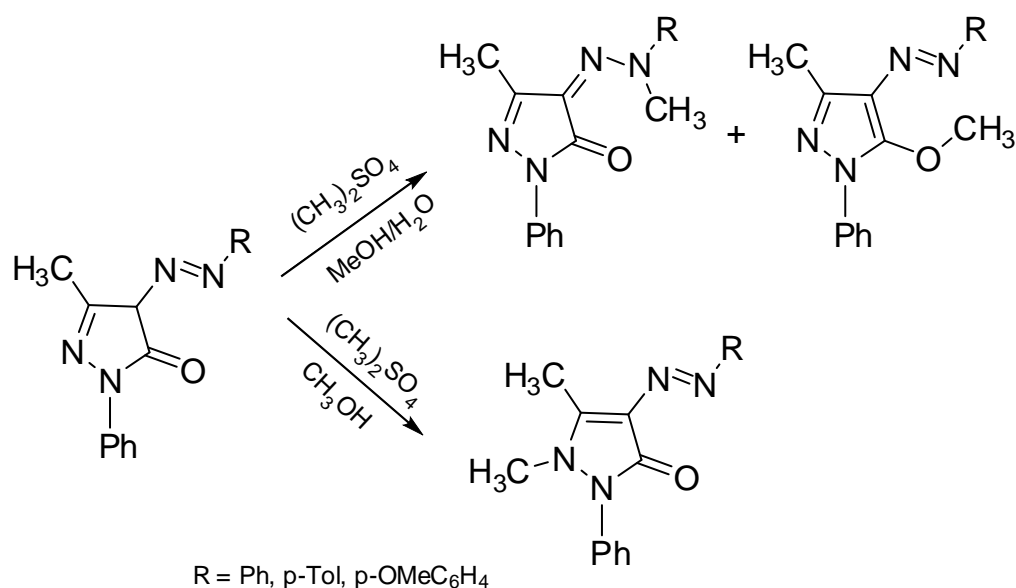
Однако в случае с о-хлорзамещенными азоизоксазолами реакция не останавливается, а происходит гетероциклизация исходных веществ и их алкилирование с образованием замещенных триазолов по мимо двух предыдущих соединений. По физико-химическим характеристикам и спектральным данным 2-(2-хлорфенил)-4-метокси-5-метил-2*H*-1,2,3-триазол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

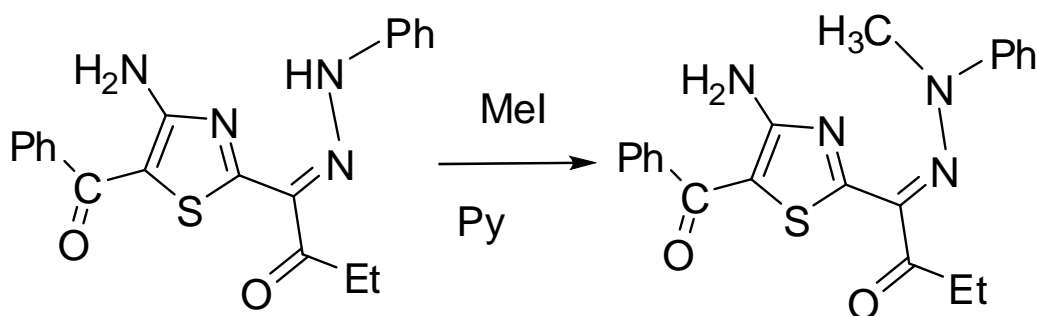


Метилирование 3-метил-4-(арилдiazенил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онон возможно под действием диметилсульфата. В зависимости от условий проведения алкилирования возможно образование О- и N-метилпроизводных 1*H*-пиразол-5(4*H*)-онон, а также реакция может протекать по атому азота пиразольного цикла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



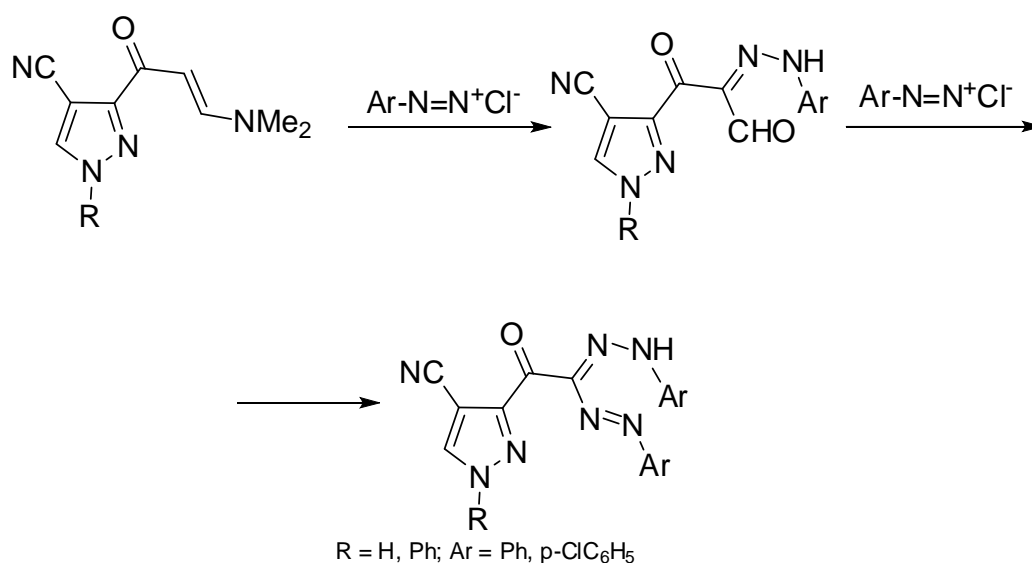
Активация этого реакционного центра происходит в жестких условиях, при длительном нагревании. Образование продуктов было доказано с помощью спектральных методов исследования. [130]

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

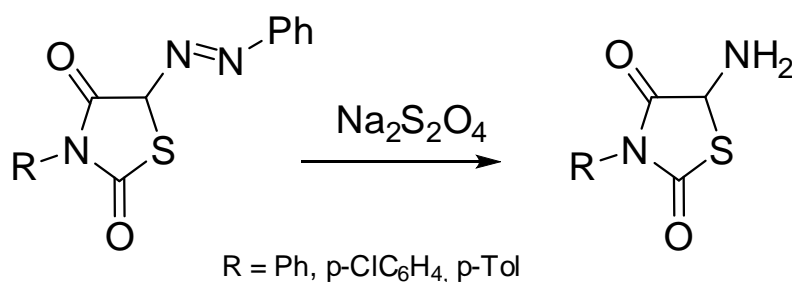




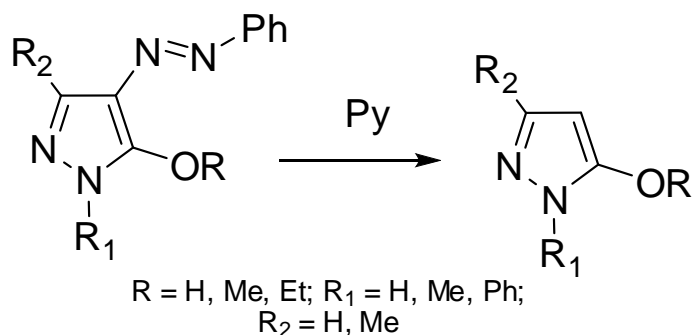
Гидразоны, имеющие в своем составе альдегидную группу, могут вступать в реакции с N-электрофильными агентами. Например, гидразонопроизводное 1*H*-пиразол-4-карбонитрила, полученное азосочетанием 1*H*-пиразолкарбонитрила с арилдiazоний хлоридом в классических условиях, взаимодействует с избытком соли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



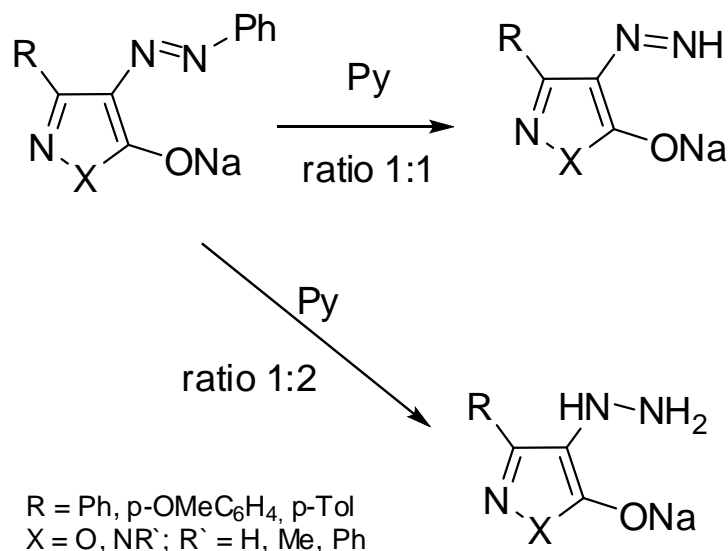
Восстановление гидразонов под действием слабых восстановителей, таких как гидросульфита натрия, обычно сопровождается выделением аминосоединений. В условиях реакции 5-(фенилдиазенил)тиазолидин-2,4-дионы способны отщеплению молекулы анилина за счет разрыва кратной N=N связи в азогруппе и образованию новых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



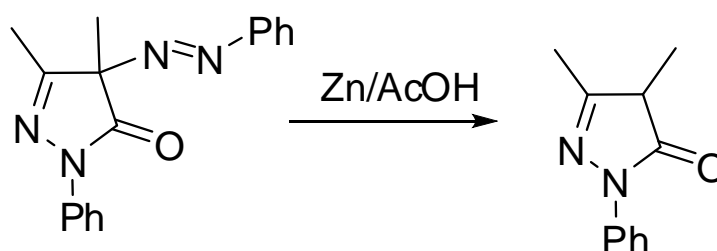
В некоторых случаях восстановление (5-окси-4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразолов протекает с расщеплением C-N связи и отщеплением всей азо-группы, в результате чего происходит образование стабильных ароматических систем, охарактеризованных с привлечением данных спектральных методов исследования, как 5-окси-1*H*-пиразолы.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



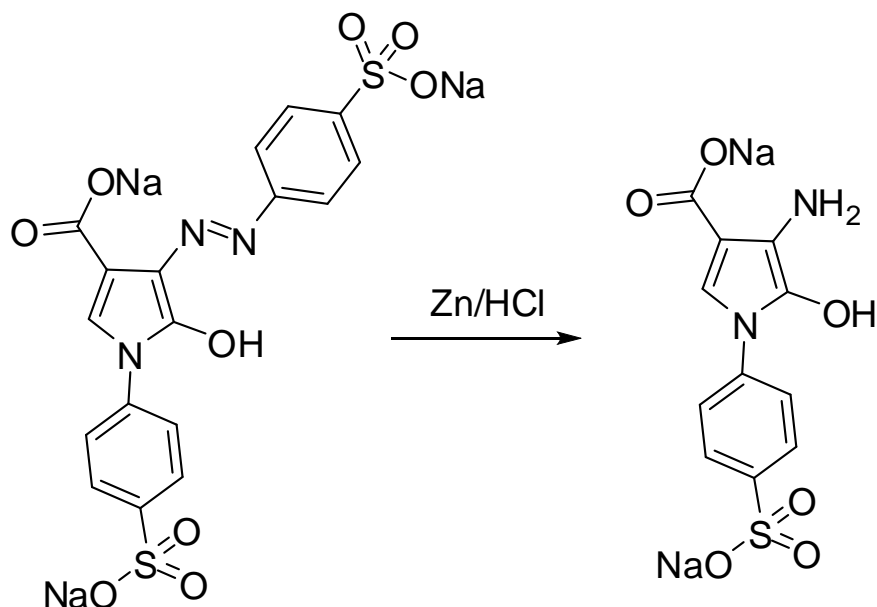
Использование в качестве исходных веществ 4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразол-5-олатов / 1*H*-изоксазол-5-олатов натрия в тех же условиях приводит к восстановлению последних до гидразинов или диазенилов в зависимости от мольного соотношения субстрат/реагент. Так, при нагревании фенилазопиразололата или фенилизоксазолolata натрия и пиридина в соотношении 1/1 происходит дезариллирование 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]



