

Курский государственный университет
Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева

На правах рукописи

Сысоев Павел Ильич

**Синтез гетероциклических соединений на
основе производных акридонуксусной
кислоты**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
доцент Кудрявцева Т.Н.

Москва - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Получение гидразидов акридонкарбоновых кислот	8
1.2 Синтез арилиденгидразидов акридонкарбоновых кислот	10
1.3 Синтез 2,5-замещенных-1,3,4-оксадиазолов	11
1.4 Синтез 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов	17
1.4.1 Синтез ацилпроизводных 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов	21
1.5 Синтез 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов	23
1.5.1 Получение алкилпроизводных 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тиолов	25
1.6 Оценка биологической активности	26
1.6.1 Биологическая активность производных акридонов и акридинов	26
1.6.2 Биологическая активность производных 1,3,4-оксадиазолов	29
1.6.3 Биологическая активность производных 1,3,4-тиадиазолов	31
1.6.4 Биологическая активность производных 1,2,4-триазолов	32
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	35
2.1 Получение гидразидов акридонуксусных кислот	37
2.2 Синтез арилиденгидразидов акридонуксусных кислот	39
2.3 Синтез N ⁷ -(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразидов	43
2.4 Синтез N ¹ -ацил-N ⁴ -арил-(тио)семикарбазидов акридонуксусной кислоты	45
2.5 Синтез 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов	52
2.5.1 Синтез N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов	58
2.6 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	61

2.6.1 Синтез N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4- тиадиазол-2-аминов	63
2.6.2 Изучение взаимодействия 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)- 1,3,4-тиадиазол-2-амина с различными ацилирующими реагентами	64
2.7 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона	67
2.7.1 Синтез 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол- 3-тионов	69
2.7.2 Алкилирование 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4- триазол-3-тионов монохлоруксусной кислотой	71
2.8 Исследование биологической активности синтезированных соединений	72
2.8.1 Испытания на противомикробную активность	74
2.8.2 Испытания на фунгицидную активность	79
2.8.3 Испытания на противотуберкулезную активность	81
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	83
ВЫВОДЫ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120
ПРИЛОЖЕНИЯ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Синтез, изучение химических, физических и биологических свойств, а также установление практической ценности новых производных акридона (9-акридон, 9-гидроксиакридин) относится к перспективным и интенсивно развиваемым областям химии гетероциклических соединений. Представители ряда производных акридона и акридина применяются в качестве противоопухолевых, противовирусных, антибактериальных, противомаларийных, противогрибковых и противовоспалительных средств. Следует особо выделить акридонуксусную кислоту (10-карбоксиметил-9-акридон) и, применяемую на ее основе соль *меглумина акридонацетат* («Циклоферон[®]»), обладающую противовирусным, интерферониндуцирующим, противовоспалительным действием при отсутствии побочных эффектов.

С другой стороны, многие производные пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений: 1,3,4-оксадиазолов, 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов проявляют высокую биологическую активность: антибактериальную, фунгицидную, противовоспалительную, обезболивающую, гипогликемическую, противомаларийную, противотуберкулезную и многие другие.

Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, проблема изыскания новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной. Это обусловлено снижением эффективности лекарственных препаратов из-за появления резистентных форм микроорганизмов, наличием побочного действия, а также ограниченным сроком годности лекарственных форм.

Объединение в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов - акридонового и азольного, связанных метиленовым мостиком, может привести к получению соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности.

В литературе имеется мало информации о синтезе соединений в рядах производных 10-метилакридонов, содержащих пятичленные азотсодержащие гетероциклические фрагменты, в то же время имеется достаточное количество примеров, демонстрирующих синтетический и биологический потенциал для соединений подобного рода.

В связи с вышеизложенным, можно утверждать, что поиск методов синтеза новых 10-азолилметилакридонов, обладающих высокой биологической активностью при минимальных побочных эффектах, является **актуальной** задачей.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза, изучение физико-химических и биологических свойств новых 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола.

Научная новизна. Разработаны эффективные методы синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов и N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов).

Синтезированы ряды ранее неописанных: 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Разработаны оптимальные условия ацилирования 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин при варьировании растворителя и температуры: получен ряд новых N-(5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов.

Впервые с помощью ЯМР ¹H и ¹H-¹H COSY спектроскопии установлено, что синтезированные арилиденгидразиды акридонуксусной кислоты в растворах ДМСО-d₆ находятся в виде смеси *EE'* и *EZ'* конформеров, с преобладанием *EZ'*-конформера.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза новых 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов на основе производных акридонуксусной кислоты: гидразида, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов.

В результате проведения противомикробных испытаний установлено, что некоторые синтезированные соединения превосходят по противомикробной активности эталон - *этакридина лактат*, а проведенные испытания на противотуберкулезную активность позволили выявить соединение близкое по активности к эталону - *рифампицину* в отношении к штамму дремлющих клеток *M. tuberculosis* SS18b.

Апробация работы. Отдельные результаты работы доложены и одобрены на XXIII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2013), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), VIII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2014» (г. Санкт-Петербург). Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования науки (научный проект № 1399 в рамках государственного задания № 2014/349).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 7 печатных работах, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в сборнике научных трудов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 145 наименований, содержит 45 таблиц, 19 схем, 4 рисунка и 4 приложения.

Благодарности. Выражаю глубокую благодарность своему первому научному руководителю, ныне покойному, профессору, доктору химических наук, Заслуженному деятелю науки РФ Марковичу Юрию Дмитриеву. Сердечную благодарность выражаю научному руководителю Кудрявцевой Татьяне Николаевне за помощь во время работы над диссертацией. Хочется особо поблагодарить заведующего кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева Попкова Сергея Владимировича за конструктивные замечания и профессиональные советы при обсуждении ключевых вопросов по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В литературном обзоре рассмотрены различные методы получения функциональных производных акридонкарбоновых кислот и гетероциклических соединений на их основе. В некоторых случаях для сравнения приведены данные по условиям синтеза на примере гетероароматических карбоновых кислот. Представлены сведения о биологической активности производных акридонкарбоновых кислот и пятичленных азотсодержащих гетероциклах.

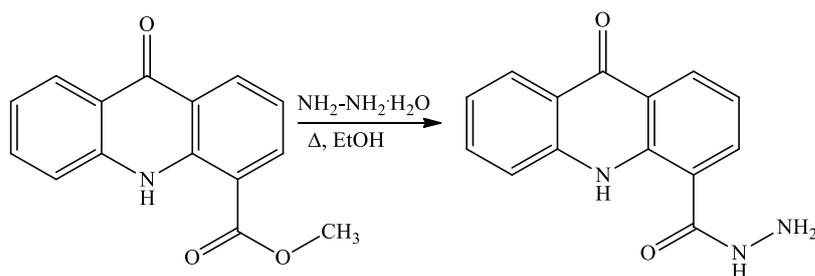
1.1 Получение гидразидов акридонкарбоновых кислот

Одной из наиболее широко используемых функциональных групп для построения гетероциклических систем является $-C(O)NHNH_2$ – группа, так как в своей структуре содержит два различных по своей природе нуклеофильных центра.

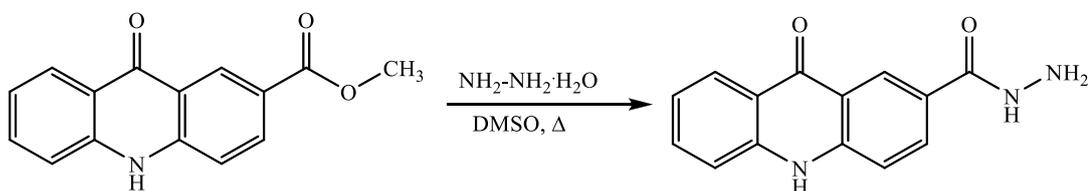
Введение гидразидной группы в структуру соединения в значительной степени изменяет биологические свойства. Поэтому на основе гидразидов и их функциональных производных был синтезирован целый ряд лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезными, антибактериальными и другими свойствами [1-7].

Одним из основных способов получения гидразидов является взаимодействие сложных эфиров карбоновых кислот с гидразингидратом [2, 8].

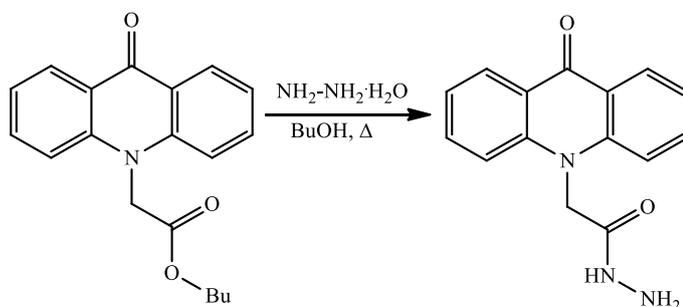
Так, кипячением метилового эфира 4-карбоксиакридона, в течение 4 ч, с 98%-ным гидразингидратом, в этаноле, был получен гидразид 4-карбоксиакридона, выход составил 80% [8]:



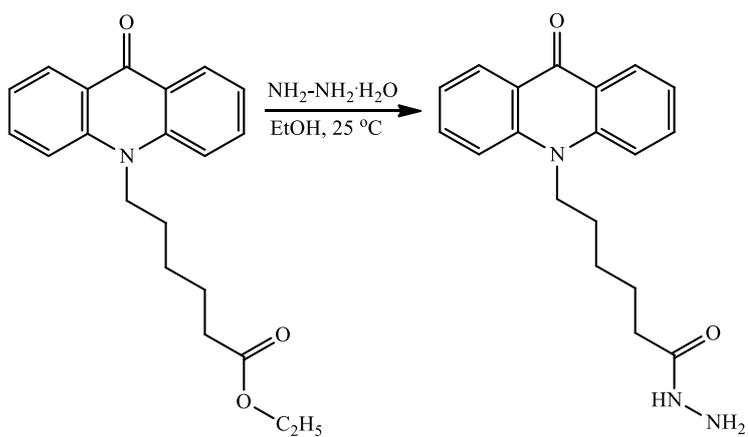
Кипячением смеси, метилового эфира 2-карбоксихидрохина и 98% гидразингидрата в течение 24 ч в диметилсульфоксиде (ДМСО), был выделен гидразид 2-карбоксихидрохина с выходом 64 % [9]:



Нашей группой описан способ получения гидразида акридонуксусной кислоты: кипячением бутилового эфира АУК с избытком 80%-ого гидразингидрата в н-бутаноле, в течение 4 ч, выход продукта составил 84% [10]:



Авторы работы [11] получали с выходом 83% 6-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)гексангидразид: гидразинолизом этилового эфира акридонгексановой кислоты при комнатной температуре, в течение 3 ч:

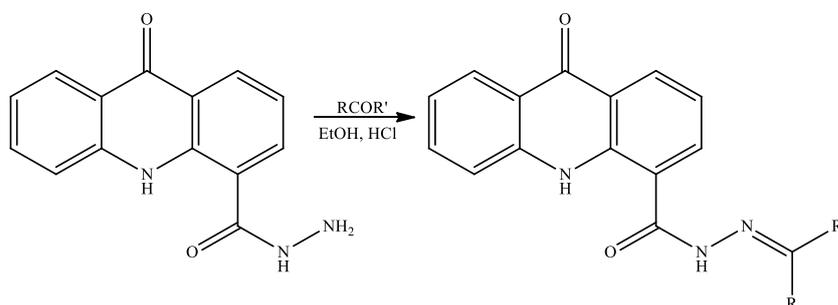


Таким образом, гидразиды акридонкарбоновых кислот могут быть легко синтезированы из доступных реагентов, что позволяет использовать их в качестве исходных соединений для дальнейшего синтеза гетероциклов.

1.2 Синтез арилиденгидразидов акридонкарбоновых кислот

Основным способом получения арилиденгидразидов является конденсация гидразидов карбоновых кислот с альдегидами или кетонами [1, 2].

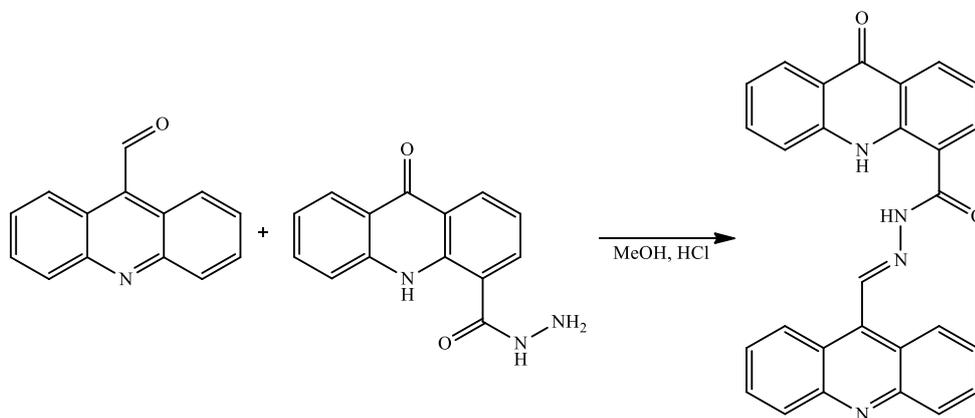
В работе [12] описан способ получения некоторых арилиденгидразидов 4-акридонкарбоновой кислоты при взаимодействии гидразида 4-акридонкарбоновой кислоты с альдегидами и кетонами в метаноле в присутствии соляной кислоты:



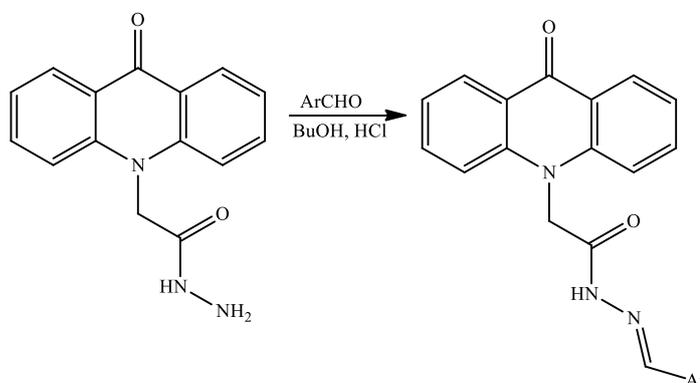
R=C₆H₅, R'=H, (85%); R=2-Cl-C₆H₄, R'=H, (80%); R=4-OCH₃-C₆H₄, R'=H, (90%); R=4-Br-C₆H₄, R'=H, (90%); R=2,6-(Cl)₂-C₆H₃, R'=H, (80%); R=2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₃, R'=H, (80%); R=CH₃, R'=H, (45%); R=C-(CH₃)₃, R'=H, (48%); R=C₆H₅, R'=CH₃, (65%); R=CH₃, R'=CH₃, (65%).

Реакция проходит при комнатной температуре в течение 1 ч для альдегидов и 24 ч для кетонов.

Конденсацией 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбогидразида с акридин-9-карбальдегидом в метаноле в присутствии соляной кислоты в течение 3,5 ч при комнатной температуре, с выходом 28%, был получен N'-(акридин-9-илметил)-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбогидразид [13]:



В нашей группе арилиденгидразиды акридонуксусной кислоты получали конденсацией гидразида АУК с ароматическими альдегидами. Реакцию проводили в н-бутаноле, при комнатной температуре, в присутствии соляной кислоты, в течение 2 ч [10]:

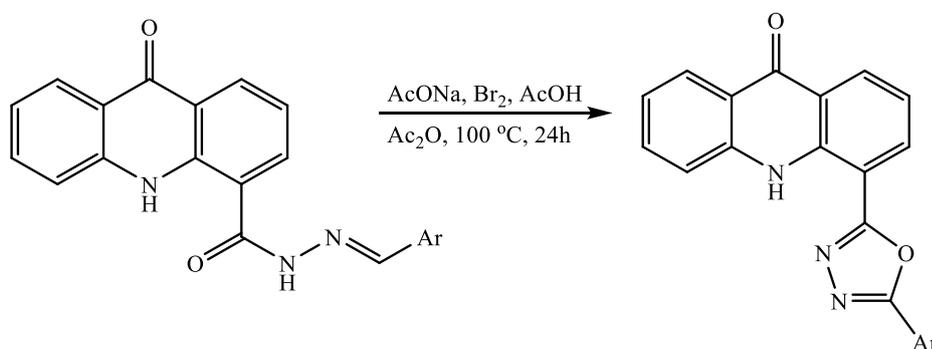


Ar=4-NO₂-C₆H₄, (77%); Ar=2-NO₂-C₆H₄, (79%); Ar=4-Cl-C₆H₄, (78%); Ar=4-Br-C₆H₄, (76%); Ar=4-(CH₃)₂N-C₆H₄, (69%); Ar=4-(C₂H₅)₂N-C₆H₄, (86%); Ar=4-(CH₃)₂CH-C₆H₄, (89%); Ar=3,4-(OH)₂-C₆H₃, (81%).

1.3 Синтез 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов

Одним из распространенных способов получения 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов является реакция окислительной циклизации арилиденгидразидов под действием окислителей: Br₂, HgO, KMnO₄, CAN (церий аммоний нитрат), хлорамин-Т и др. [3-5].

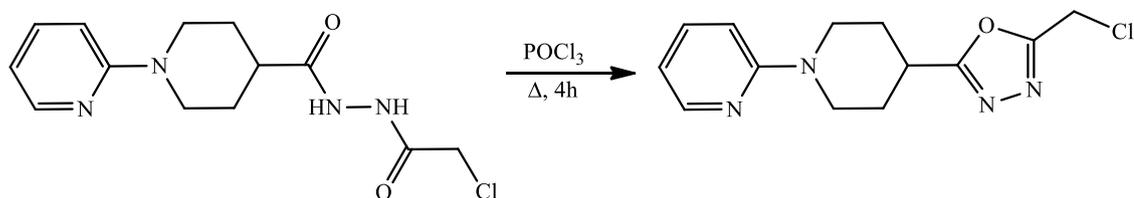
При обработке N'-арилилиден-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбогидразидов бромом, в присутствии ацетата натрия, в уксусной кислоте, были синтезированы 4-(5-замещенные-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акридоны [8]:



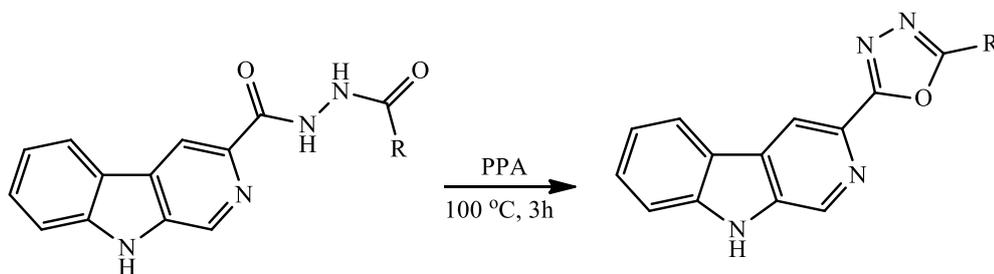
Ar=C₆H₅, (65%); Ar=4-Br-C₆H₄, (37%); Ar=2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂, (72%); Ar=3-NO₂-C₆H₄, (68%).

Еще одним способом синтеза 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов является реакция циклодегидратации N,N' -диацилгидразидов с использованием в качестве дегидратирующих агентов $POCl_3$, H_2SO_4 , полифосфорной кислоты (ПФК/PPA), трифторуксусной кислоты, PCl_5 , P_2O_5 , $SOCl_2$, пропилфосфорного ангидрида (T_3P). В некоторых случаях используют более мягкие реагенты, такие как производные карбодиимида, $TsCl$ /пиридин, хлористый триметилсилил и другие [1, 3-5].

При кипячении N,N' -диацилгидразида в оксохлориде фосфора был выделен 2-(хлорметил)-5-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол, с выходом 80% [14]:



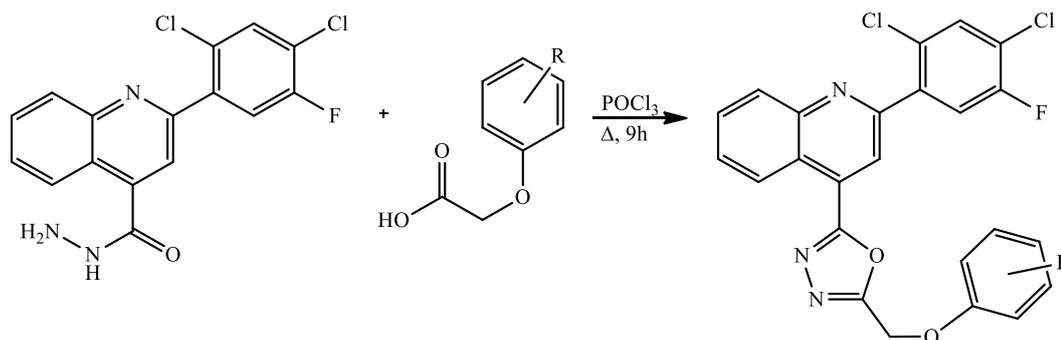
В другой работе [15] 1,3,4-оксадиазолы получали циклизацией замещенных N,N' -диацилгидразидов β -карболина в среде ПФК, нагретой до 100-110°C, в течение 3 ч:



$R=CH_3$, (58%); $R=C_6H_5$, (64%).

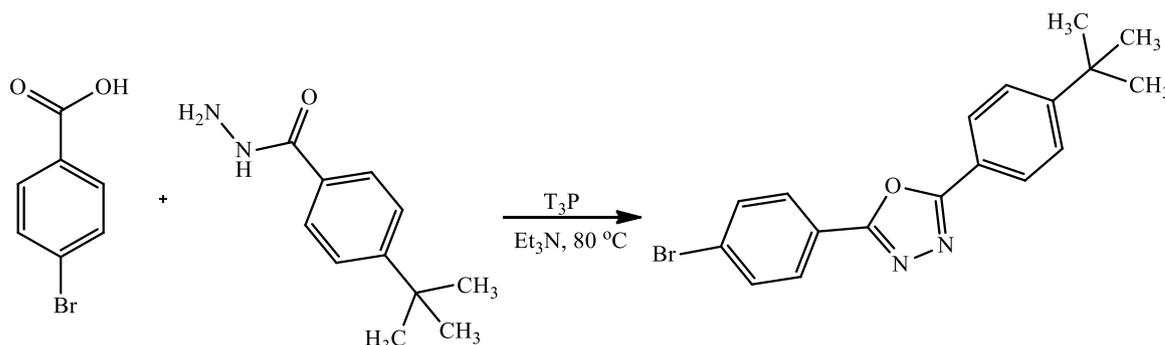
2,5-Дизамещенные-1,3,4-оксадиазолы также получают взаимодействием между карбоновыми кислотами и гидразидами в среде дегидратирующих агентов ($POCl_3$, ПФК, PCl_5 , P_2O_5 , $SOCl_2$, H_2SO_4 , трифторуксусной кислоты) [1, 3-5].

Так, в статье [16] описан способ получения 4-([5-(1-метилоксиарил)]-1,3,4-оксадиазолил-2)хинолинов: из гидразида 2-(2,4-дихлор-5-фторфенил)-4-хинолин карбоновой кислоты и арилоксиуксусной кислоты:

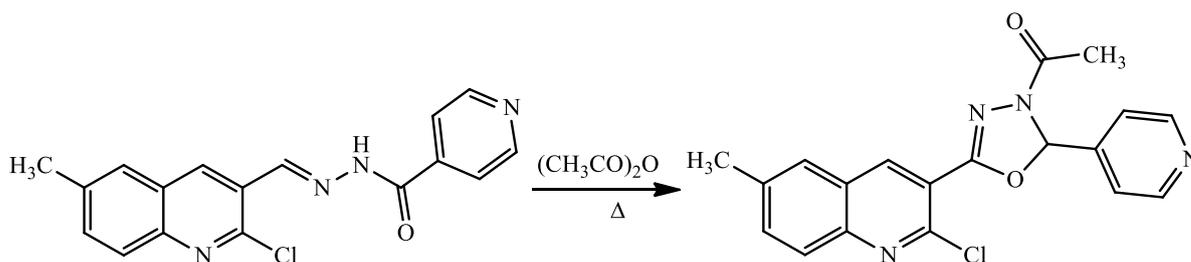


R=4-CH₃, (75%); R=2-CH₃, (68%); R=4-Cl, (72%); R=2-Cl, (77%); R=4-Cl-2-CH₃, (80%); R=4-Cl-3-CH₃, (85%); R=2,4-(Cl)₂, (80%).

В статье [17] сообщается о способе синтеза 2-(4-бромфенил)-5-(4-(tert-бутил)фенил)-1,3,4-оксадиазола с выходом 94%, основанном на взаимодействии пара-бромбензойной кислоты и соответствующего гидразида с использованием трипропилового фосфорного ангидрида (Т₃Р), выступающего в качестве водоотнимающего агента:

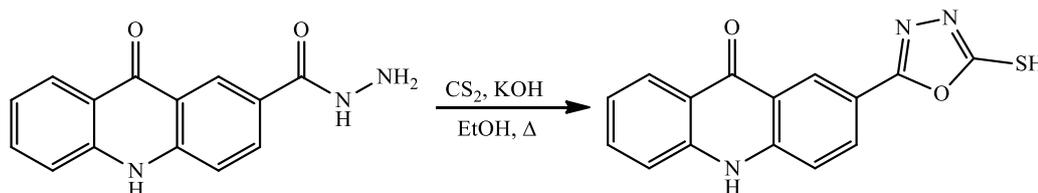


Использование уксусного ангидрида позволяет проводить внутримолекулярную циклизацию гидразонов карбоновых кислот в соответствующие гетероциклы. В работе [18] авторы сообщают о синтезе 1-(5-(2-хлор-6-метилхинолин-3-ил)-2-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)этанона, путем кипячения, в течение 5 ч, исходного гидразона в избытке уксусного ангидрида, выход составил 70%:



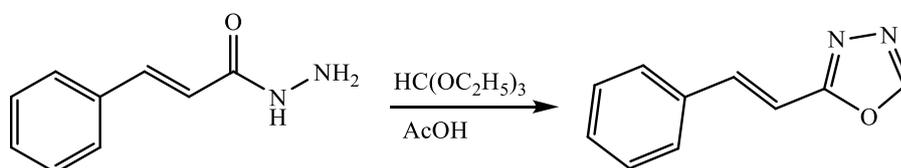
Также, хорошо известен способ синтеза 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, в котором гидразиды карбоновых кислот циклизуются под действием сероуглерода [3, 9].

Кипячением 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-карбогидразида и сероуглерода с щелочью в этаноле, в течение 24 ч, был получен 2-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акридин-9(10H)-он с выходом 87% [9]:

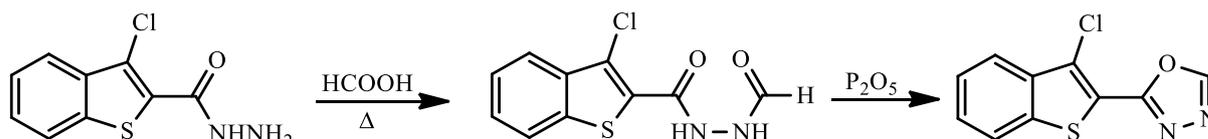


В случаях, когда необходимо получить 1,3,4-оксадиазолы без заместителя в пятом положении, можно использовать метод, основанный на взаимодействии гидразидов с ортомуравьиными эфирами [1, 19].