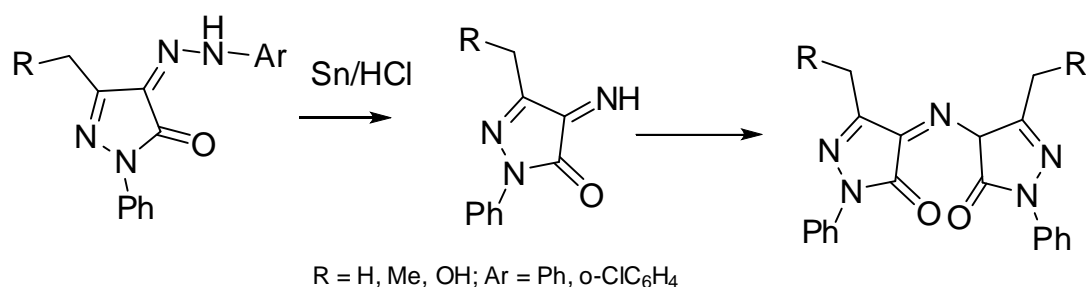
Элиминирование 3,4-диметил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она и последующее восстановление до ароматических систем возможно при действии на субстрат металлическим цинком в присутствии ледяной уксусной кислоты. В УФ-спектрах реакционной смеси наблюдались гипсохромный сдвиг основной полосы 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]



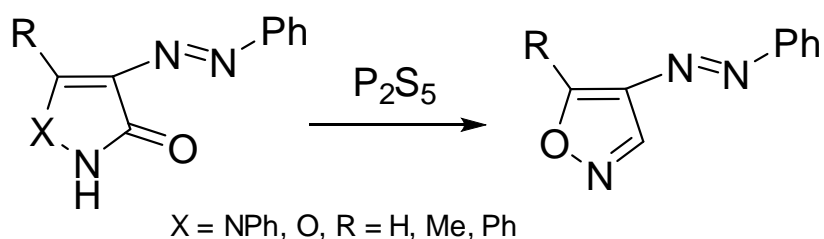
Восстановление красителя тартразина, который является производным арилазопиразолола при нагревании в спирте в присутствии частиц металлического цинка и соляной кислоты (соотношение 1/1) приводит к выделению темно-красного соединения – 4-амино-5-гидрокси-1-(4-сульфанатофенил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата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



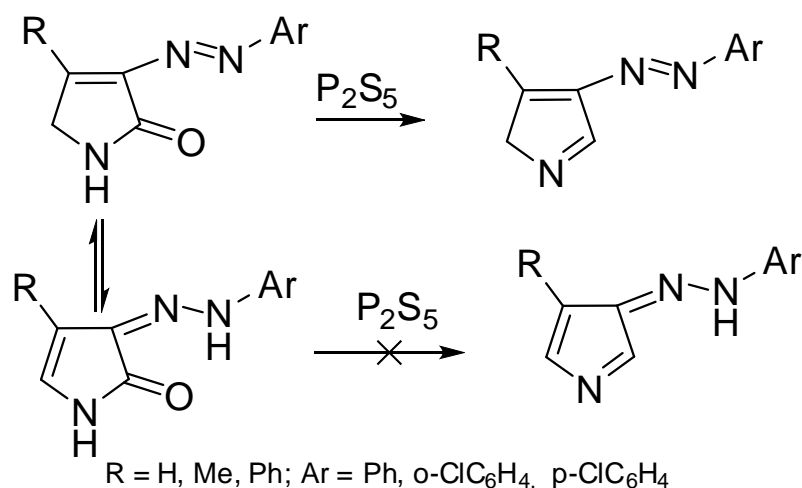
Замена гранулированного цинка на олово приводит к различным продуктам реакции. При более длительном нагревании возможно сшивание двух молекул аминопиразола с образованием 4,4'-иминобис(1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онов). [146-148]



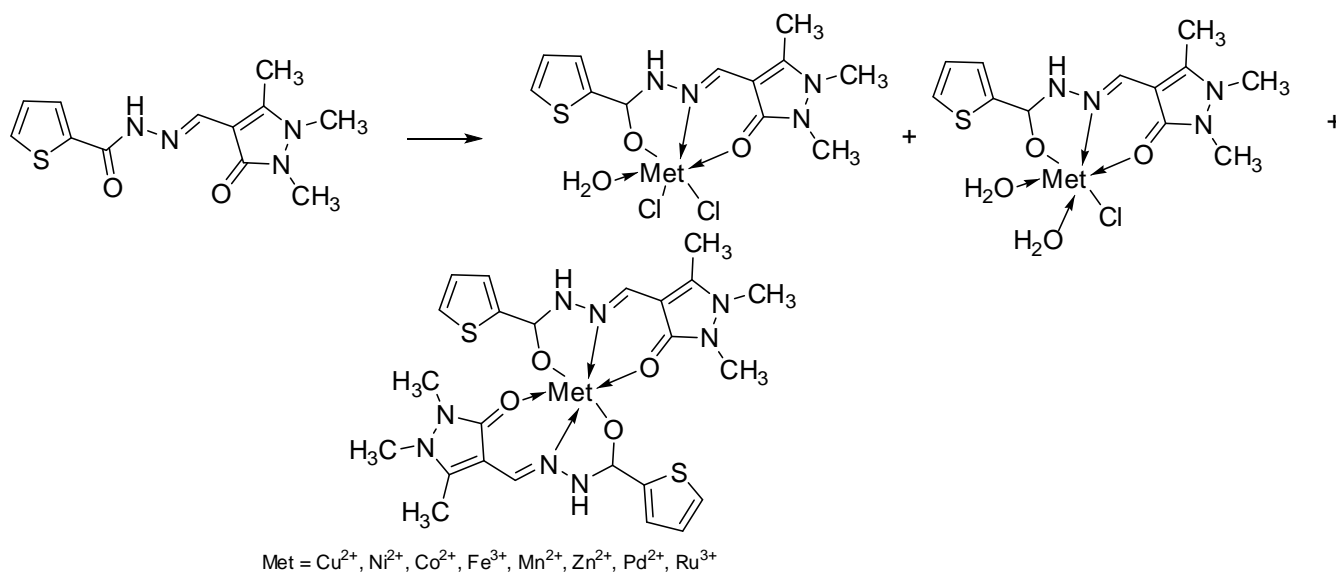
Действие пентасульфида фосфора также способствует восстановлению 4-(арилдiazенил)-1*H*-пиразол-3(2*H*)-онов и изоксазол-3(2*H*)-онов. [149-150] Реакция протекает не по привычному пути восстановления азо/гидразогруппы, а с образованием ароматического цикла.



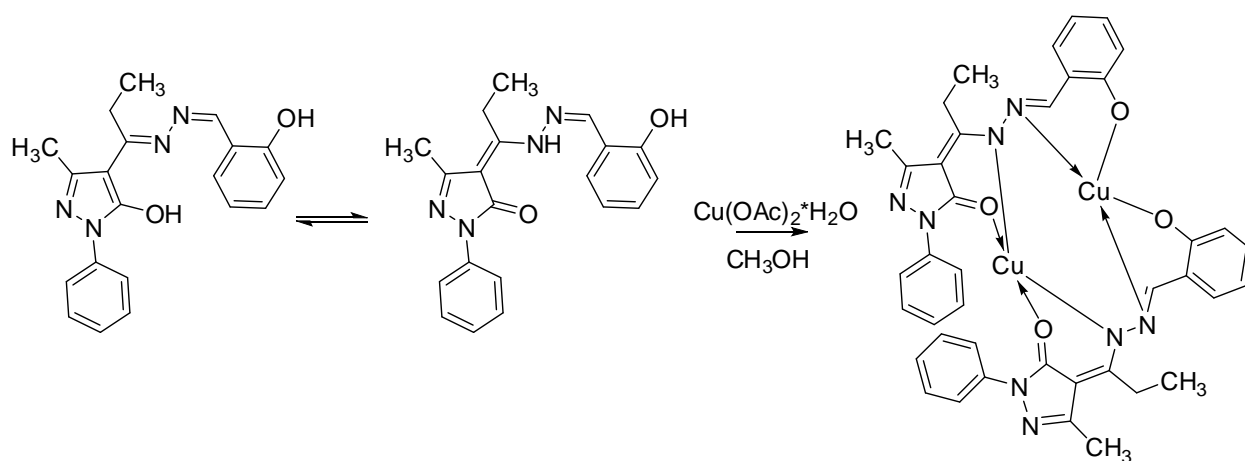
Позже показано, что восстановление зависит от строения исходных соединений. 3-(Арилдiazенил)-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оны находятся в таутомерном равновесии с гидразонной формой. Последние в реакцию восстановления вступать не могут, вероятно, за счет длинной цепочки сопряжения. Когда как diazenилпиразолонны восстанавливаются до 4-(арилдiazенил)-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-гидроксбензилиден)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 комплекса, 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 фуранонового ряда представляют значительный научный и практический интерес. До настоящего момента 3-арил(гетарил)гидразоно-3*H*-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.

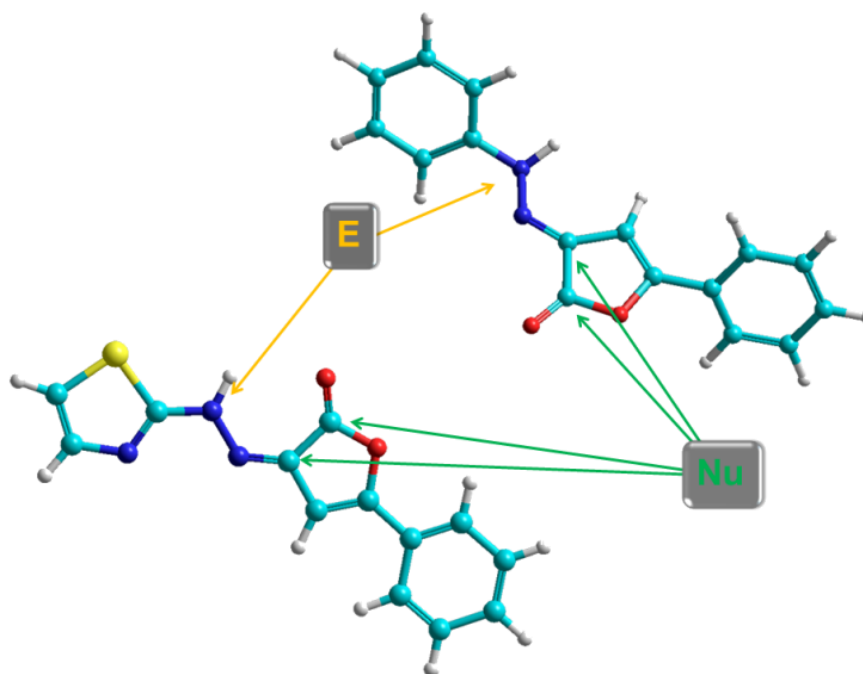


Рис. 1. Структура 5-Аг-3-(гет)арилгидразоно-3Н-фуран-2-онов.