В работе [19] исследован эффективный метод получения 5-незамещенных-2-стирил-1,3,4-оксадиазолов из гидразида циннамовой кислоты и ортомуравьиного эфира:

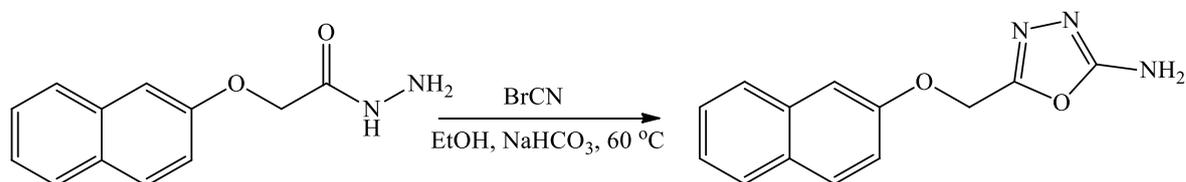


Незамещенные оксадиазолы также можно получать в две стадии. Так, кипячением 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбогидразида в избытке муравьиной кислоты был получен 3-хлор-2-(N-формилгидразид)бензо[b]тиофен, который в последующем циклизовали в смеси P₂O₅ с ксилолом. Выход 2-(3-хлор-1-бензотиофен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола составил 53% [20]:

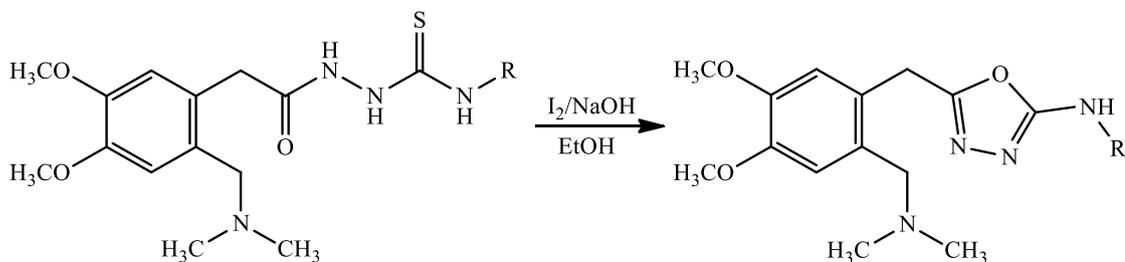


Большое препаративное значение имеют способы синтеза 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов.

Авторы работы [21] описывают способ получения 2-амино-5-(2-нафтилоксиметил)-1,3,4-оксадиазола с выходом 62%: взаимодействием исходного гидразида с бромцианом в этаноле, нагретом до 60 °С в течение 2 ч:

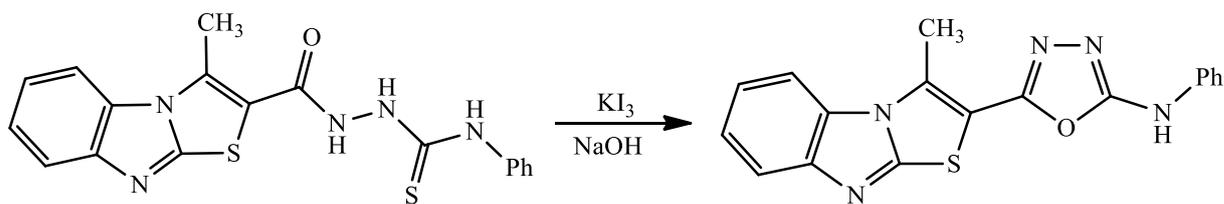


Одним из способов получения 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов является реакция циклизации ацилтиосемикарбазидов, в присутствии йода и гидроксида натрия, в среде этанола [22]:

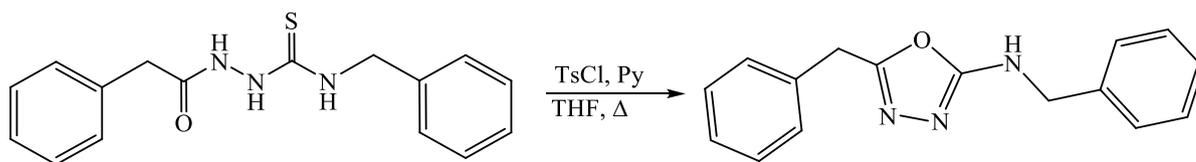


R=CH₃, (60%); R=CH₂CH₃, (81%); R=CH₂CH₂CH₃, (78%); R=CH₂CH₂CH₂CH₃, (75%); R=C(CH₃)₃, (95%).

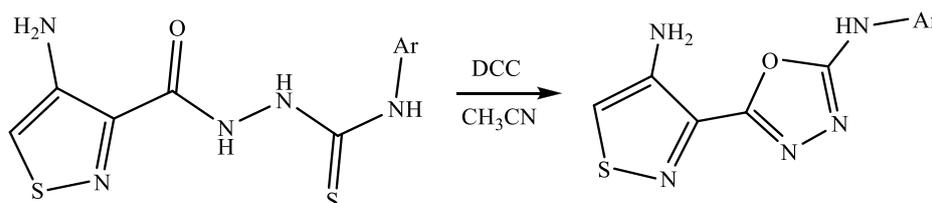
2-(3-Метилтиазоло[3,2-a]бензимидазол-2-ил)-5-фениламино-1,3,4-оксадиазол получали окислением трийодидом калия, соответствующего тиосемикарбазида, в растворе гидроксида натрия (выход 78%) [23]:



Оригинальный способ получения оксадиазоламинов предложен авторами статьи [24]: они предлагают использовать в качестве циклизующего агента тозилхлорид. Такой метод позволил синтезировать 5-бензил-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин с выходом 84%, кипячением N-бензил-2-(2-фенилацетил)гидразинкарботиоамида с тозилхлоридом, в присутствии пиридина, в тетрагидрофуране:



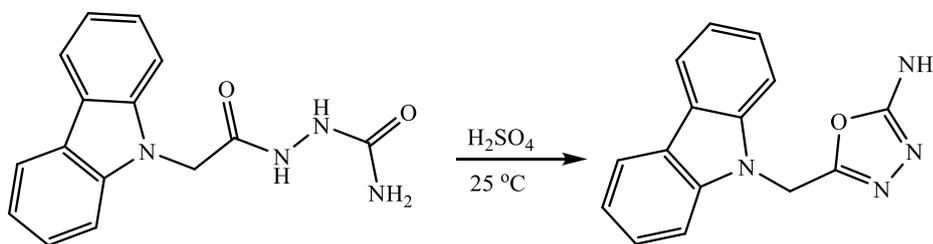
В работе [25] описан способ получения 1,3,4-оксадиазоламинов, основанный на взаимодействии ацилтиосемикарбазидов и N,N-дициклогексилкарбодиимида (DCC), реакция проходит в среде безводного ацетонитрила в течение 3 ч:



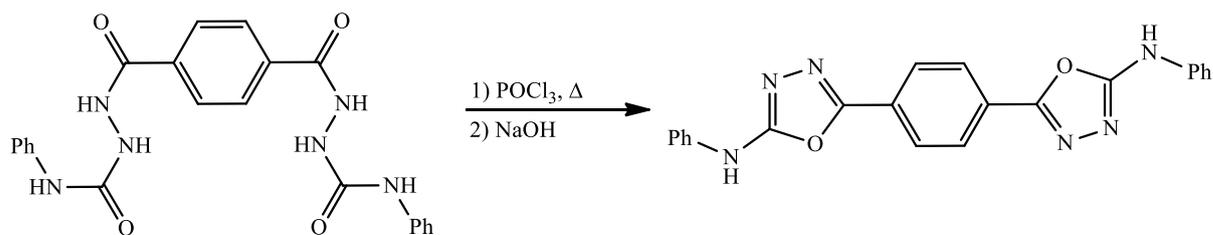
Ar=3,4-(OCH₂O)-C₆H₄, (80%); Ar=3,4-(OCH₂CH₂O)-C₆H₄, (69%); Ar=4-Cl-C₆H₄, (56%).

Другим методом получения 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов является реакция, основанная на внутримолекулярной циклодегидратации соответствующих N¹-ацил-N⁴-замещенных семикарбазидов, в среде различных водоотнимающих реагентов: серной кислоты, оксохлорида фосфора, полифосфорной кислоты и др. [1, 3, 26].

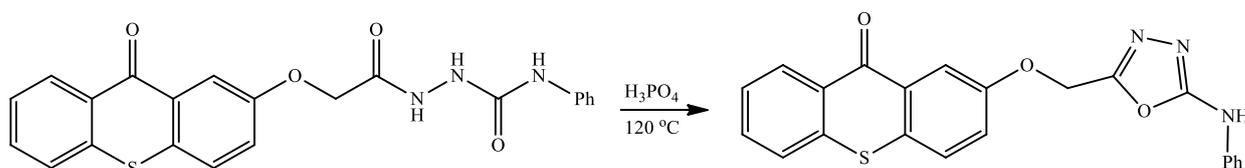
Так, авторы статьи [27] сообщают о синтезе 2-амино-5-(N-карбазилметил)-1,3,4-оксадиазола с выходом 82%, циклизацией соответствующего (N-ацетил-карбазил)-семикарбазид, с использованием концентрированной серной кислоты, при комнатной температуре:



Кипячением 2,2'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис(N-фенилгидразин-карбоксоамид) в POCl₃, с последующей обработкой щелочью, был получен 5,5'-(1,4-фенилен)бис(N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин), с выходом 73% [28]:



Использование фосфорной кислоты нагретой до температуры 120 °С позволило получить из 2-(2-(9-оксо-9Н-тиооксантен-2-илокси)ацетил)-N-фенилгидразинкарбоксоамида соответствующий 1,3,4-оксадиазоламин с выходом 37% [29]:

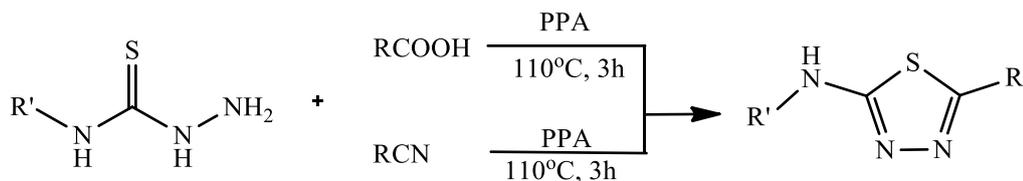


1.4 Синтез 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

В литературе достаточно подробно описаны различные методы синтеза производных 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов. Одним из доступных способов синтеза 1,3,4-тиадиазол-2-аминов является реакция циклизации между тиосемикарбазидом и карбоновой кислотой, в присутствии серной кислоты, оксохлорида фосфора, полифосфорной кислоты и др. [30, 31].

Хорошо зарекомендовавшим себя циклизующим агентом является полифосфорная кислота, благодаря своей хорошей растворяющей способности, а содержащиеся в ней ангидридные фрагменты связывают молекулы воды, выделяющиеся в результате реакции циклизации. ПФК в отличие от серной кислоты не является окислителем, не вступает в реакции ароматического замещения и почти не склонна к инициированию перегруппировок [32].

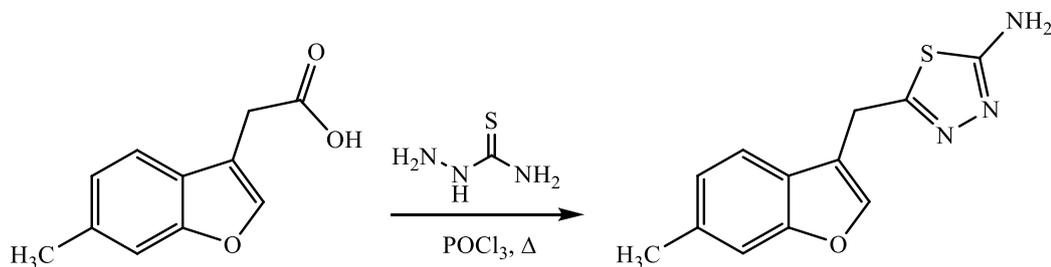
Авторы работы [30] предложили интересный метод синтеза 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, который основан на взаимодействии тиосемикарбазида с карбоновыми кислотами или их нитрилами в среде полифосфорной кислоты:



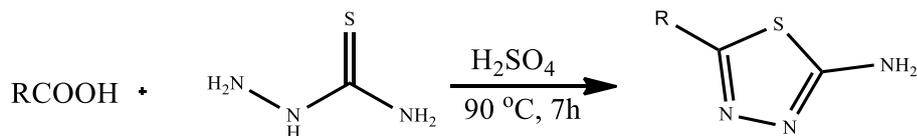
$R'=H$, $R=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, (89%); $R'=C_6H_5$, $R=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, (95%); $R'=H$, $R=4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2$, (78%); $R'=C_6H_5$, $R=4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2$, (84%); $R'=H$, $R=4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{CH}_2$, (88%); $R'=C_6H_5$, $R=4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{CH}_2$, (89%); $R'=H$, $R=4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2$, (76%); $R'=C_6H_5$, $R=4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{SCH}_2$, (86%); $R'=H$, $R=C_6H_5\text{CH}_2$, (87%).

Для этого к полифосфорной кислоте, нагретой до 50 °С, добавляли тиосемикарбазид, затем вносили карбоновую кислоту и доводили температуру смеси до 110 °С, выдерживая в течение 3 ч. Выход для карбоновых кислот составил около 40%, а для нитрилов вышеуказанных кислот выход увеличился до 76-95%.

Кипячением эквимольных количеств тиосемикарбазида и 2-(6-метилбензофуран-3-ил)уксусной кислоты в POCl_3 в течение 30 минут был получен соответствующий 5-((6-метилбензофуран-3-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с выходом 65% [33]:

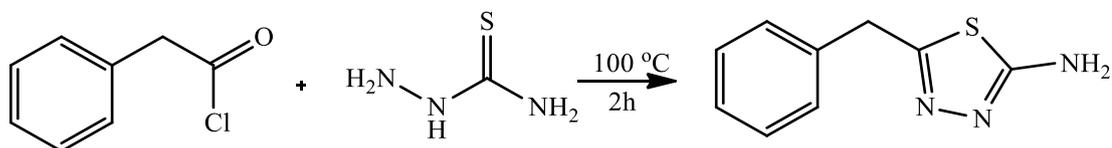


Также, довольно часто в литературе описывают методы, в которых использовали концентрированную серную кислоту для получения 1,3,4-тиадиазоламинов. В статье [34] предложен общий способ получения 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов с использованием концентрированной серной кислоты, нагретой до 90 °С:



$R=nC_3H_7$, (80%); $R=nC_4H_9$, (35%); $R=nC_5H_{11}$, (52%).