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

Цель работы заключалась в разработке методов синтеза 5-арил-3-гетарилгидразоно-3Н-фуран-2-онов. Определение роли гидразонной 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.

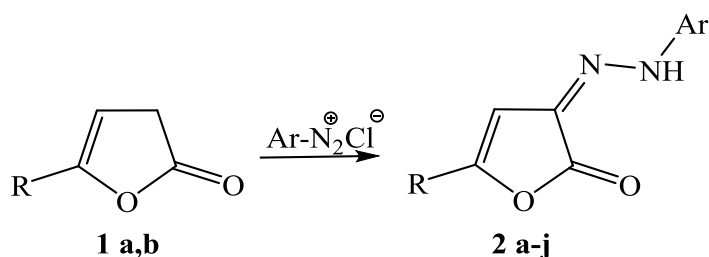
Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- разработка оптимальных условий синтеза 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов;
- установление структурных особенностей синтезированных соединений методами ИК-, УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$  (в том числе и двумерных экспериментов ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  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.

### 2.1.1. Синтез и изучение строения 3-арил-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*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c:** *o*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d:** *m*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e:** *n*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**2 f-j:** R=Tol; **f:** Ar= Ph; **g:** *o*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h:** *o*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **i:** *m*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j:** *n*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;



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

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 ОН-группы, не была обнаружена, но в области  $3320\text{--}3200\text{ см}^{-1}$  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  $1750\text{--}1760\text{ см}^{-1}$ , в спектре отмечена также полоса поглощения  $\text{C}=\text{N}$  связи в области  $1690\text{--}1675\text{ см}^{-1}$ .

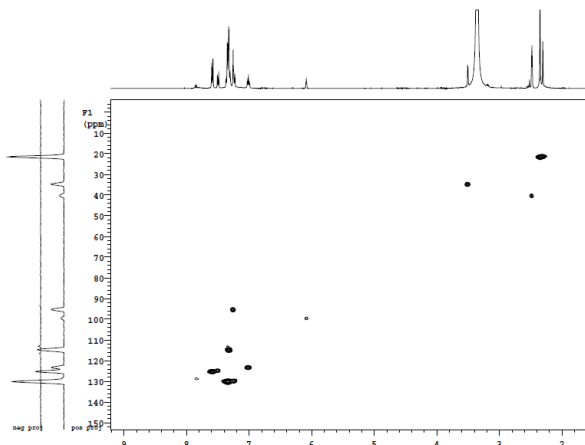
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствует сигнал протона метиленовой группы в положении С-3 цикла. В области 7.31–7.33 м.д. Отмечен синглет винильного протона, мультиплет протонов ароматических заместителей при 7.02–7.69 м.д., а также сигнал при 11.28–11.36 м.д., принадлежащий NH-группе.

Так же для соединения **2a** записан спектр двумерной гетероядерной корреляции НМҚС и НМВС.

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

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

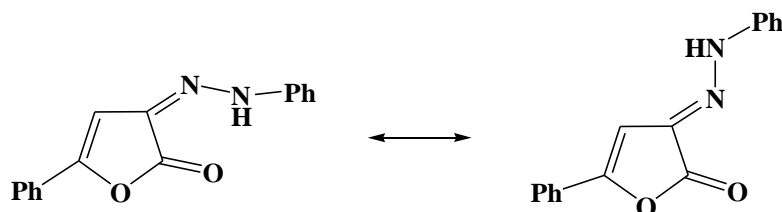
Для протонов толильного кольца соединения **2a** Н/С: 7.23, 7.56/120.5 м.д. ( $J = 8\text{ Гц}$ ).



**Рис.2.** Двумерный спектр соединения **2a**.

Для протонов в фенильном заместителе соединения Н/С: 7.26-7.37/112,3, 130,0 м.д..

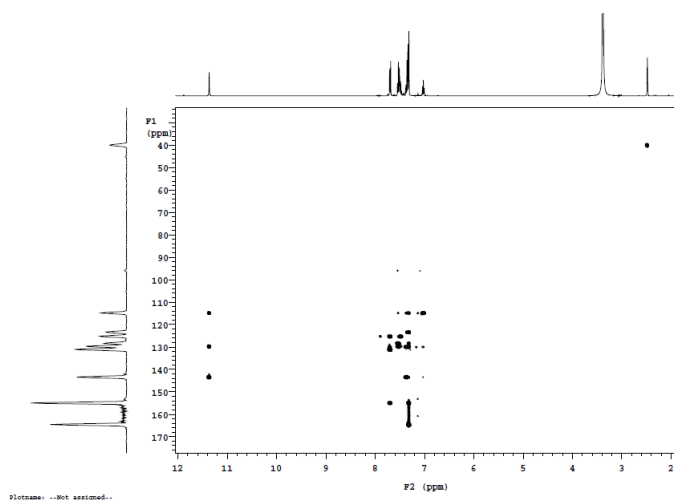
Как известно, гидразоны  $\alpha$ -кетокислот могут существовать в син- и анти-форме относительно  $C=N$ -связи. Изучаемые соединения существуют, как было показано, в форме гидразона, а так же могут находиться в одной из этих форм, в следствии отсутствия вращения вокруг  $C=N$  – связи.



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

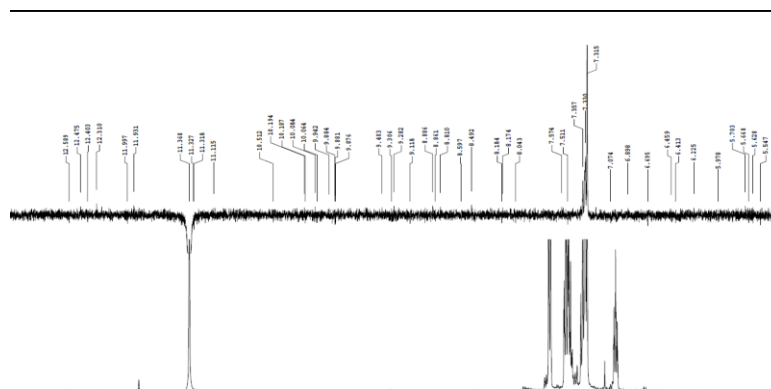
В спектрах обнаружено взаимодействие гидразонного протона с:

1. *ipso*-углеродом Н/С: 11.28/130.3 м.д.
2. углеродом в *орто*-положении фенильного заместителя Н/С: 11.28/115.38 м.д.
3. углеродом в положении 3 фуранонового цикла Н/С: 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 **2a** (рис.3).



**Рис. 3.** Двумерный спектр HMBC соединения **2a**.

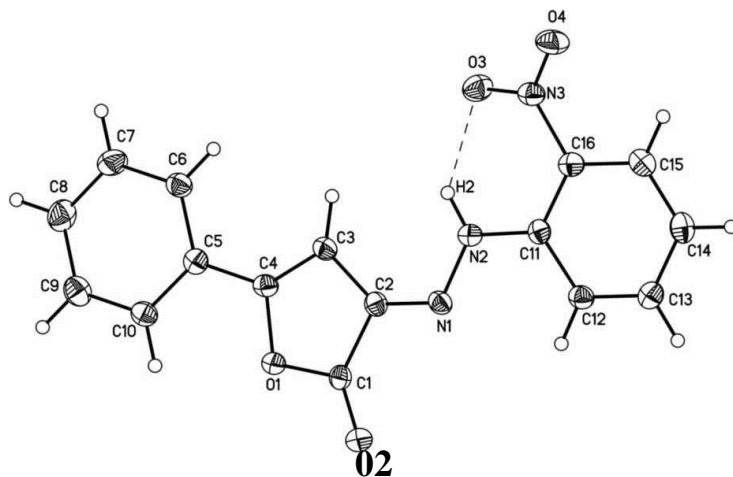
В спектрах NOE при обогащении протона NH-группы проявляются три характерных сигнала протонов в области 7.32-7.36 м.д., принадлежащим фенольному заместителю (**рис.4**).



**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 x 0.17 x 0.12 мм<sup>3</sup>, кристаллическая структура соединения образована одной кристаллографически независимой молекулой. Структура молекулы и нумерация атомов в ней показаны на **рис. 5**.



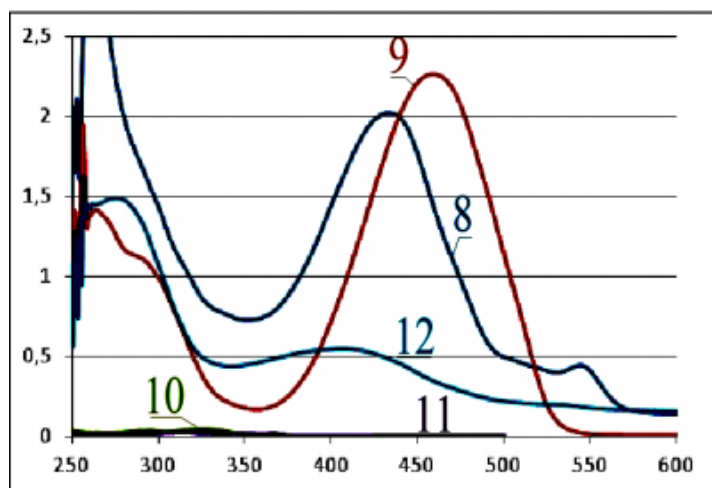
**Рис.5.** Геометрия молекулы соединения **2e** по данным РСА. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

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 О(1) от плоскости цикла не превышает  $1.25(14)^\circ$  (торсионный угол  $C(2)-C(3)-C(4)-O(1)$ ), а атома О(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  $N(1)-N(2)$  -  $1.3437(16)$  А и  $N(1)-C(2)$  -  $1.2984(18)$  А. 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 электрон-донорный заместитель (ОН-группа), а также электронакцепторный заместитель (NO<sub>2</sub>-группа) в различном расположении в ароматическом кольце – *o*-, *m*-, *p*- в неполярном растворителе – четыреххлористом углероде [40].