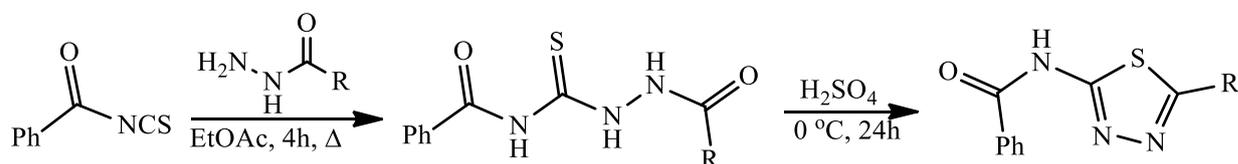
Авторы патента [35] описывают способ синтеза 5-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-амин с помощью взаимодействия избытка 2-фенилацетилхлорида и тиосемикарбазида. Реакция проходит при температуре 100 °С в течение 2 ч:



После обработки реакционной массы 20% раствором гидроксида натрия, выход целевого продукта составил 49%.

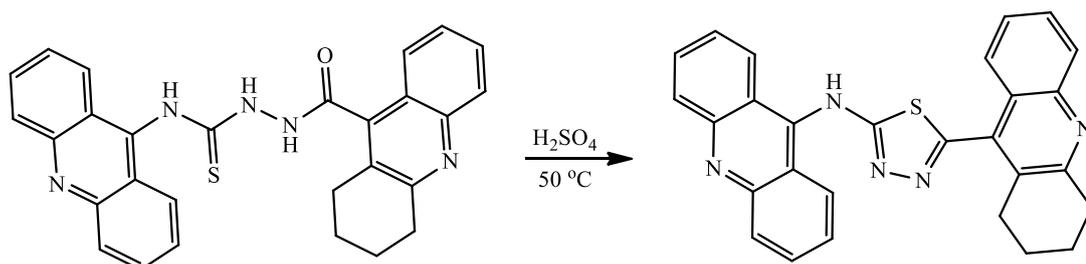
Достаточно распространенный способ синтеза N-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов основан на взаимодействии гидразидов карбоновых кислот с различными изотиоцианатами, с последующей циклоконденсацией полученных N¹-ацил-N⁴-замещенных тиосемикарбазидов под действием кислотных водоотнимающих агентов (ПФК, H₂SO₄, POCl₃ и др.).

Так, авторы работы [36] синтезировали ряд N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоамидов по следующей схеме:

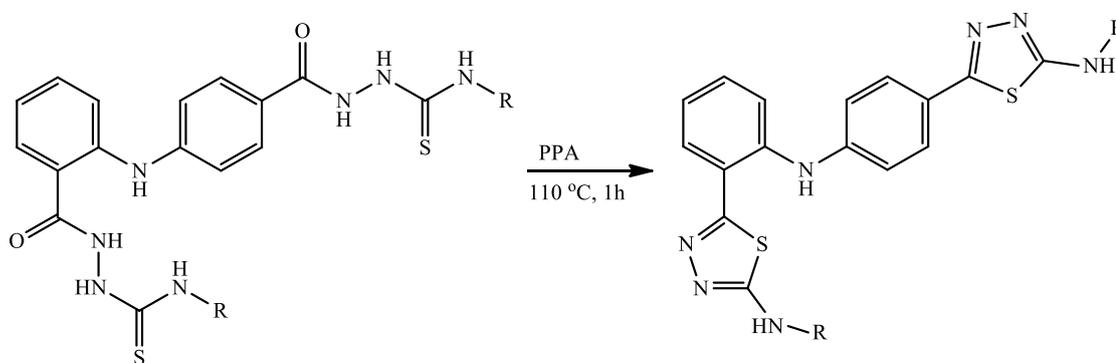


R=CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇, (78%); R=CH₃(CH₂)₅CH(OH)CH₂CH=CH(CH₂)₇, (79%);
R=CH₂=CH(CH₂)₈, (82%); R=CH₃(CH₂)₄CH=CH(CH₂)₂CH(OH)(CH₂)₇, (73%).

Циклодегидратацией 4-(акридин-9-ил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-илкарбонил)тиосемикарбазида в концентрированной серной кислоте, нагретой до 50 °С, был получен соответствующий 1,3,4-тиадиазоламин акридинового ряда, с выходом 58% [37]:

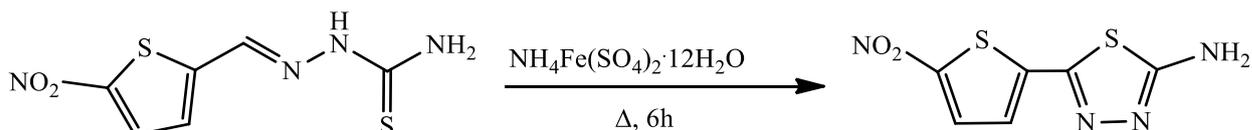


В работе [38] описан способ получения замещенных 1,3,4-тиадиазоламинов с выходами 65-81%: для этого исходные тиосемикарбазиды выдерживали в полифосфорной кислоте, нагретой до 110 °С в течение 1 ч:

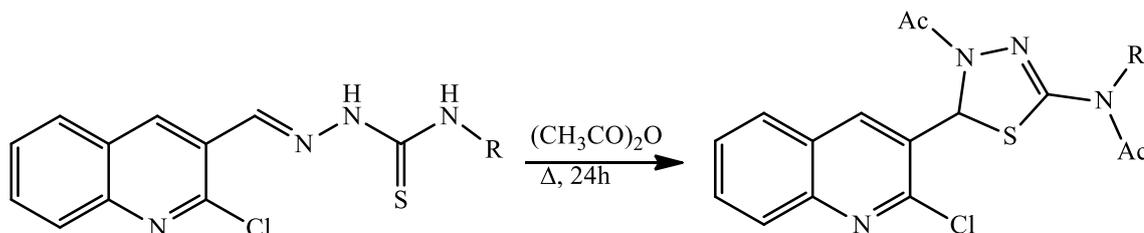


R=C₂H₅; R=C₆H₅; R=C₃H₅.

Также, 1,3,4-тиадиазоламины получают путем окислительной циклоконденсации тиосемикарбазонов. В работе [39] был продемонстрирован способ получения 5-(5-нитротиофен-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина из соответствующего тиосемикарбазона, под действием водного раствора NH₄Fe(SO₄)₂·12H₂O. Реакционную смесь кипятили в течение 6 ч, после охлаждения и фильтрации получали целевой продукт, с выходом 90%:



В работе [40] описан способ получения различных 1,3,4-тиадиазолилхинолинов путем кипячения соответствующих тиосемикарбазонов в уксусном ангидриде в течение 24 ч:

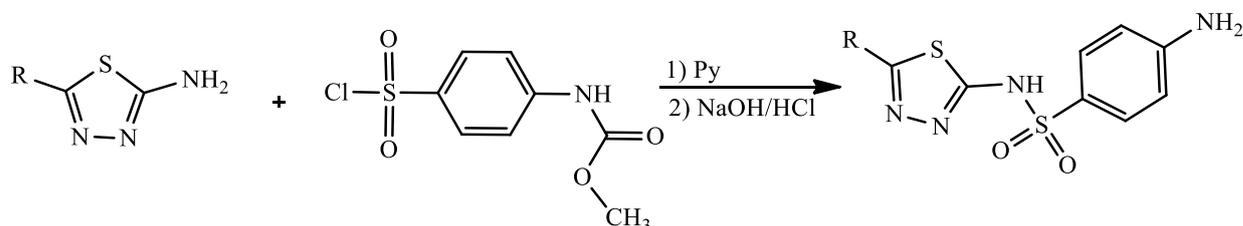


R=H, (61%); R=C₅H₉, (66%); R=C₆H₁₁, (53%); R=C₈H₁₅, (69%); R=4-CH₃-C₆H₄, (69%); R=2-CH₃-C₆H₄, (64%); R=2,6-(F)₂-C₆H₃, (71%); R=4-NO₂-C₆H₄, (65%).

1.4.1 Синтез ацилпроизводных 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

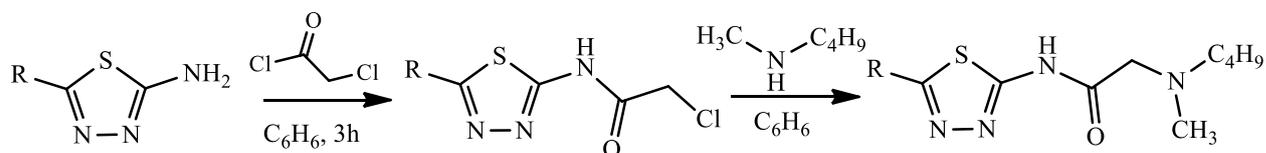
В литературе описано большое количество функциональных производных 1,3,4-тиадиазоламинов, обладающих разнообразной биологической активностью. Введение дополнительных функциональных (ацильных, сульфамидных, уреидных, тиоуреидных и др.) групп позволяет получать соединения с широким спектром биологической активности [31, 41-43].

В медицинской практике хорошо зарекомендовали себя сульфаниламидные производные 1,3,4-тиадиазоламинов: сульфаэтидол и сульфаметизол. Синтез соединений такого рода осуществляют при взаимодействии 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов с N-ацетилсульфонилхлоридами в безводном пиридине с последующим щелочным гидролизом полученных полупродуктов и выделяют 2-сульфаниламидо-5-замещенные-1,3,4-тиадиазолы [44]:



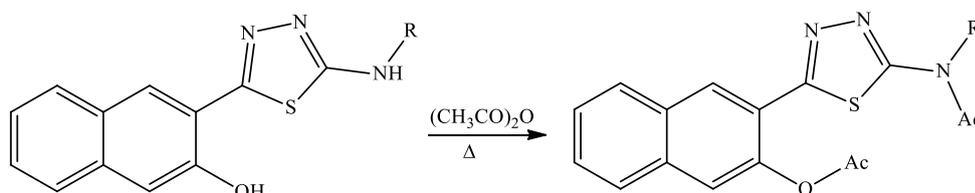
R=CH₃, (72%); R=C₂H₅, (69%).

В статье [45] описан способ получения 2-хлор-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида кипячением соответствующего 5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-амина с хлорацетил хлоридом в бензоле, в течение 3 ч. Последующее кипячение 2-хлор-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида со вторичными аминами в бензоле в течение 3 ч, позволило получить 2-(бутил(метил)амино)-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетоамиды:



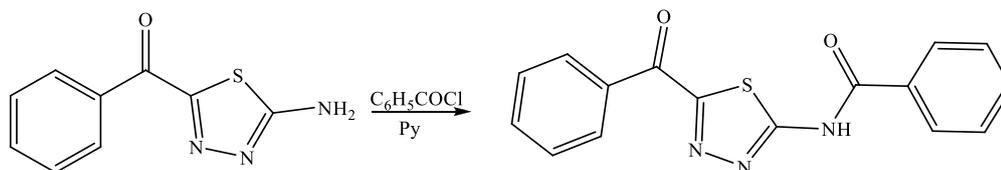
R=CH₃, (72%); R=C₂H₅, (70%).

Ацилирование аминогруппы 1,3,4-тиадиазоламина хорошо проходит под действием уксусного ангидрида: так в работе [46] получали 2-(N-алкил/арил-N-ацетиламино)-5-(3-ацетилокси-2-нафтил)-1,3,4-тиадиазол, кипячением соответствующего 2-(алкил/ариламино)-5-(3-гидрокси-2-нафтил)-1,3,4-тиадиазол в уксусном ангидриде в течение 90 минут:

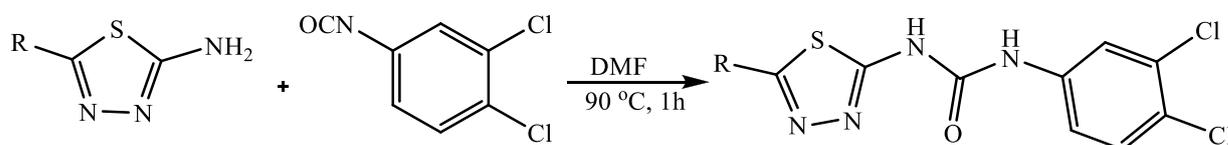


R=C₂H₅, (50%); R=CH₂-C₂H₅, (55%); R=C₆H₅, (70%); R=4-Br-C₆H₄, (59%); R=4-F-C₆H₄, (36%); R=3-F-C₆H₄, (86%); R=4-Cl-C₆H₄, (55%); R=4-OCH₃-C₆H₄, (88%); R=4-CH₃-C₆H₄, (94%); R=4-CF₃-C₆H₄, (26%).

Ацилированием (5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоила в присутствии пиридина хлорангидридом бензойной кислоты был получен N-(5-бензоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид, выход составил 70% [47]:

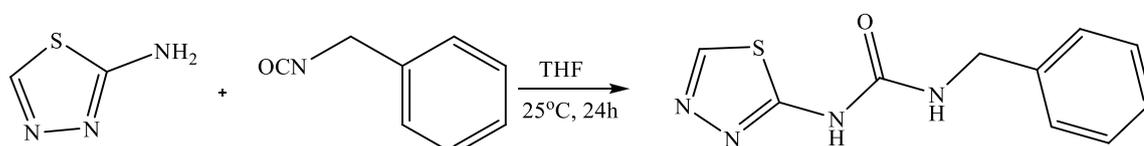


В статье [48] описан способ получения ряда 1-(3,4-дихлорфенил)-3-(5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-ил)мочевин из соответствующих 1,3,4-тиадиазол-2-аминов и арилизоцианатов в ДМФА при 90 °С:



R=4-N-C₅H₄; R=2-N-C₅H₄; R=3-N-C₅H₄; R=C₆H₅; R=4-NH-C₆H₄.

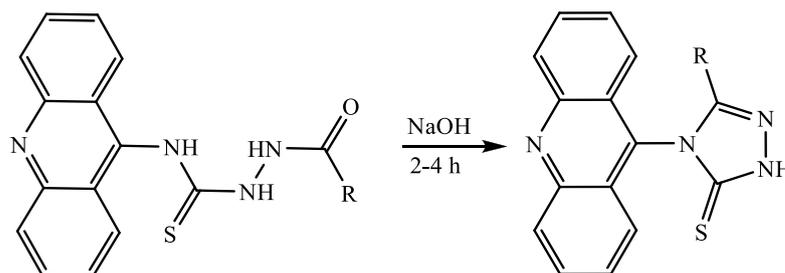
Также, взаимодействием 1,3,4-тиадиазол-2-амина и бензилизоцианата в сухом тетрагидрофуране, в течение 24 ч, при комнатной температуре с выходом 94% был получен N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N'-(фенилметил)мочевина [49]:



1.5 Синтез 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов

Для получения 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов широко применяют метод, основанный на циклизации N¹-ацил-N⁴-замещенных тиосемикарбазидов в щелочных условиях [4, 31].

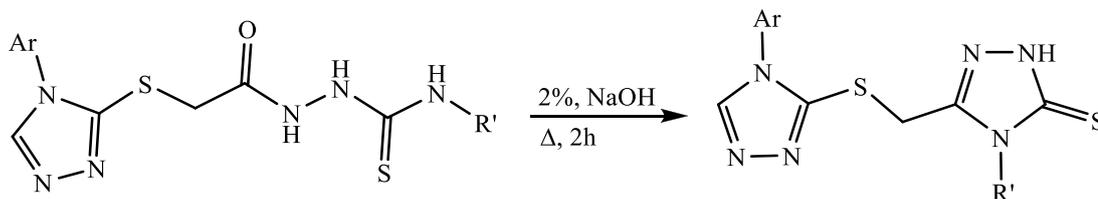
В статье [50] сообщается о способе получения 3-(акридин-9-ил)-4-алкил/арил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тионов: кипячением соответствующих ацилтиосемикарбазидов в 2н растворе NaOH в течение 2-4 ч:



R=CH₃, (64%); R=C₆H₅, (71%).

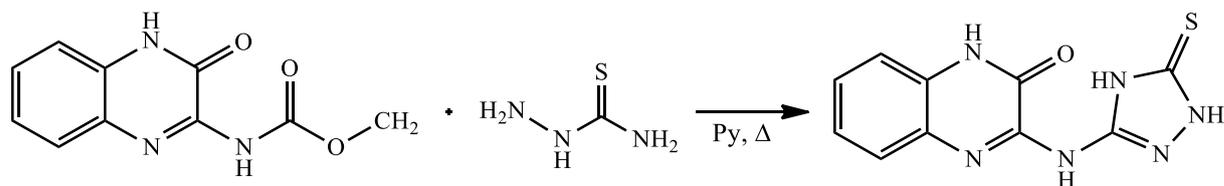
Авторы считают, что полученные соединения находятся в тионной форме, а не тиольной форме, на это указывает отсутствие в ИК спектрах областей поглощения характерные для SH-группы.

Коллектив авторов в работе [51] сообщил о получении 5-({[4-(4-галогенфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}метил)-4-алкил/арил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов кипячением исходных тиосемикарбазидов в 2% растворе NaOH в течение 2 ч:

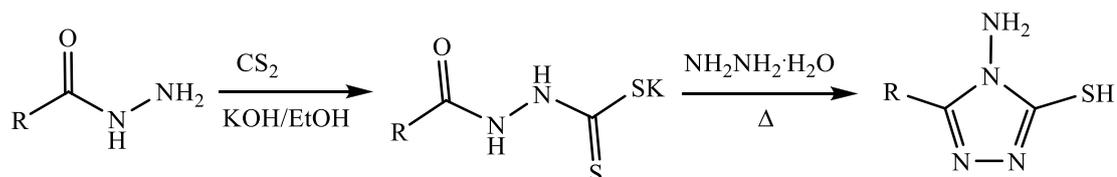


Ar=4-Cl-C₆H₄, R'=C₆H₅, (78%); Ar=4-Cl-C₆H₄, R'=C₆H₅CH₂, (81%); Ar=4-Cl-C₆H₄, R'=4-CH₃C₆H₄, (77%); Ar=4-Br-C₆H₄, R'=C₆H₅, (54%); Ar=4-Br-C₆H₄, R'=C₆H₅CH₂, (74%); Ar=4-Br-C₆H₄, R'=CH=CH-CH₂, (81%); Ar=4-Br-C₆H₄, R'=C₆H₁₁, (70%).

Взаимодействием 3-метоксикарбониламино-хиноксалин-2(1H)-она с тиосемикарбазидом в среде кипящего пиридина был получен 3-(5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-иламино)хиноксалин-2(1H)-он [52]:

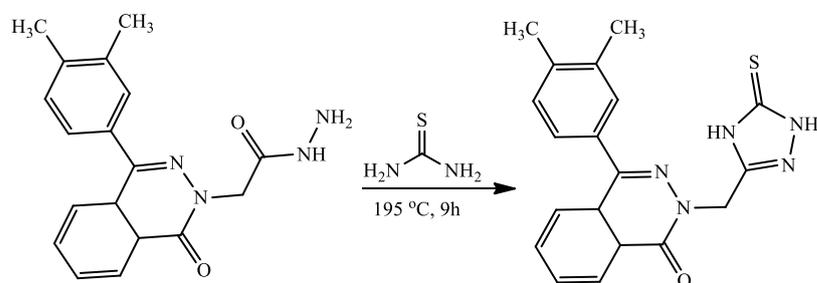


Кипячением гидразида с сероуглеродом в этаноле, в присутствии KOH, с последующим взаимодействием с гидразингидратом были получены 5-замещенные-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолы [53]:

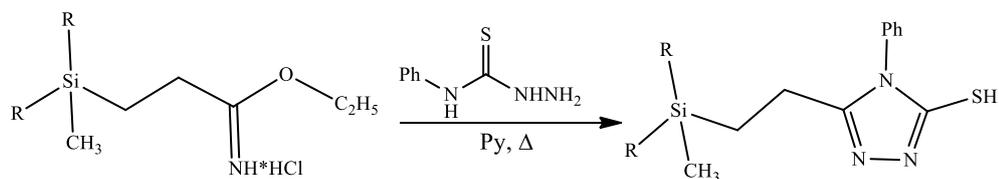


R=C₆H₅, (59%); R=4-Cl-C₆H₄, (55%); R=3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂, (57%).

В работе [54] описан способ получения 2-[(5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-4-(3,4-диметилфенил)-фталазин-1(2Н)-она спеканием [4-(3,4-диметилфенил)-1(2Н)-оксо-фталазин-2-ил]гидразида уксусной кислоты с тиомочевинной в расплаве при температуре 195°С в течение 9 ч, выход составил 51%:



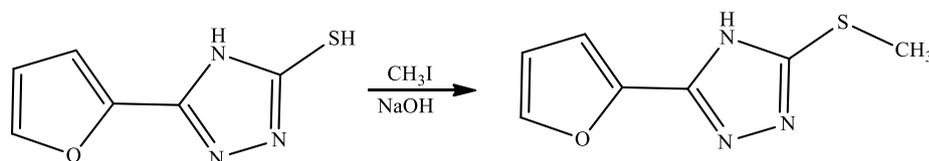
Одним из вариантов синтеза 1,2,4-триазолов является способ, в котором реакции циклоконденсации в щелочных условиях подвергаются гидрохлориды иминоэфиров кислот с тиосемикарбазидами. Так, в работе [55] описан способ получения кремнийорганических меркаптотриазолов по следующей схеме:



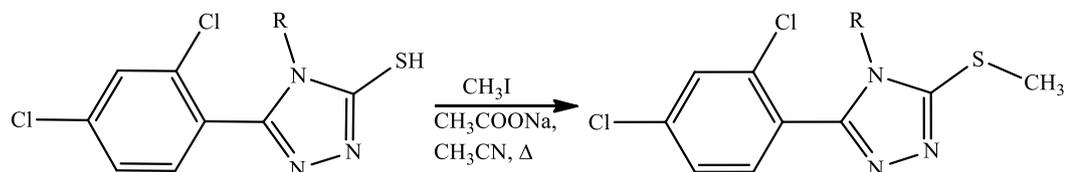
R=CH₃, (63%); R=C₂H₅, (42%).

1.5.1 Получение алкилпроизводных 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тиолов

Авторы статьи [18] сообщают об алкилировании 5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола метилйодидом, в растворе гидроксида натрия, в течение 14 ч:



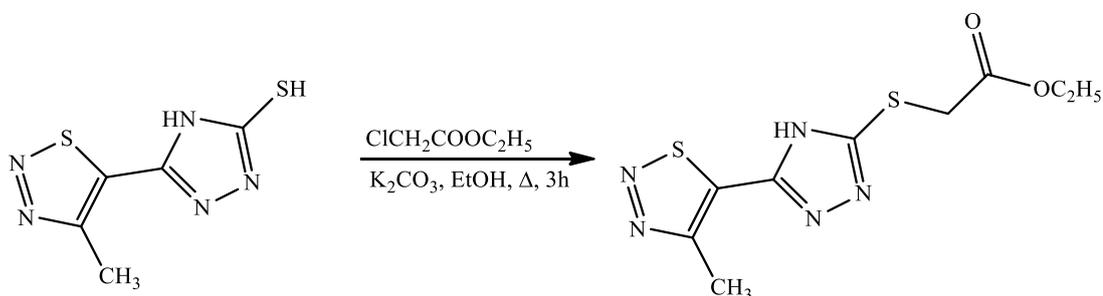
5-(2,4-Дихлорфенил)-4-арил-1,2,4-триазол-3-тиолы подвергаются алкилированию метилйодидом, в присутствии избытка ацетата натрия, в среде кипящего ацетонитрила, в течение 4 ч [56]:



$\text{R}=\text{H}$; $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}=\text{4-Br-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}=\text{4-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}=\text{4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}=\text{4-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$.

В статье отмечено, что соединения, не имеющие заместителей в 4-м положении 1,2,4-триазольного кольца, могут подвергаться алкилированию как по атому серы, так и атому азота.

В работе [57] этиловым эфиром хлоруксусной кислоты алкилировали 3-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-тиол в кипящем этаноле, в присутствии поташа, в течение 3 ч:



1.6 Оценка биологической активности

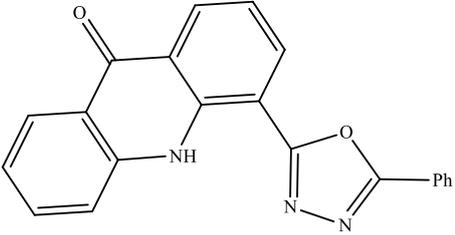
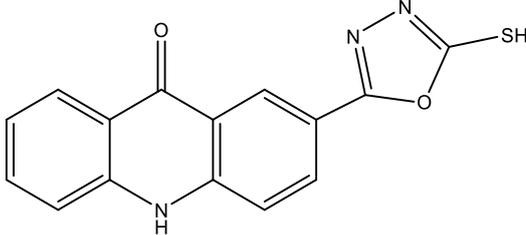
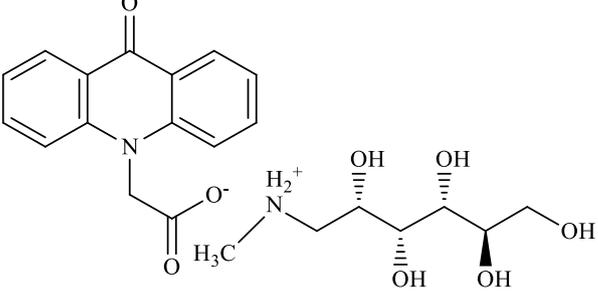
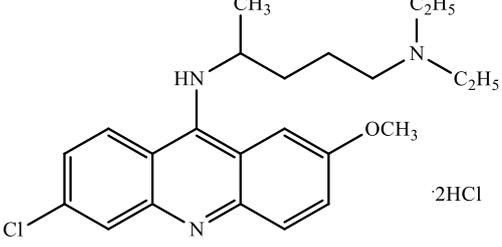
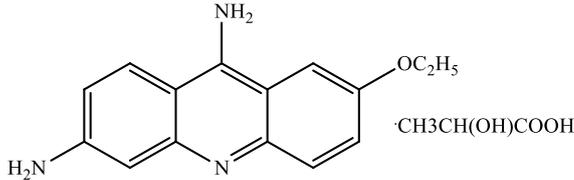
Основная причина интереса к производным акридона и пятичленным гетероциклическим фрагментам – наличие широкого спектра биологической активности в рядах данных соединений [1, 3, 4, 31, 58].

1.6.1 Биологическая активность производных акридонов и акридинов

Производные ряда акридона как соединения, обладающие разнообразным спектром биологической активности, вызывают значительный интерес среди исследователей. Возможности широкого спектра применения производных акридона и акридина оправдывают интерес исследователей к соединениям этого класса. Отдельно следует отметить незамещенную акридонуксусную кислоту. АУК обладает рядом уникальных фармакологических свойств: высокой биологической активностью, гипоаллергенностью, низкой токсичностью. Данная особенность АУК объясняется сочетанием в ее структуре высокой липофильности, за счет плоского трициклического акридонового ядра и гидрофильности за счет кольцевой кетогруппы ($C_9=O$), а также остатка уксусной кислоты у атома азота. Именно наличие такой химической структуры позволяет АУК проявлять высокую биологическую активность, способствующую легкому проникновению ее молекул в органы и ткани, а также взаимодействовать с рецепторами клетки и влиять на метаболизм организма в целом [59-69]. В настоящее время в отечественной медицине активно применяются такие препараты на основе АУК, как *Циклоферон*® и *Неовир*®.