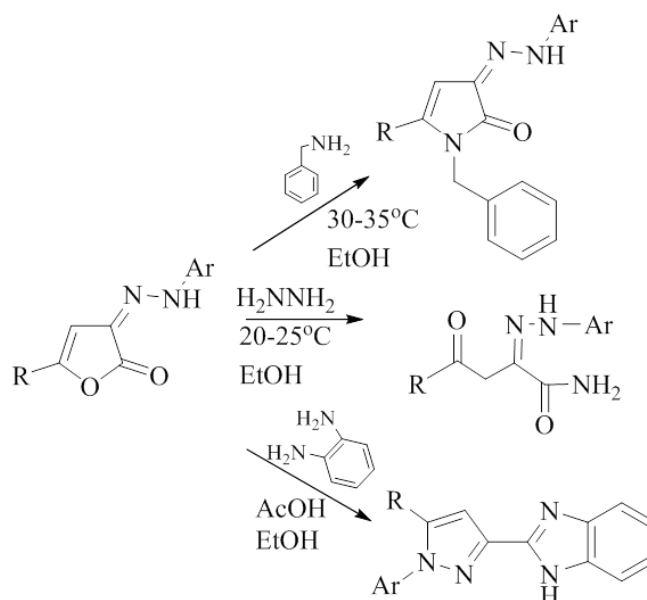
**Рис. 6.** Электронные спектры поглощения соединений 8-12 записанные в растворе CCl<sub>4</sub>.

**Таблица 1.** Максимумы полос поглощения соединений 8-12, записанных в растворе CCl<sub>4</sub>.

Формула	Длина волны $\lambda$ , нм	Интенсивность поглощения $\lg(\epsilon)$
<chem>O=C1C(=O)C(=NNc2ccccc2)C=C1c3ccccc3</chem> <b>8</b>	433 544	2.03 0.45
<chem>O=C1C(=O)C(=NNc2ccccc2)C=C1c3ccccc3</chem> <b>9</b>	291 459	1.10 2.26
<chem>O=C1C(=O)C(=NNc2ccccc2)C=C1c3ccccc3</chem> <b>10</b>	324	0.05
<chem>O=C1C(=O)C(=NNc2ccc([N+](=O)[O-])cc2)C=C1c3ccccc3</chem> <b>11</b>	314 348	0.02 0.02
<chem>O=C1C(=O)C(=NNc2ccc([N+](=O)[O-])cc2)C=C1c3ccccc3</chem> <b>12</b>	276 407	1.49 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.



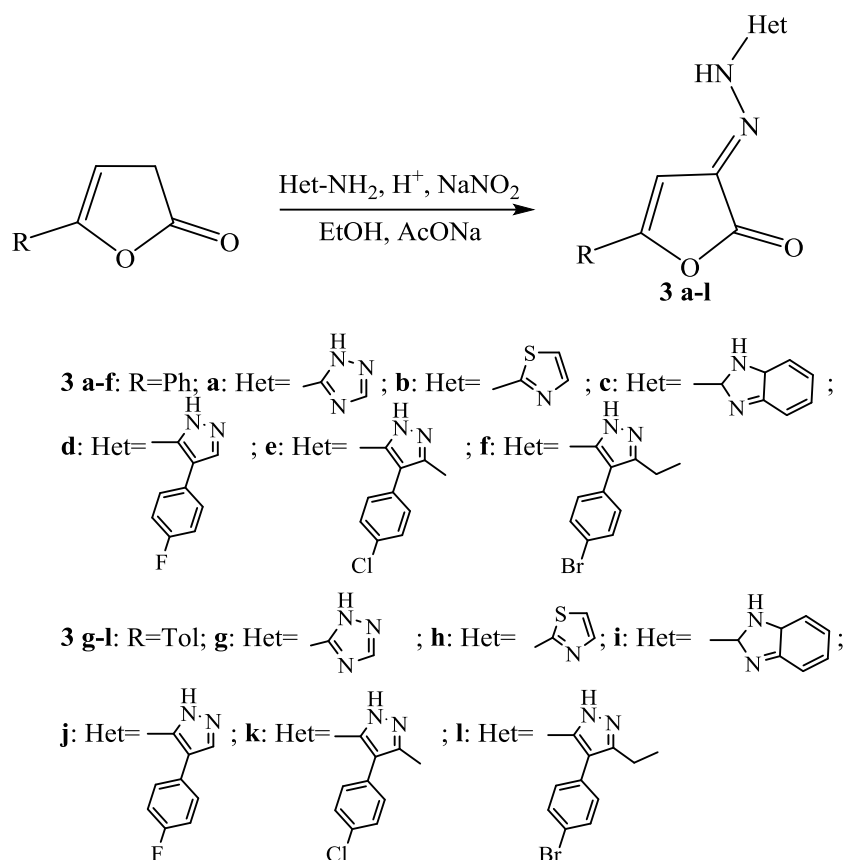
1: R= Ph; 2: R= Tol; Ar= Ph, *o*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

### 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.

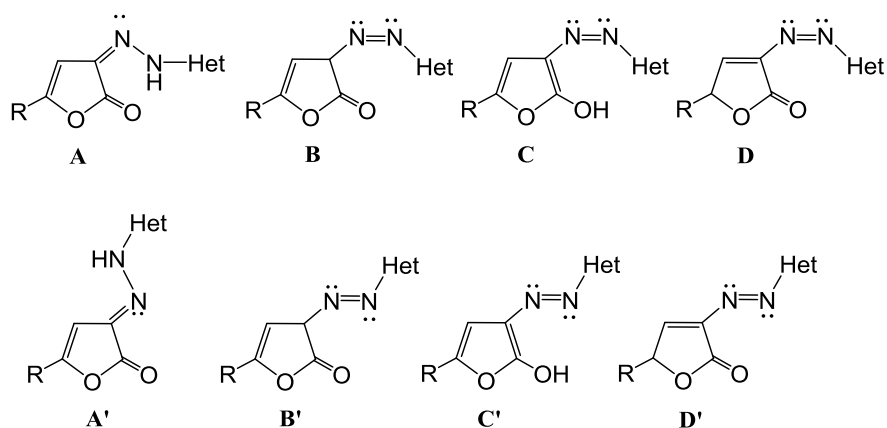
В отличие от предшественников ароматического ряда, диазотирование гетероциклических аминов проводилось в более жёстких условиях, с использова-

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 перевода образующихся взвесей в раствор.



В частности, для приготовления раствора соли 1,2,4-триазилилдiazония и тиазолилдiazония 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.

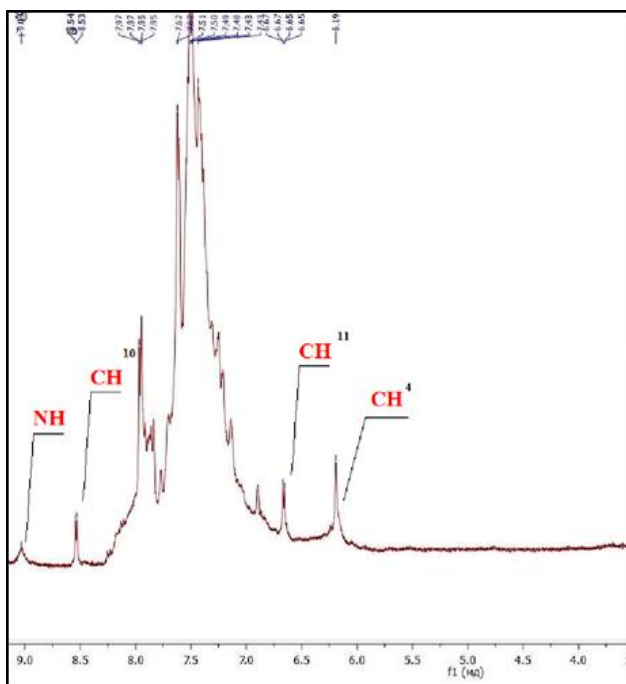


Наличие в гидрозонном фрагменте гетероциклических заместителей делает возможным существование дополнительных таутомеров, за счёт подвижных атомов водорода и неспаренных электронных пар гетероатомов. С целью выявления структуры образующихся соединений, нами были проведены обширные исследования полученных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

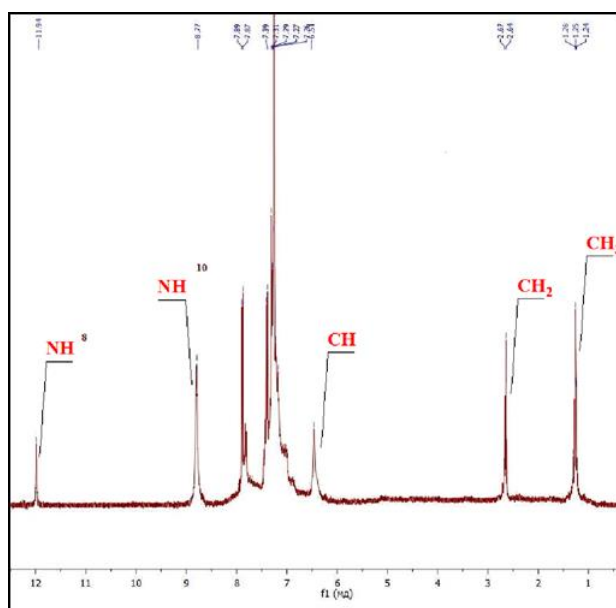
Для всех полученных продуктов были произведены ИК-, УФ- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектральные исследования.

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





**Рис. 7.** Фрагмент ЯМР $^1\text{H}$  спектра 5-фенил-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3*H*-фуран-2-она.



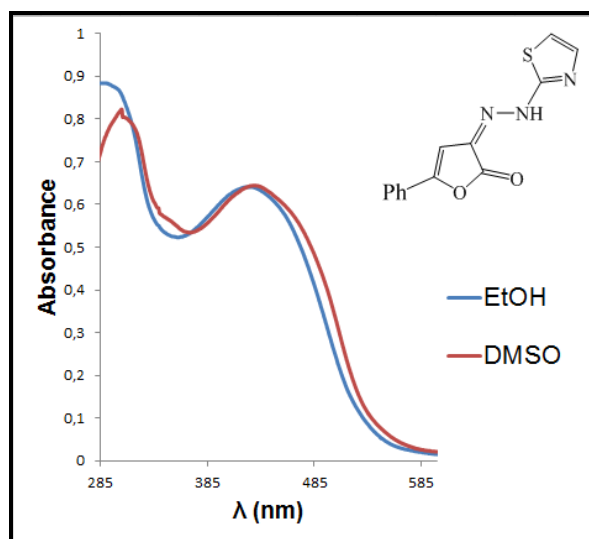
**Рис. 8.** Фрагмент ЯМР $^1\text{H}$  спектра 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1*H*-пиразол-5-ил)гидразоно-5-фенил-3*H*-фуран-2-она.

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.

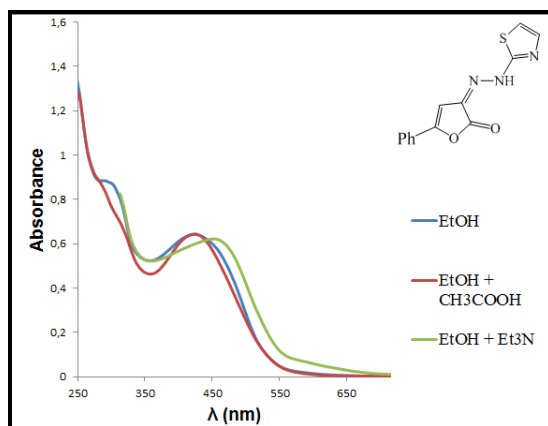
Для исследования нами были выбраны 5-фенил-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3Н-фуран-2-он, 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1Н-пиразол-5-ил)гидразоно-5-фенил-3Н-фуран-2-он. Электронные спектры поглощения записывались в различных растворителях и в условиях изменения полярности среды. Спектры UV-Vis записывались 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 апротонному 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).

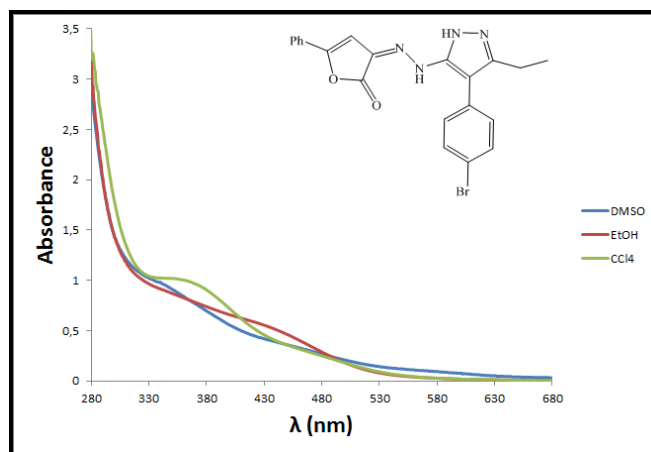


**Рис. 10.** Электронные спектры поглощения 5-Ph-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3H-фуран-2-она, записанные в EtOH в условиях изменения полярности.

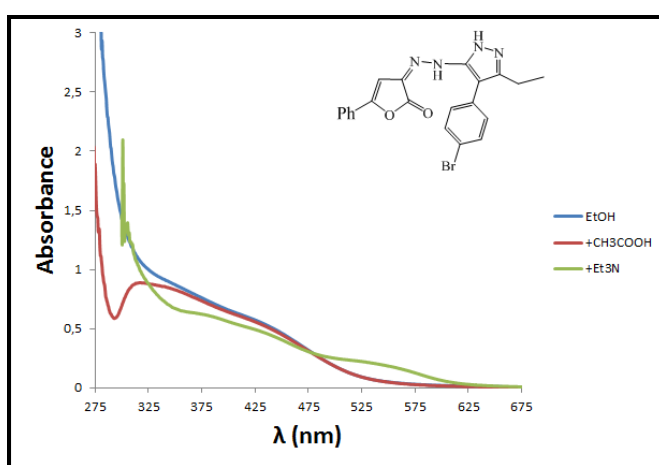
Введение кислоты в систему заметно понижает интенсивность коротковолновой полосы  $n \rightarrow \pi^*$  перехода и сохраняет длинноволновую полосу  $\pi \rightarrow \pi^*$  перехода, что свидетельствует о наличии группировки  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}=\text{N}-$ , не подвергающейся таутомерным превращениям.

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-1H-пиразол-5-ил)гидразоно-5-фенил-3H-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 апротонных растворителях и осуществляющейся предположительно по средством протона пиразольного цикла (рис. 11).



**Рис. 11.** Электронные спектры поглощения 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1H-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3H-фуран-2-она, записанные в растворах ДМСО, ССl<sub>4</sub> и EtOH.



**Рис. 12.** Электронные спектры поглощения 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1H-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3H-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 E-форме, а для пиразолилгидразонов, в тех же условиях, наличие межмо-

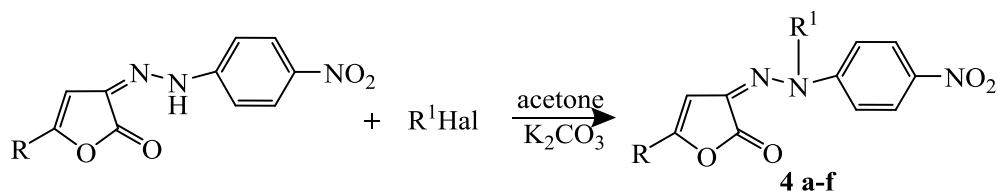
лекулярной водородной связи, предположительно осуществляющейся за счёт протона пиразольного цикла. Так же подтверждается существование систем исключительно в одной, кето-гидразо форме.

## 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 каталитического количества карбоната калия.

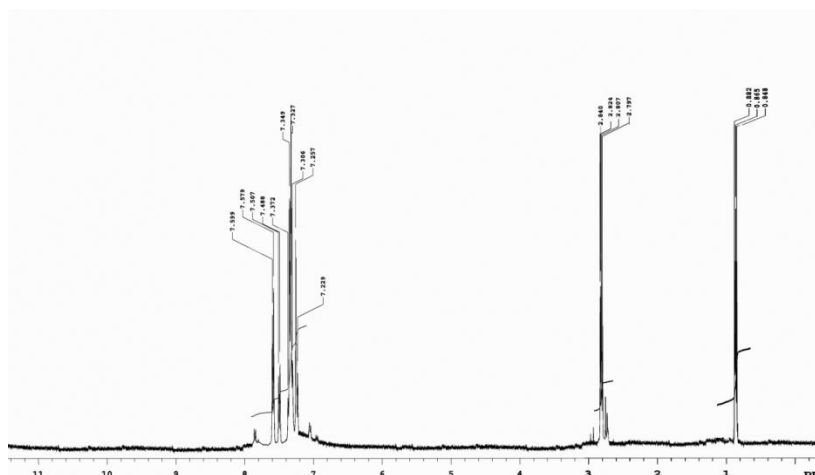


**4a:** R=Ph, R<sup>1</sup>= Et, Hal= Br ; **4b:** R=Ph, R<sup>1</sup>= C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Hal= Br; **4c:** R=Ph, R<sup>1</sup>= -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Hal=Cl; **4d:** R=Tol, R<sup>1</sup>= Et, Hal=Br; **4e:** R=Tol, R<sup>1</sup>= C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Hal=Br; **4f:** R=Tol, R<sup>1</sup>= -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Hal=Cl.

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

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре соединений **4 a,d** синглет NH-протона гидразонной группы (11.12-12.31 м.д.) отсутствует, появляются сигналы протонов CH<sub>2</sub> (2.79-2.84 м.д.) и CH<sub>3</sub> (0.85-0.88 м.д.) групп в сильной области спектра.

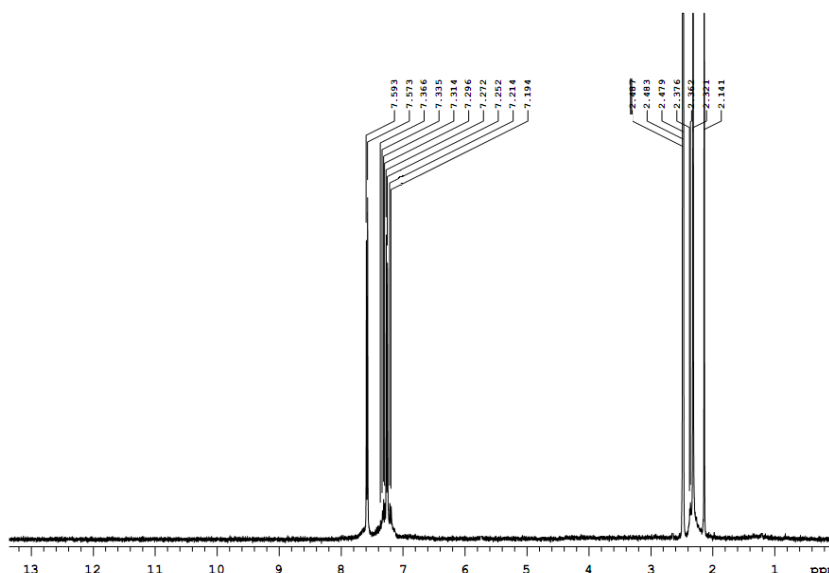
Продуктов О-алкилирования выделить не удалось. На основании данных ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии установлено, что реакция протекает с сохранением фуран-2-онового цикла (**рис. 13**).



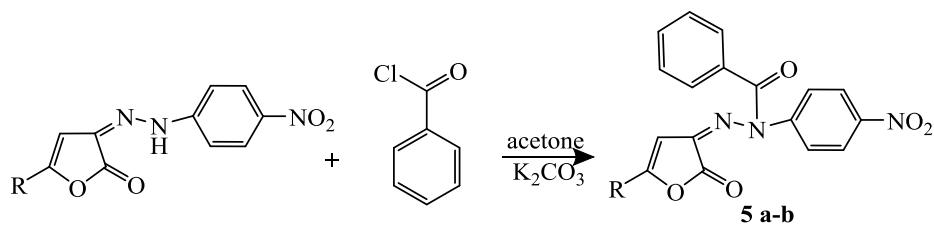
**Рис. 13.** ЯМР<sup>1</sup>H спектр 5-арил-3-(2-этил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-она (**4 a,d**).

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

В ЯМР<sup>1</sup>H-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 CH<sub>2</sub> (2.37-2.48 м.д.; 2.48-2.49 м.д.) и CH<sub>3</sub> (2.14-2.32 м.д.) групп пропильного фрагмента (**рис. 14**).

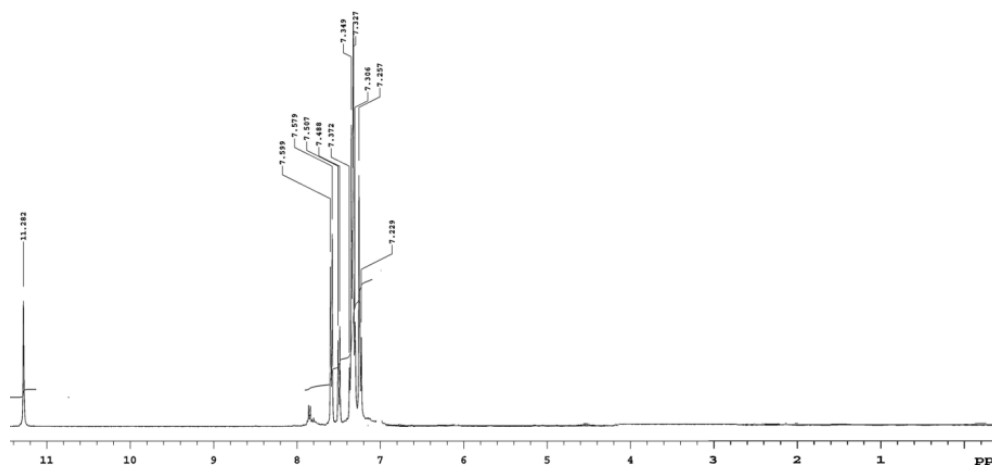


**Рис. 14.** ЯМР<sup>1</sup>H спектр 5-арил-3-(2-пропил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3*H*-фуран-2-она (**4 b,e**).

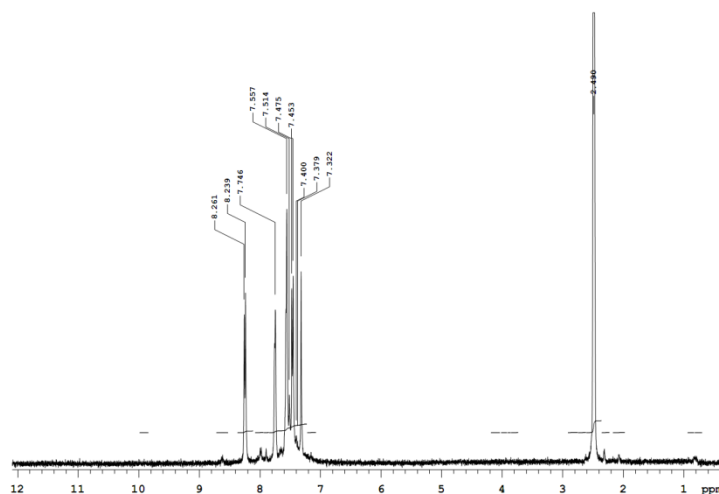


Реакции ацилирования протекают по аналогичному механизму. В качестве ацилирующих агентов использовались хлористый бензоил. Ацилирование с этим реагентом проводили в тех же условиях, в растворе ацетона в присутствии карбоната калия при нагревании с обратным холодильником в течение 8 часов.