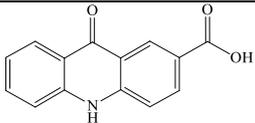
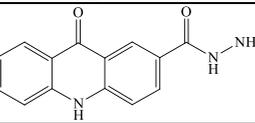
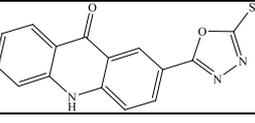
Данные о видах биологической активности производных акридона и акридина представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Биологическая активность производных акридона и акридина

Соединение	Тип биологической активности	Ссылки
1	2	3
	Противоопухолевая активность	8
	Антимикробная и противогрибковая активность	9
 <p data-bbox="462 1310 678 1355">Циклоферон</p>	Противовирусная, иммуномодулирующая активность	59
 <p data-bbox="494 1657 646 1702">Акрихин</p>	Применяется в качестве противоглистного средства, при лечении красной волчанки, кожного лейшманиоза и псориаза	41
 <p data-bbox="502 1982 638 2027">Риванол</p>	Антисептическое средство	41

Биологические испытания соединений ряда акридона, указанные в работе [9] выявили, что производные 2-карбоксихакридона проявляют высокую антибактериальную активность по отношению к *E. coli* и *S. aureus* сопоставимую с эталонным антимикробным препаратом ампицилином, а также показали фунгицидную активность, которая оказалась на уровне активности, проявляемой противогрибковым препаратом флуконазолом по отношению к *Gibberela*, *P. piricola*, *F. oxysporum*. Результаты испытаний приведены в таблице 1.1.1.

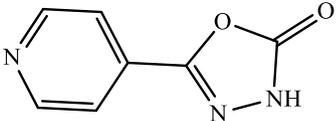
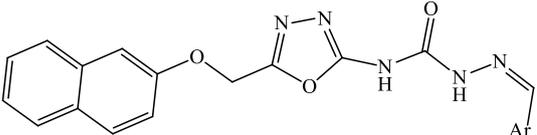
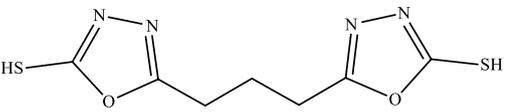
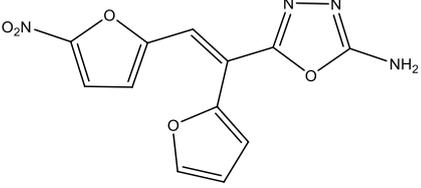
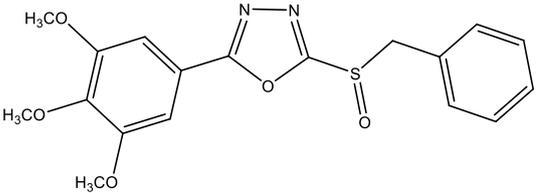
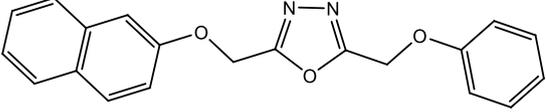
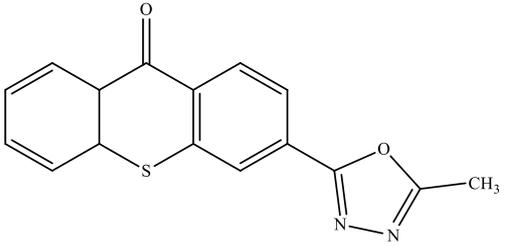
Таблица 1.1.1 - Антибактериальная и фунгицидная активность производных 2-карбоксихакридона

Соединение	Антибактериальная активность МИС (мкг/мл)			Фунгицидная активность МИС (мкг/мл)			
	<i>S. aureus</i>	<i>S. viridans</i>	<i>E. coli</i>	<i>Gibberela</i>	<i>C. arachidicola</i>	<i>P. piricola</i>	<i>F. oxysporum</i>
	15	17	26	45	23	67	53
	20	22	20	66	56	17	34
	21	36	27	19	29	50	64
Ампициллин	16	5	21	23	12	10	34
Флуконазол	38	32	27	15	26	26	31

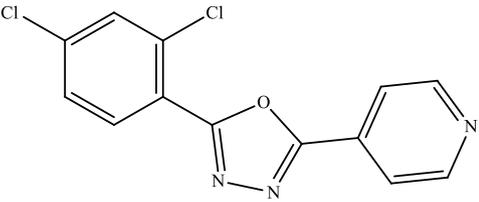
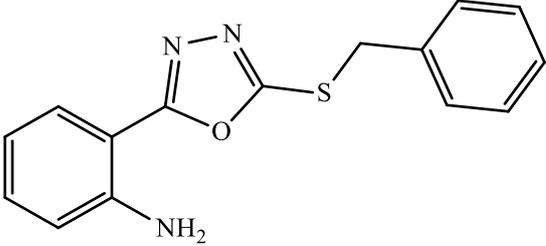
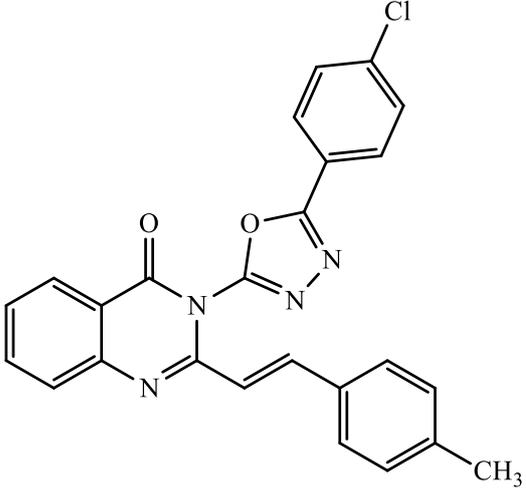
1.6.2 Биологическая активность производных 1,3,4-оксадиазолов

Среди гетероциклических соединений производные 1,3,4-оксадиазолов являются важными структурными фрагментами при разработке различных лекарственных препаратов [3-5]. Производные 1,3,4-оксадиазолов обладают широким спектром биологического действия: антибактериальным, противогрибковым, обезболивающим, противовоспалительным, противовирусным, противоопухолевым, гипотензивным, противосудорожным. В таблице 1.2 приведены данные для некоторых соединений.

Таблица 1.2 - Биологическая активность производных 1,3,4-оксадиазола

Соединение	Тип биологической активности	Ссылки
1	2	3
	Противотуберкулезная активность	4
	Противосудорожная активность	21
	Антибактериальная и противогрибковая активность	76
 Фурамизол	Антибактериальная активность	77
	Противогрибковая активность	78
	Антимикобактериальная активность	79
	Антидепрессантная активность	80

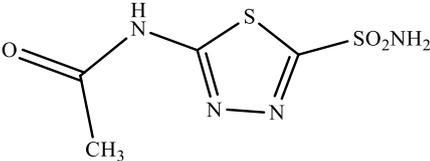
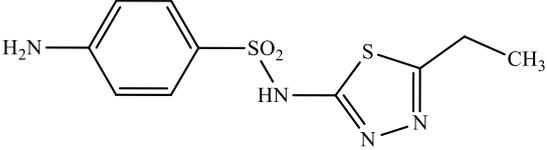
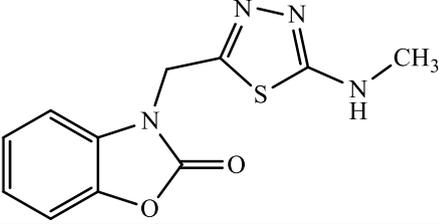
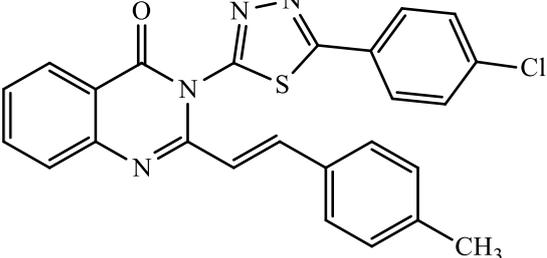
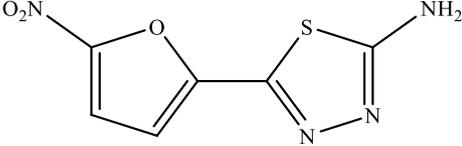
Продолжение таблицы 1.2

1	2	3
	Анальгетическая активность	81
	Противоопухолевая активность	82
	Противосудорожная активность	83

1.6.3 Биологическая активность производных 1,3,4-тиадиазолов

Из литературных данных известно, что производные 1,3,4-тиадиазолов обладают различным спектром биологической активности. Среди представителей ряда тиадиазола представлены соединения, проявляющие антимикробную, противогрибковую, противовирусную, противоопухолевую, гербицидную и инсектицидную активность. На основе соединений, содержащих 1,3,4-тиадиазольный фрагмент разработаны препараты, которые широко используются в медицинской практике: *диакарб* - диуретик из группы ингибиторов карбоангидразы, *этазол* - сульфаниламидный препарат [41, 84-86].

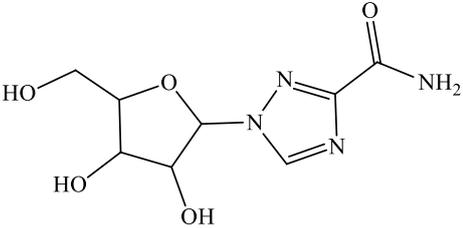
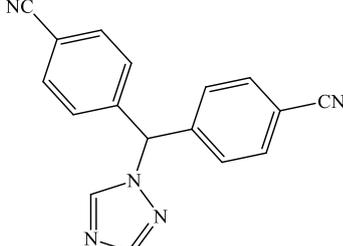
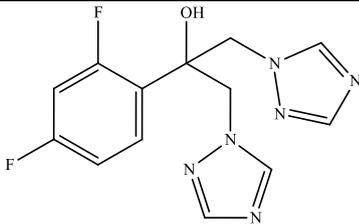
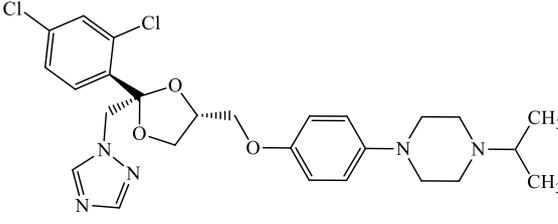
Таблица 1.3 - Биологически активные производные 1,3,4-тиадиазола

Соединение	Тип биологической активности	Ссылки
1	2	3
 <p>Диакарб</p>	Диуретическая активность	41
 <p>Этазол</p>	Противомикробная активность	41
	Противовоспалительная активность	84
	Противосудорожная активность	85
	Антибактериальная активность	86

1.6.4 Биологическая активность производных 1,2,4-триазолов

Известно, что производные 1,2,4-триазолов могут проявлять противогрибковую, противоопухолевую, анальгетическую, гербицидную, туберкулостатическую, антималярийную активность [4, 31, 41, 87-89]. В таблице 1.4 приведены данные для некоторых соединений.

Таблица 1.4 - Биологически активные производные 1,2,4-триазола

Соединение	Тип биологической активности	Ссылки
1	2	3
 <p>Рибавирин / Виразол</p>	Противовирусное средство	41
 <p>Летрозол</p>	Противоопухолевое средство	88
 <p>Флуконазол</p>	Противогрибковое средство	41
 <p>Терконазол</p>	Противогрибковое средство	89

Таким образом, анализ литературных данных позволил прийти к заключению, что, несмотря на большое количество исследований, проведенных в направлении синтеза пятичленных гетероциклических соединений, синтез производных акридона, содержащих пятичленные азотсодержащие гетероциклические фрагменты, в настоящее время является

мало изученным. Среди приведенных методов получения пятичленных гетероциклов перспективными являются реакции, в которых построение гетероцикла основывается на циклизации функциональных производных карбоновых кислот: гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, ацилсемикарбазидов и ацилтиосемикарбазидов.

Анализ литературных данных позволил прийти к заключению, что разработка методов синтеза 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола на основе функциональных производных акридонуксусной кислоты и исследование их биологической активности остается актуальной и перспективной задачей.

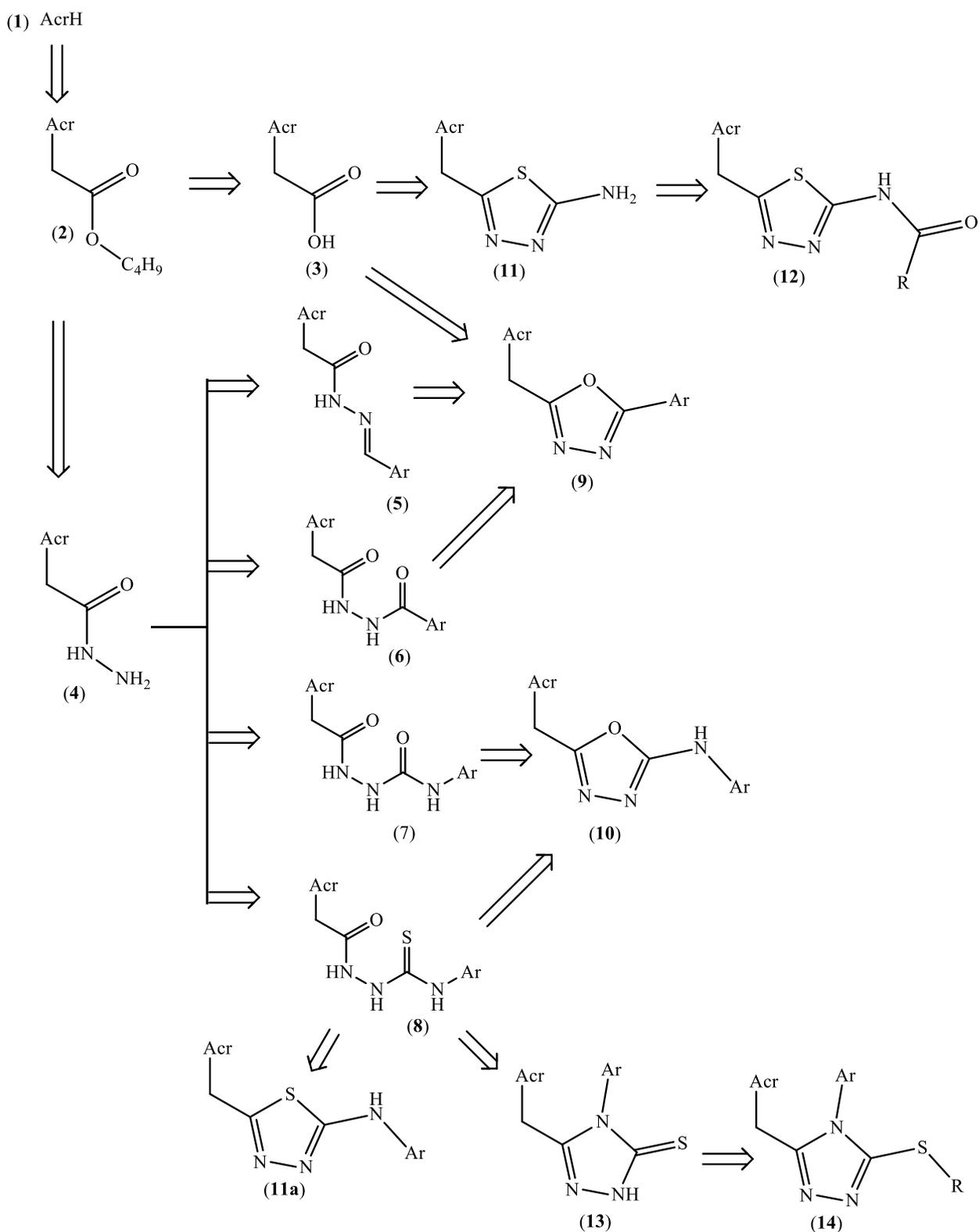
На основании результатов литературных исследований сформулирована цель настоящего диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе анализа литературных источников было установлено, что синтез 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов, 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов, может быть основан на химических превращениях как акридонуксусной кислоты, так и ее функциональных производных. С учетом этого нами был разработан общий план диссертационного исследования (схема 1). План содержит два этапа: первый - синтез функциональных производных акридонуксусной кислоты: гидразида (4), арилиденгидразидов (5), N,N'-диацилгидразидов (6), N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов (6, 7). На втором этапе осуществляется синтез соответствующих 1,3,4-оксадиазолов (9, 10), 1,3,4-тиадиазолов (11, 12) и 1,2,4-триазолов (13, 14) путем химических превращений функциональных производных акридонуксусной кислоты.