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре соединений **5 a,b**, в отличие 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 CH<sub>2</sub> 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.** ЯМР<sup>1</sup>H спектр 5-арил-3-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3H-фуран-2-она (**2 e, j**).



**Рис. 16.** ЯМР<sup>1</sup>H спектр 5-арил-3-(2-бензил-2-(4-нитрофенил)гидразоно)-3*H*-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<sup>-1</sup>, соответствующие валентным колебаниям NH-связи гидразонной группы, что свидетельствует о прохождении реакции, однако присутствуют три интенсивные полосы поглощения в области 1800-1500 см<sup>-1</sup>: C=O связи фуранонового цикла (1800-1750 см<sup>-1</sup>), C=N связи (1690-1675 см<sup>-1</sup>) и ароматических C=C связей (1600 см<sup>-1</sup>). В ИК-спектрах соединений наблюдается появление полосы, соответствующей C=O связи бензоильного фрагмента (1640-1600 см<sup>-1</sup>).

Таким образом, 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-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-3*H*-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа

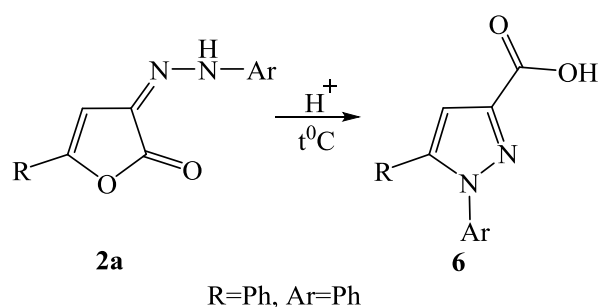
В продолжение исследования реакционной способности 3-гидразонозамещённых 3*H*-фуран-2-онов было исследовано поведение последних в различных условиях. Отмечено влияние условий проведения реакции на направление гетероциклизации, характер образующихся продуктов. Реакции проводили в условиях кислотного катализа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



Известно, что арилгидразоны в условиях кислотного катализа претерпевают перегруппировку Фишера [11]. Однако, изучаемые соединения **2a** представляют собой  $\alpha,\beta$ -непредельные гидразоны, которые с большим трудом вступают в указанную перегруппировку.

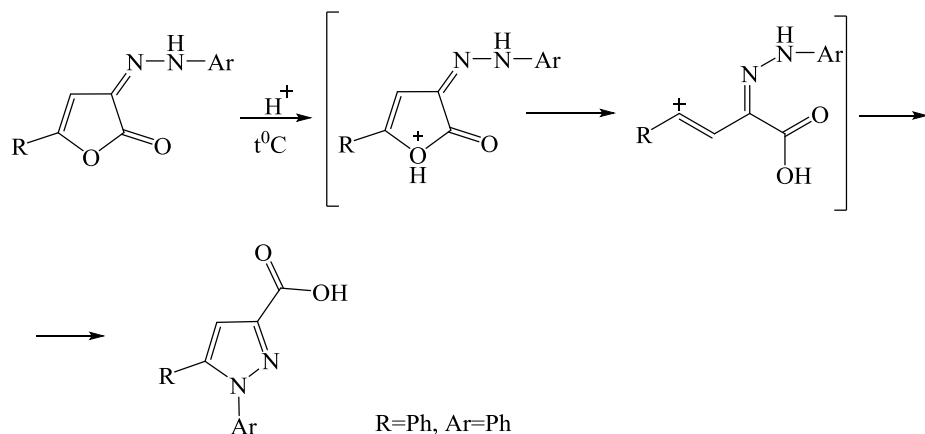
Изучено поведение соединений, имеющих в составе гидразонного фрагмента замещенное бензольное кольцо, нагреванием в муравьиной кислоте.

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



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  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 фуранонового цикла, приводит к раскрытию фуранового кольца с последующей внутримолекулярной C,N-гетероциклизацией за счет формирования пиразольного цикла.

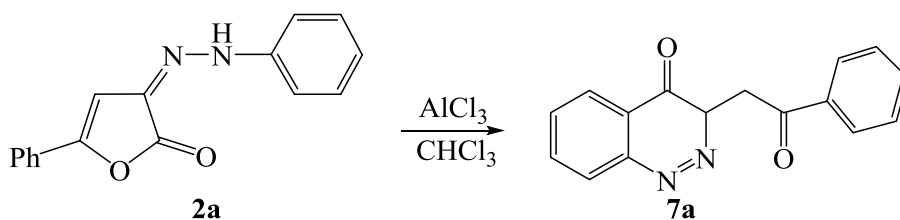


С целью изменения направления взаимодействия нами были подобраны другие условия модификации 3-арилгидразона-3Н-фуран-2-онов. Реакцию про-

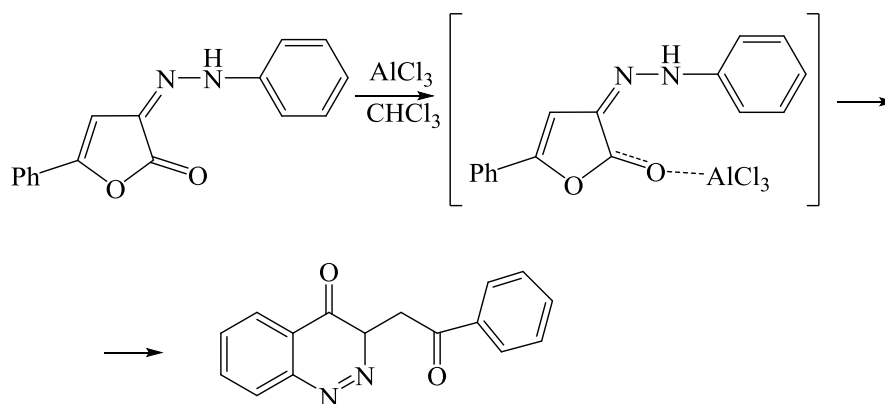
водили в хлороформе в присутствии кислоты Льюиса, в качестве которой использовали безводный хлорид алюминия.

Использование  $\text{AlCl}_3$ , 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  $\text{AlCl}_3$  при соотношении 1:2 в растворе хлороформа



В изучаемых условиях под действием  $\text{AlCl}_3$  происходит поляризация  $\text{C}=\text{O}$  связи фуранонового цикла и последующее расщепление гетерокольца. Одновременно  $\text{C},\text{C}$  – циклизация с участием орто-атома углерода арильного заместителя гидразонной функции приводит к образованию соответствующего (**7a**).



Таким образом, использование протонной кислоты способствует осуществлению процесса  $\text{C},\text{N}$ -гетероциклизации с образованием 1-арил-5-R-1H-пиразол-карбоновых кислот.

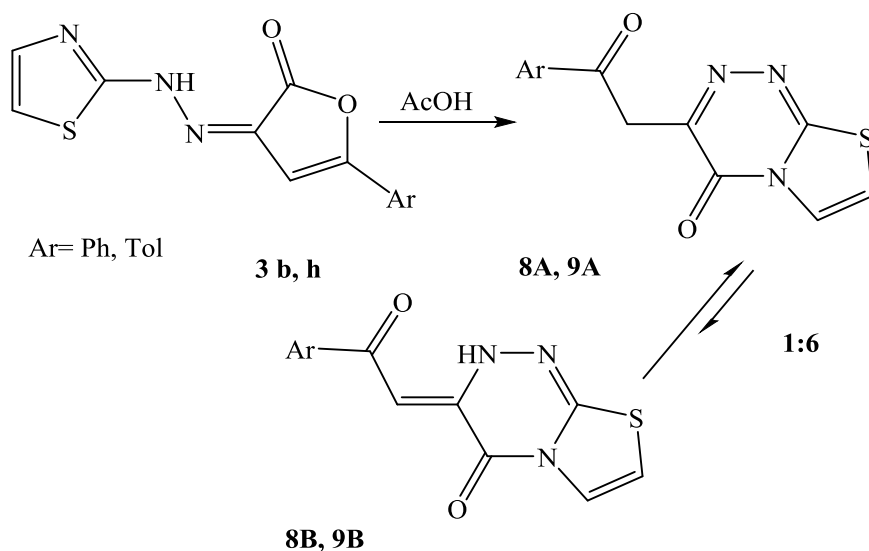
Применение кислоты Льюиса приводит к процессу  $\text{C},\text{C}$ -гетероциклизации с образованием 2-(4-оксоциннолин-3-ил)-1-фенилэтанона.

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

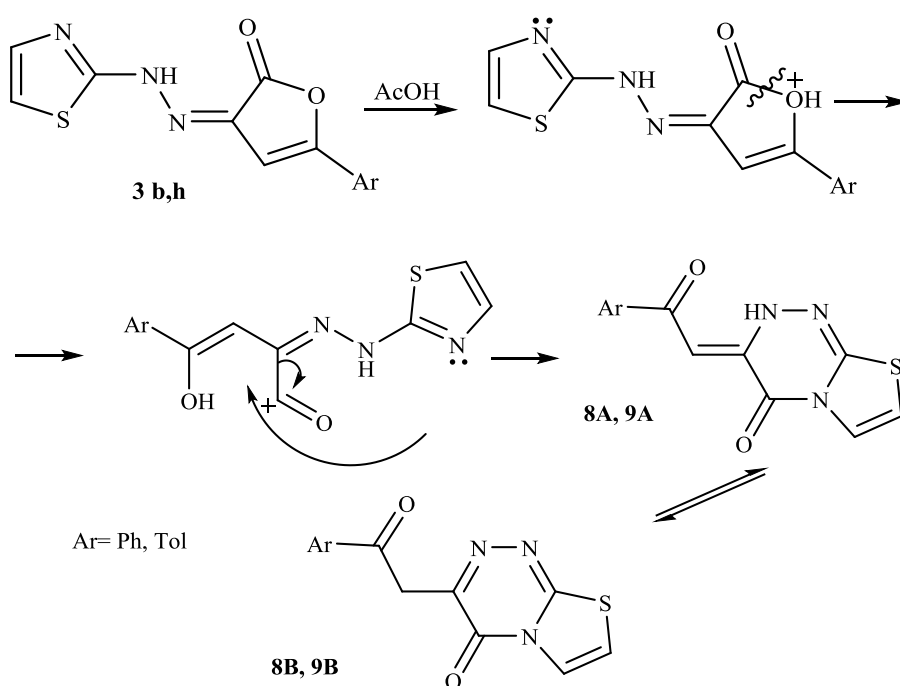
Модификации были подвергнуты так же гетарилзамещённые гидразоны, имеющие полигетероцикл в гидразонном фрагменте.

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

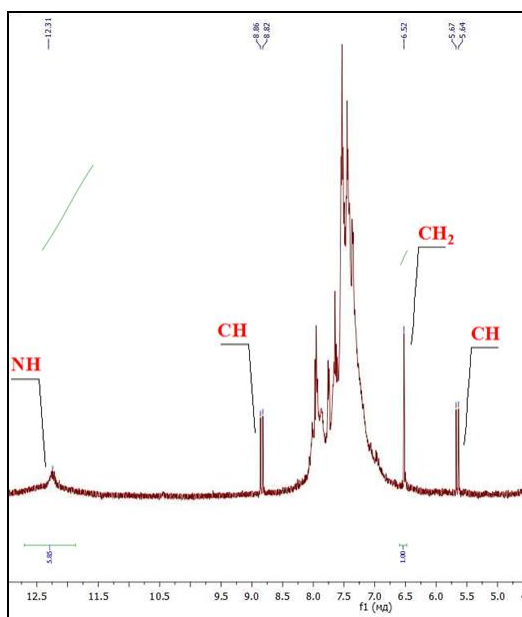
Установлено, что перегруппировка Фишера в этом случае также не осуществляется. Конечным продуктом являются 3-(2-оксо-2-арилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-оны.



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.

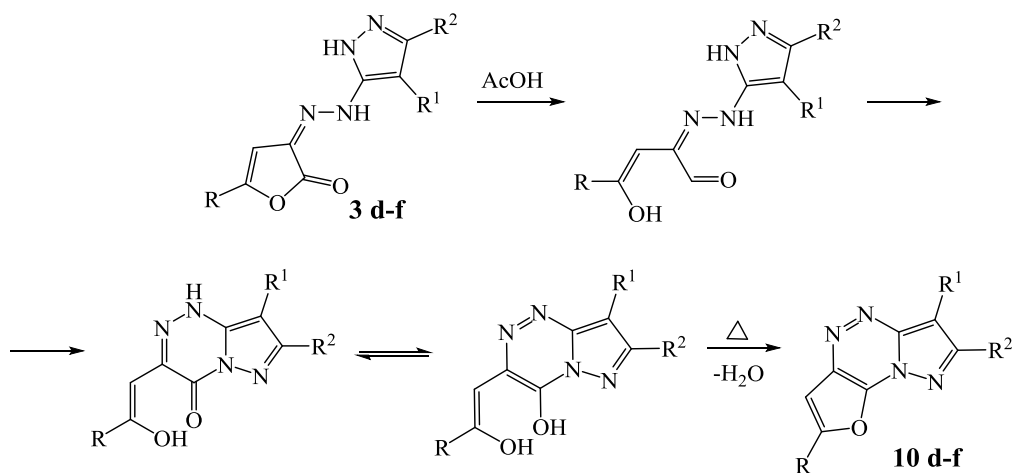


Способность соединений существовать в двух таутомерных формах была обнаружена нами посредством данных ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии (**рис. 17**). На ЯМР<sup>1</sup>H спектре, записанном в растворе ДМСО, наблюдается синглет протонов метиленовой группы в области 6.52 м.д., а так же синглет протона NH-группы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



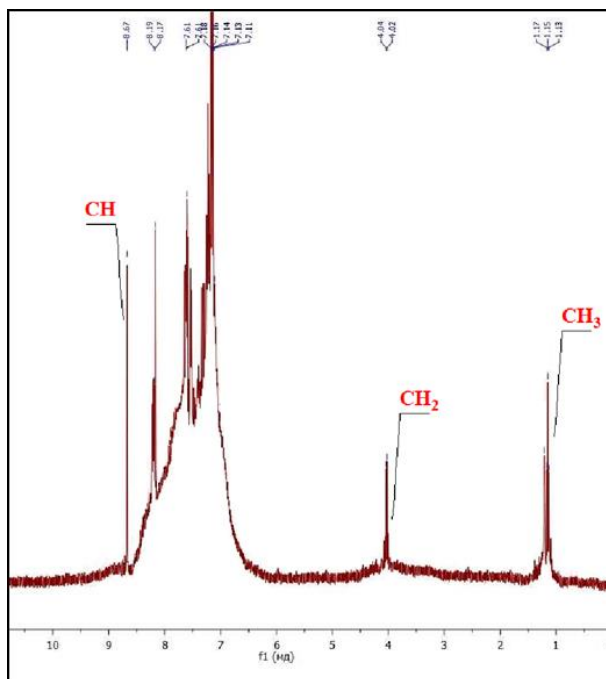
**Рис. 17.** Фрагмент ЯМР<sup>1</sup>H спектра 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4*H*-тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-она.

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



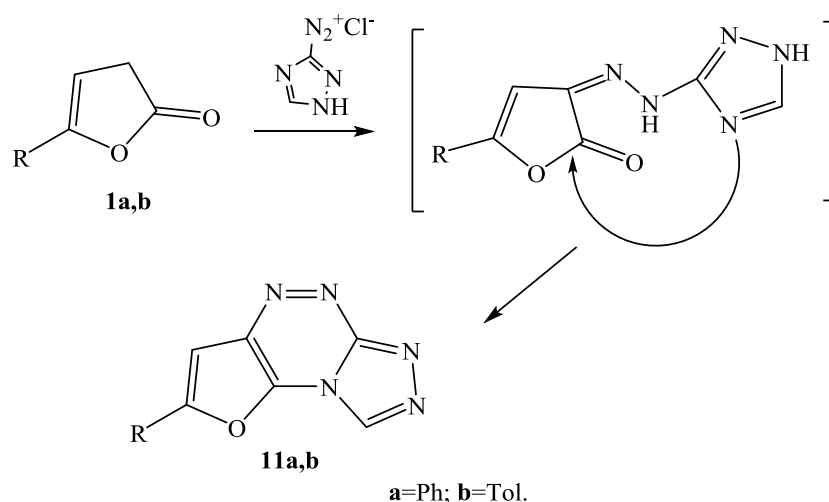
**3 d-f, 10 d-f:** **d:** R= Ph, R<sup>1</sup>= *n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, R<sup>2</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
**e:** R= Ph, R<sup>1</sup>=*n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>; **f:** R= Ph, R<sup>1</sup>=*n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, R<sup>2</sup>= H;

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.

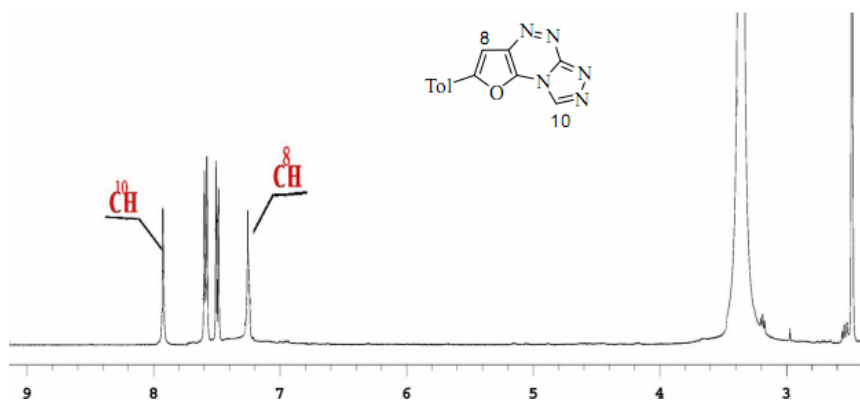


**Рис 18.** Фрагмент ЯМР<sup>1</sup>Н спектра 6-(4-бромфенил)-7-этил-2-фенилфуро[2,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина.

классического азосочетания, в температурном интервале от 0 до 5°C. Ожидаемые нециклические гидразоны выделить не удаётся, поскольку осуществляется спонтанная циклизация, с образованием 2-арилфуоро[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**).



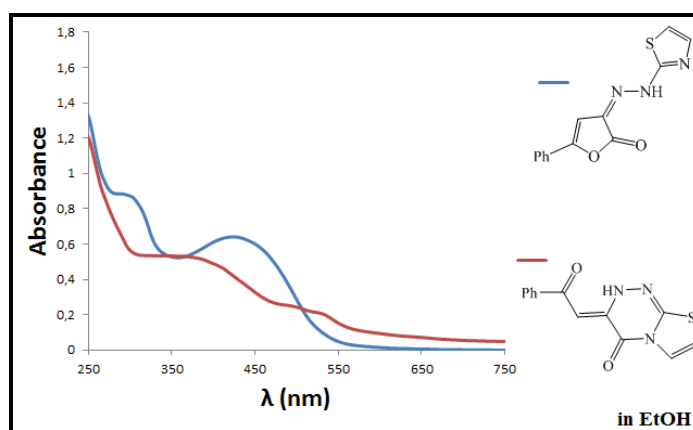
**Рис. 19.** Фрагмент ЯМР<sup>1</sup>H спектра 2-(*n*-толил)фуоро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазина.

### 2.3. Изучение электронных спектров поглощения

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

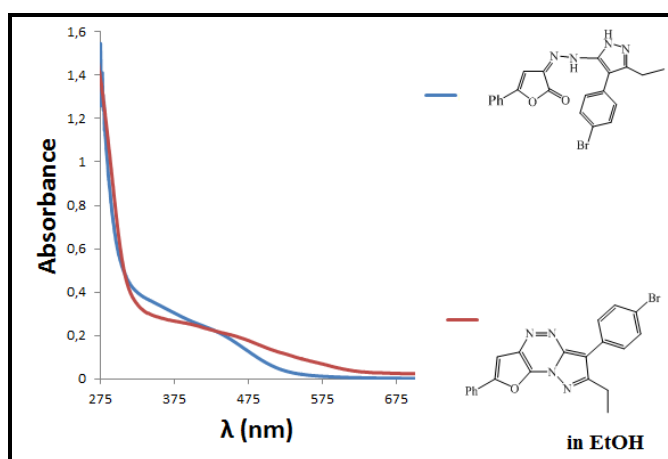
лью подтверждения образования нового соединения, удобно рассматривать в паре со своими предшественниками гидразонного ряда.

На рисунке 20 представлено сравнение спектров поглощения тиазолилгидразоно-3*H*-фуран-2-она и его модифицированной структуры тиазолотриазина, записанных в растворе этанола. При сравнении графиков исходного соединения и продукта, проявляется bathochromное 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-*c*][1,2,4]триазин-4-она, записанные в растворе EtOH.

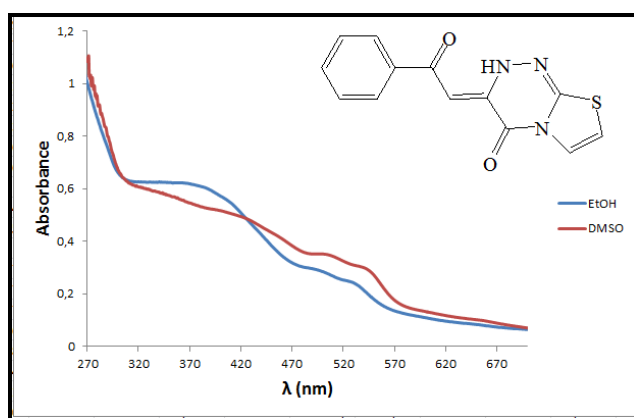
Для пиразолилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов и пиразолотриазона, также наблюдается сильное снижение интенсивности и небольшой bathochromный сдвиг плеча в области 420 нм и коротковолновой полосы поглощения в области 300 нм, что свидетельствует об образовании новой ароматичной системы (рис. 21).