Следует отметить, что при разработке методов синтеза целевых соединений предпочтение было отдано методам, не требующим использования дорогостоящих реагентов и катализаторов. Использование таких методов позволит синтезировать необходимые соединения не только в лабораторных условиях, но и в масштабах опытного производства.

Схема 1



Acr = акридин-9(10H)-ил

2.1 Получение гидразидов акридонуксусных кислот

Известно, что гидразиды карбоновых кислот благодаря своей реакционной способности широко используются для синтеза различных азотсодержащих гетероциклических систем [1, 3, 4, 8, 90]. В данной работе для синтеза 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов, 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов в качестве основного исходного соединения был использован гидразид акридонуксусной кислоты.

Наиболее распространенным способом получения гидразидов карбоновых кислот является реакция гидразинолиза сложных эфиров соответствующих кислот [3, 4, 8, 13]. Поэтому для синтеза гидразидов **4а-в** нами были использованы бутиловые эфиры замещенных акридонуксусных кислот **2а-в**.

Выбор бутиловых эфиров в качестве исходных соединений в синтезе гидразидов объясняется тем фактом, что бутиловый эфир акридонуксусной кислоты **2а** используется в качестве полупродукта при получении в промышленных масштабах таких широко известных коммерческих противовирусных препаратов как *Циклоферон*[®] и *Неовир*[®].

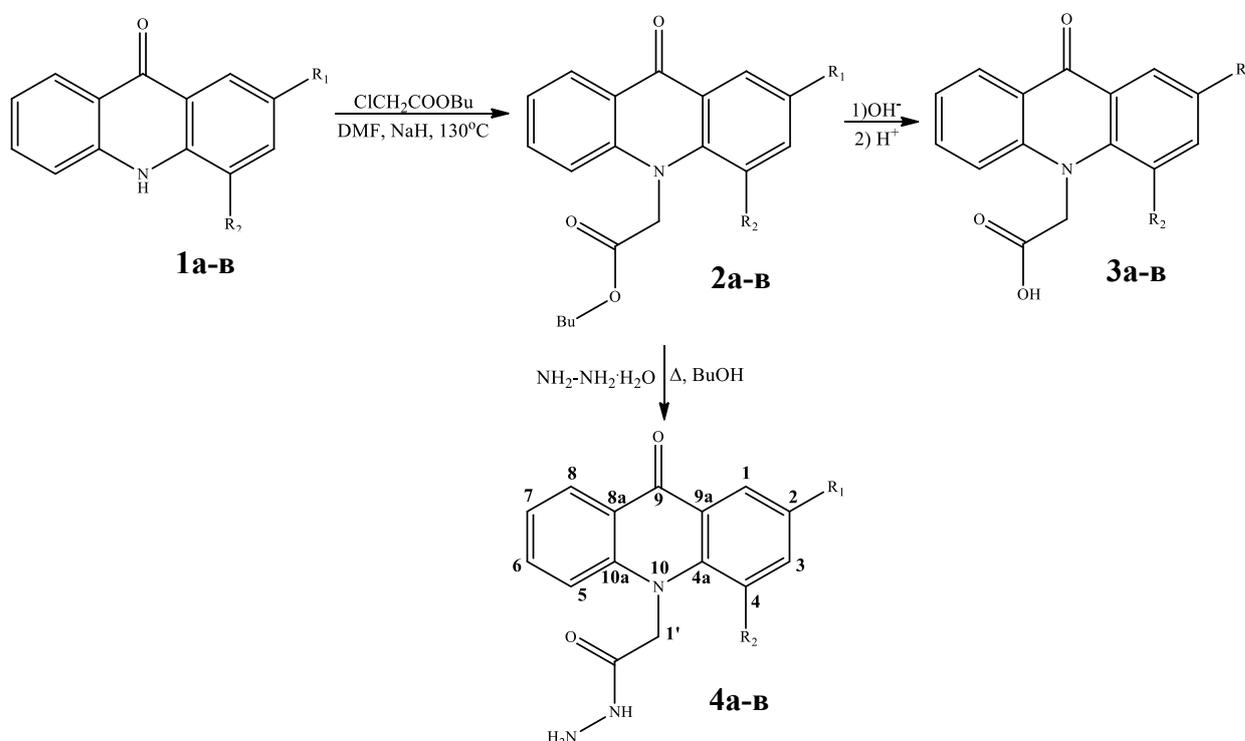
Бутиловые эфиры замещенных акридонуксусных кислот **2а-в** получали алкилированием акридонов **1а-в** бутилхлорацетатом в ДМФА при 130 °С в присутствии гидрида натрия [91]. Было установлено, что нагревание реакционной смеси более 6 ч не приводит к увеличению степени превращения исходных акридонов. Полученные эфиры **2а-в** очищали перекристаллизацией из н-бутанола, выходы продуктов реакции составили 54-94 % (схема 2). Реакция N-алкилировании акридона, содержащего в 4 положении в качестве заместителя атом фтора, протекает с низким выходом 54 %, вероятно, это связано с пространственными затруднениями, так как в случае наличия атома фтора во втором положении, выход целевого продукта составил 94% [91].

С целью получения замещенных акридонуксусных кислот **3а-в**, эфиры **2а-в** подвергали щелочному гидролизу [61, 92]. Реакция гидролиза протекает

в среде 2н раствора гидроксида натрия. Образующиеся натриевые соли акридонуксусных кислот являются водорастворимыми, что позволяет визуально контролировать ход реакции. После гидролиза растворы полученных солей подкисляли соляной кислотой до pH \approx 3-4, выпавший осадок отделяли фильтрованием и получали целевые кислоты **3а-в** с выходами 91-95% (схема 2).

При кипячении бутилового эфира акридонуксусной кислоты **2а-в** с 80% гидразингидратом (мольное соотношение 1:4) в н-бутаноле, в течение 4 ч, с выходами 79-84% были получены гидразиды **4а-в**. Установлено, что увеличение времени реакции гидразинолиза и/или количества гидразингидрата, существенно не влияет на выход гидразидов **4а-в**. Использование в качестве растворителя этанола, как это показано в работе [8], - снижает выход гидразида **4а** до 70% независимо от продолжительности времени реакции.

Схема 2



R₁= H, R₂= H (**а**); R₁= F, R₂= H (**б**); R₁= H, R₂= F (**в**).

Также исследовали влияние воздействия на реакционную систему ультразвука. Было установлено, что при использовании в качестве

перемешивающего устройства лабораторной ультразвуковой установки ИЛ 100-6/1 (рабочая частота излучения 23500 Гц, выходная мощность 630 Вт) время взаимодействия между соединением **2a** и гидразингидратом сокращается вдвое, однако, выход гидразида **4a** при этом не превысил 84%.

Полученные гидразиды **4a-в** представляют собой кристаллические вещества желтого цвета с высокими температурами плавления ($> 280\text{ }^{\circ}\text{C}$), плохо растворимые в воде, спиртах, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО.

В ИК-спектрах гидразидов **4a-в** в области $3200\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$ имеются интенсивные широкие полосы с «плечами», соответствующие валентным колебаниям связей NH различной степени ассоциации. В области $1640\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ регистрируется интенсивная полоса поглощения, которую можно отнести к валентным колебаниям карбонильной группы «гидразида». По сравнению со спектрами исходных бутиловых эфиров **2a-в** не регистрируются полосы поглощения в области $1730\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$, которые характерны для валентных колебаний карбонильной группы сложного эфира.

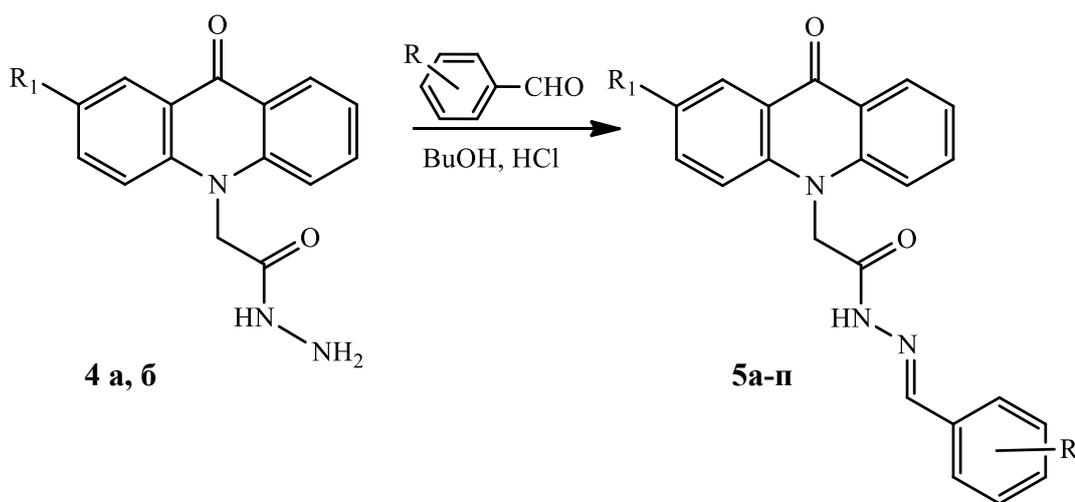
В ЯМР ^1H спектрах сигналы протонов NH и NH_2 групп гидразида регистрируются в виде уширенных синглетов с хим. сдвигом 9.58-9.61 м.д. и 4.38-4.43 м.д., соответственно.

2.2 Синтез арилиденгидразидов акридонуксусных кислот

Известно, что арилиденгидразиды, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты, обладают различной биологической активностью, и являются объектами исследований при разработке лекарственных препаратов [12, 13, 70, 93]. Среди них обнаружены гербициды, инсектициды, нематоциды, фунгициды и регуляторы роста растений, особое значение занимают производные арилиденгидразидов при борьбе с туберкулезом [94-96]. Наиболее распространенным способом получения арилиденгидразидов является метод, основанный на нуклеофильном присоединении гидразида к карбонильной группе альдегида или кетона [2, 12, 13].

В данной работе с целью расширения ряда соединений потенциально обладающих биологической активностью, а также получения полупродуктов для синтеза азотсодержащих гетероциклов, нами был получен ряд арилиденгидразидов акридонуксусных кислот **5а-п**. Соединения **5а-п** образуются с выходами (69-92%) при взаимодействии эквимольных количеств гидразидов акридонуксусных кислот **4а,б** и соответствующих ароматических альдегидов (содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители) в н-бутаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты при комнатной температуре (схема 3). Полученные соединения **5а-п** представляют собой кристаллические вещества зеленовато-желтого цвета. Хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО, плохо растворимые в воде, этаноле и ацетоне.

Схема 3



$\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=\text{H}$ (**5а**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=2\text{-Cl}$ (**5б**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=4\text{-Cl}$ (**5в**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=2\text{-Br}$ (**5г**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=4\text{-Br}$ (**5д**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=2\text{-NO}_2$ (**5е**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=3\text{-NO}_2$ (**5ж**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=4\text{-NO}_2$ (**5з**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=3,4\text{-(OH)}_2$ (**5и**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=2\text{-OH-3-CH}_3\text{O}$ (**5к**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=4\text{-OH-3-CH}_3\text{O}$ (**5л**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{N}$ (**5м**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=4\text{-(C}_2\text{H}_5\text{)}_2\text{N}$ (**5н**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}=2\text{-HOOC}$ (**5о**); $\text{R}_1=\text{F}$, $\text{R}=4\text{-NO}_2$ (**5п**).

В ИК-спектрах соединений **5а-п** карбонильной амидной группе во всех соединениях отвечает полоса поглощения в области $1674\text{-}1693\text{ см}^{-1}$. Иминной группе соответствует полоса поглощения в области $1595\text{-}1604\text{ см}^{-1}$, также характерно поглощение в области $3165\text{-}3323\text{ см}^{-1}$, относящееся к валентным колебаниям NH-связей.