**Рис. 21.** Сравнение электронных спектров поглощения 5-Ph-3-(2-(тиазол-2-ил)гидразоно-3H-фуран-2-она и 3-(2-(4-(4-бромфенил)-3-этил-1H-пиразол-5-ил)гидразоно)-5-фенил-3H-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-3H-фуран-2 она, записанный в растворах этанола и ДМСО. Как видно из графика при переходе от менее полярного протонного растворителя – этанола, к более полярному апротонному – 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 неравновесном соотношении друг к другу, каждая из которых устойчива в тех или иных условиях за счёт проявления различных форм водородной связи, что подтверждается вышеизложенными данными ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии.

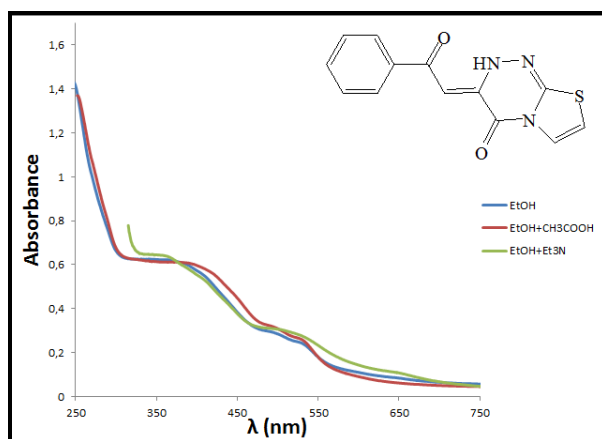


**Рис. 22.** Электронные спектры поглощения 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4H-тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-4-она, записанные в растворе ДМСО и EtOH.



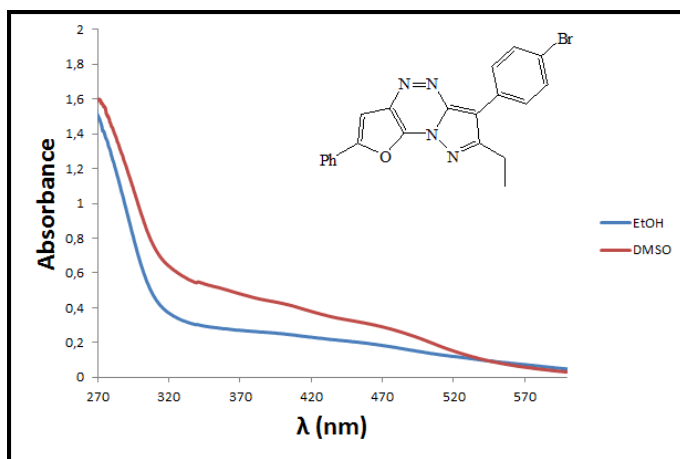
Введение кислоты и триэтиламина в спиртовую систему тиазолотриазина, приводит к понижению интенсивности коротковолновой полосы поглощения, что характерно для  $n \rightarrow \pi^*$  перехода, и слабому bathochromному смещению длинноволновой полосы поглощения в области 400 нм. Изменение положения плеча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

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



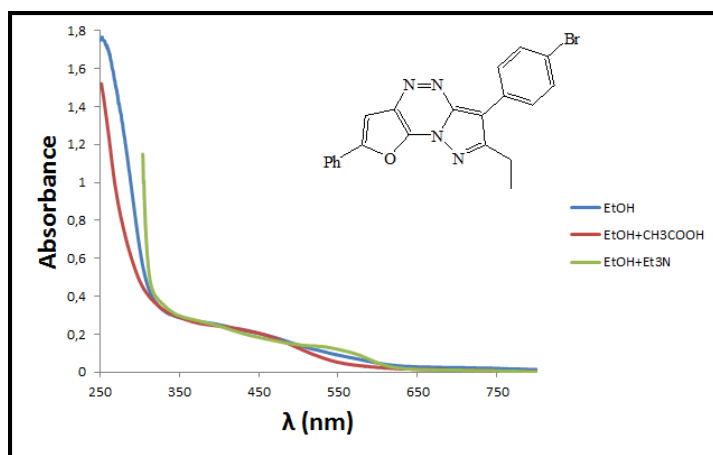
**Рис. 23.** Электронные спектры поглощения 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4H-тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-она, записанные в EtOH в условиях изменения полярности.

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 апротонному 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-е]пирозоло[5,1-с][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 bathochromic 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-е]пирозоло[5,1-с][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 пирозолотриазинонов, ожидаемо, не приводят к сдвигам спектральных полос при любых условиях (смена раство-

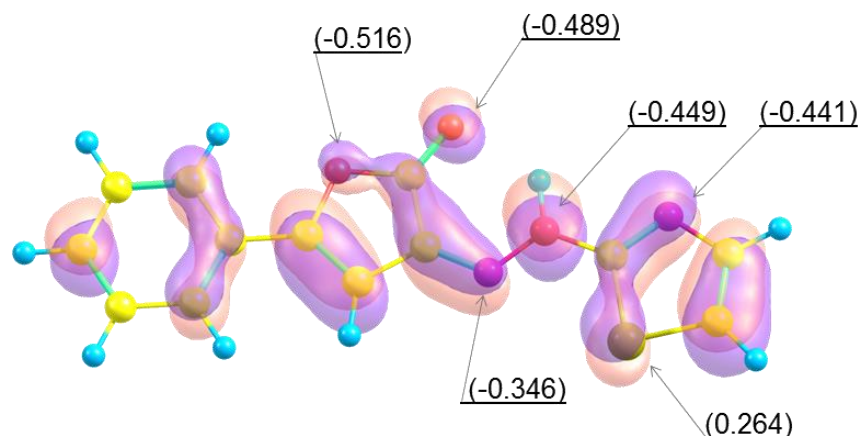
рителя, подкисление, увеличение полярности среды), что говорит об отсутствии какой либо иной таутомерной формы и водородных связей в системе, подтверждая образование жёсткой трициклической системы.

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

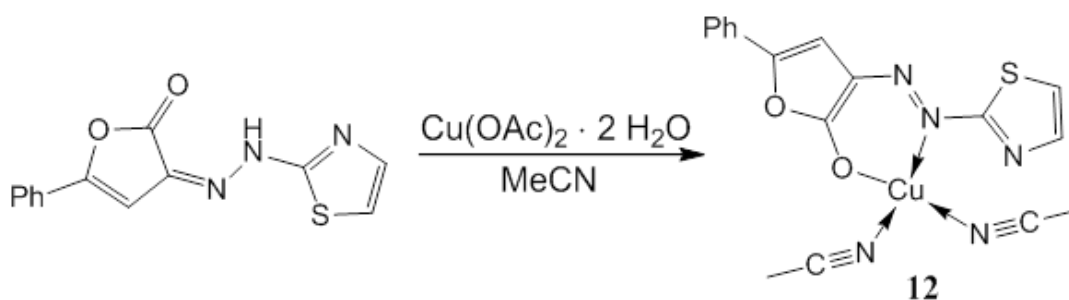
Так же нами был изучен такой аспект химических свойств впервые полученных гидразосоединений на основе 5-арил-замещённых 3Нфуран2-онов в качестве азокомпоненты с 2-амино-тиазолом в качестве диазокомпоненты, как способность к комплексообразованию с солями переходных металлов.

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

Согласно теоретически предположениям и квантово-химическим расчётам, 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 ВЗМО и значения зарядов (Mulliken) гетероатомов 5-Ph-3-(тиазологидразоно)-3*H*-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 гетарилдизония с 5-арил-3*H*-фуран-2-онами, которое позволило получить новые функциональные производные фуранонов с гетарилгидразонным фрагментом в положении С-3 гетероцикла.
2. Методами ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии, двумерных <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ЯМР-спектров, записанных в режиме гетероядерной корреляции, НМРС, НМВС исследованы структура и свойства синтезированных 5-арил-3-гетарилгидразоно-3*H*-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-3*H*-фуран-2-оны существуют в гидразонной форме.
4. Установлено, что реакция 5-арил-3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов с реагентами алкилирования (этил-, пропил-, бензил бромидом) и ацилирования является препаративным методом синтеза 2-алкил- и 2-ацилзамещённых 3-арилгидразоно-3*H*-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-3*H*-фуран-2-онов в условиях кислотного катализа. Показана зависимость направления циклизации интермедиата в реакции 3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов и 3-гетарилгидразоно-3*H*-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-(тиазологидразино)-3*H*-фуран-2-онов с Cu (I) , имеющих в гидразонном фрагменте несколько атомов азота. С помощью ДТА 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)гидразино-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 гидразинозамещенных пиррол-2-онов и пиридазин-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-арилгидразино-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-арилгидразино-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 гетарилдiazония // 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 ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 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 гидразонозамещенных пиррол-2-онов и пиридазин-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 бинуклеофильными 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 гетарилдiazония 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 РФФИ №15-13-10007 2015-2017 г.г. «Базовые принципы химической трансформации соединений, содержащих фураноновый (и их аналогов) фрагмент – путь к созданию новых multifunctional 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, пирролобензимидазолонов, -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-hydrazono tautomerism of some 2-pyrazolin-5-one dyes by means of nuclear magnetic resonance spectroscopy and  $^{15}\text{N}$ -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-дигидрофуран-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. Cyanoacetarilamides. 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-Arylhidrazono-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(1H)-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 sulphonylazo 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(1H)-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. // *Phosph., 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Arylhydrazononitriles // Indian J. Chem. B. 1987. Vol. 26. P. 832-835
35. Synthesis of functionally substituted pyridine and thiophene derivatives / Osman, A. I.; El-Taweel, 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 pyrazole 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 hydrazonoyl 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 / Elmoghayar, 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-3H-фуран-2-онов с солями арил(гетарил)дiazония // 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.; Ghazlan, 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.; Scowston, 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 VII.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 azolyldiazones / 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 Taweel, 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  $^{15}\text{N}$  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-с][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 изохромен-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<sup>+</sup> and Mer<sup>-</sup> 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 antipyrene 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.  $\gamma$ -Keto- $\beta$ -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-triazol-3-yl 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. III. // 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.  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  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 -2H-пиррол-2-онов с солями арил(гетарил)дiazония / 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-3H-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 Aryl-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-arylazoisoxazol-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  $\alpha$ -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- $\alpha$ -p-tolylhydrazonylation 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 enamionitriles: 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.; Gagosz, 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-aryloxy-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 gemischte Azoverbindungen // Chem Ber. 1906. Vol. 39. P. 2022- 2027
146. Duffin, G. F.; Kendall, J. D. The isomerization of  $\alpha\beta$ -di (arylhydrazono)- $\gamma$ -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. Untersuchungen über 3 -Pyrazolone // Ann. Chem. 1906. Vol. 350. P. 288
150. Klinger, H. Mittheilungen aus dem chemischen Institut der Universität Bonn. Ueber einige Sulfinverbindungen 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 antipyrine 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 Chimica Acta*. 1982. Vol. 67. P. 159-165
160. A Novel Coordination Polymer with Helical Chain: Synthesis and Crystal Structure of  $[\text{Cu}_4 (\text{PMEP-Sal})_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$  / 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