В ЯМР ^1H спектре соединения **5a** зарегистрированы два синглета с хим. сдвигом 11.95 м.д. (мажорный) и 12.00 м.д. (минорный) с суммарной интегральной интенсивностью в один протон, которые относятся к NH-группе. Протон N=CH группы регистрируется в виде двух синглетов с хим. сдвигами 8.13 м.д. и 8.16 м.д. Протонам -CH₂CO- группы соответствуют два синглета разной интенсивности: один при δ 5.34 м.д. и 5.78 м.д. Содержание конформеров, вычисленное по интегральным интенсивностям синглетов группы -CH₂CO, приблизительно равно 25:75.

Известно, что арилиденгидразиды могут существовать в виде *E,Z* геометрических изомеров относительно связи N₍₂₎=C и *Z',E'*- конформеров относительно амидной связи C(O)-N₍₁₎ [2, 12, 95-102]. Из литературных источников известно [12, 99-101], что арилиденгидразиды в растворе ДМСО-d₆ могут существовать в виде геометрического *E* изомера относительно N₍₂₎=C связи, однако возможностей ЯМР ^1H спектроскопии не достаточно для определения *Z',E'*- конформеров относительно амидной связи C(O)-N₍₁₎. Авторами работы [12] были проведены квантово-химические расчеты для арилиденгидразидов 4-карбоксиякридона. Было показано, что исследуемые соединения существуют в виде смеси конформеров *EE'* и *EZ'*.

С целью определения относительной устойчивости изомеров и конформеров арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты на примере модельного соединения **5a** были проведены квантово-химические расчеты энергетических характеристик молекул (E_{total}). Расчеты были проведены в программе HyperChem 6.03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G [97, 103] с полной оптимизацией геометрии молекул. Проведенные вычисления для возможных изомеров и конформеров арилиденгидразида **5a** продемонстрировали наибольшую стабильность для двух структур *EE'* и *EZ'* (таблица 2.1, рисунок 1). Сравнение вычисленных энергий (E_{total}) для **5a** свидетельствует о том, что образование *E*-изомера энергетически выгоднее, чем образованием *Z*-изомера. Выигрыш в энергии составляет 23,52 кДж/моль или 18,76 кДж/моль. А разница между

EE'/*EZ'*-конформерами, повернутыми относительно амидной C(O)-N₍₁₎ связи, составляет лишь 1,83 кДж/моль, что является незначительным энергетическим барьером. Поэтому, вероятно, арилиденгидразид **5a** присутствует в растворе в виде смеси конформеров, с преобладанием *E'* конформера (рисунок 2). Уменьшение длин связей $l_{N(1)-N(2)}$ $l_{C(4)-N(1)}$ в обоих *E*-изомерах указывает на большую степень сопряжения связей в системе O₍₅₎=C₍₄₎-N₍₁₎-N₍₂₎=C₍₆₎ (таблица 2.1).

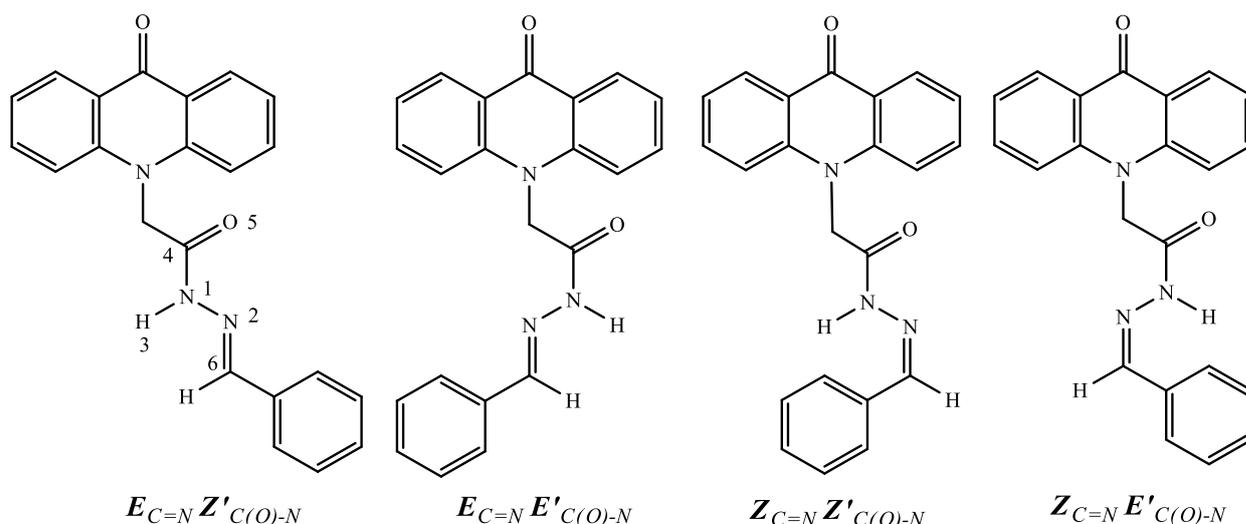


Рисунок 1 - Структура $E_{C=N}/Z_{C=N}$ изомеров и $E'_{C(O)-N}/Z'_{C(O)-N}$ конформеров соединения **5a**

Таблица 2.1 - Результаты квантово-химических расчетов *ab initio* в базисе RHF/STO-3G для возможных структур соединения **5a**

	<i>EE'</i>	<i>EZ'</i>	<i>ZE'</i>	<i>ZZ'</i>
E_{total} , (кДж/моль)	-2997401,84	-2997400,01	-2997378,32	-2997383,08
ΔE_{total} , (кДж/моль)	0	1,83	23,52	18,76
μ , D	5,25	4,898	5,177	5,394
$l_{N(1)-N(2)}$, Å	1,42269	1,42833	1,43067	1,43093
$l_{C(4)-N(1)}$, Å	1,44694	1,4537	1,45435	1,45675
$l_{C(6)-N(2)}$, Å	1,28598	1,28564	1,2856	1,28497
$\theta_{H(3)N(1)N(2)C(6)}$, град	-23,6016	-26,1608	-34,2124	-33,7431
$\theta_{N(2)C(6)C(Ar)C(0)}$, град	2,0146	1,70933	-42,5221	-43,4793

Однозначно пространственная структура на примере арилиденгидразида **5a** была определена с помощью двумерной спектроскопии (рисунок 2). В спектре ¹H-¹H COSY наблюдаются два кросс-пика, один соответствует взаимодействию протонов CH₂ и NH групп, а второй NH и

N=CH групп, что однозначно указывает на существование соединения **5a** в растворе ДМСО-d₆ в виде преобладающего конформера *EZ'*.

На основании данных ЯМР ¹H спектроскопии, двумерного корреляционного спектра ¹H-¹H COSY и квантово-химических расчетов можно сделать вывод о том, что арилиденгидразиды **5a-n** в растворе ДМСО-d₆ существуют в виде *E*-изомера относительно C=N связи и преимущественно (65-75%) *Z'*-конформера относительно C(O)-N₍₁₎ связи.

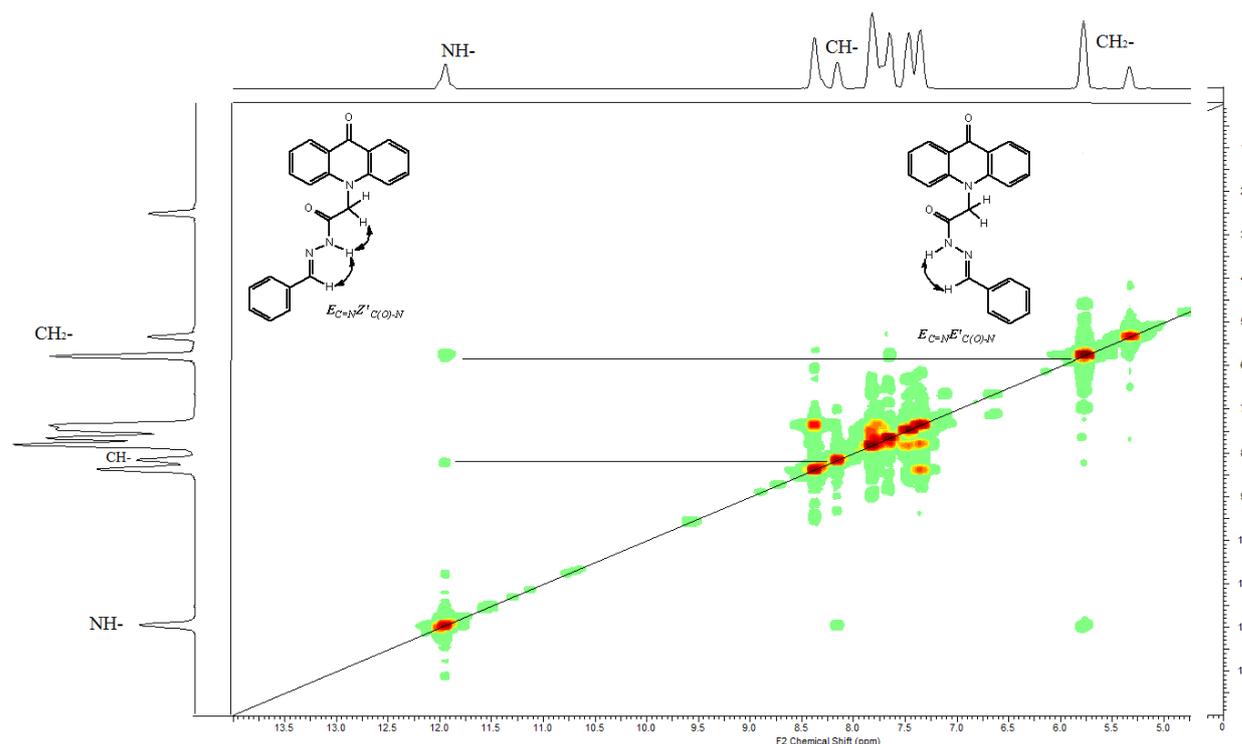


Рисунок 2 - Двумерный ¹H-¹H COSY спектр соединения **5a**

2.3 Синтез N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразидов

С целью расширения ряда биологически активных производных акридонуксусной кислоты нами были получены N,N'-диацилгидразиды акридонуксусной кислоты. Преимущества N,N'-диацилгидразидов как соединений, проявляющих биологическую активность, состоят в том, что по структуре они схожи с продуктами метаболизма гидразидов в организме [104], поэтому их эффективность может быть сопоставима или выше, чем у исходных гидразидов.

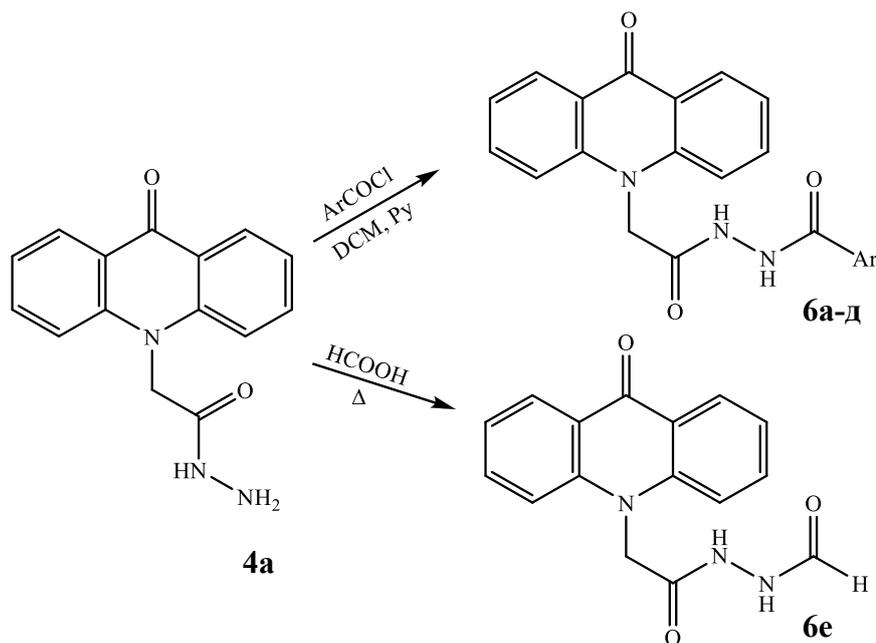
Несимметричные N,N'-диацилгидразиды являются ключевыми соединениями при синтезе различных пятичленных гетероциклов [1, 3, 4]. Как правило, реакцию ацилирования гидразидов проводят хлорангидридами карбоновых кислот в инертных растворителях при невысоких температурах в присутствии основания, связывающего выделяющийся хлороводород [14, 104, 105]

В данной работе, с целью получения ряда N,N'-диацилгидразидов акридонуксусной кислоты, гидразид **4a** ацилировали замещенными бензоилхлоридами в дихлорметане, в присутствии пиридина в течение 1 ч, выход целевых N,N'-диацилгидразидов **6a-d** составил 92-96% (схема 4). Для получения соединения **6e** исходный гидразид **4a** кипятили в избытке муравьиной кислоты в течение 4 ч, выход составил 83%.

Полученные соединения **6a-e** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества желто-зеленого цвета. Вещества нерастворимы в воде, плохо растворимы в спиртах, хорошо растворяются в ДМФА и ДМСО, растворы обладают хорошо выраженной голубой флуоресценцией.

В ИК-спектрах соединений **6a-e** обнаружены две сильные полосы поглощения при 1647-1670 и 1690-1714 см^{-1} , данные области являются характерными для валентных колебаний карбонильных групп в амидах [106]. В спектре исходного гидразида **4a** наблюдается только одна полоса поглощения при 1650 см^{-1} . Анализ ЯМР ^1H спектров соединений **6a-d** показал, что ацилирование гидразида **4a** идет однозначно – по атому азота $-\text{NH}_2$ группы гидразидного остатка, так как исчез синглет с хим. сдвигом 4.38-4.43 м.д., характерный для протонов $-\text{NH}_2$ группы исходного гидразида **4a**, а в области 10.58-10.61 м.д. в виде двух уширенных синглетов регистрируются сигналы протонов NH связей. В ЯМР ^1H спектре соединения **6e** сигнал протона СН-формильной группы проявился в виде синглета с химическим сдвигом 8.06 м.д.

Схема 4



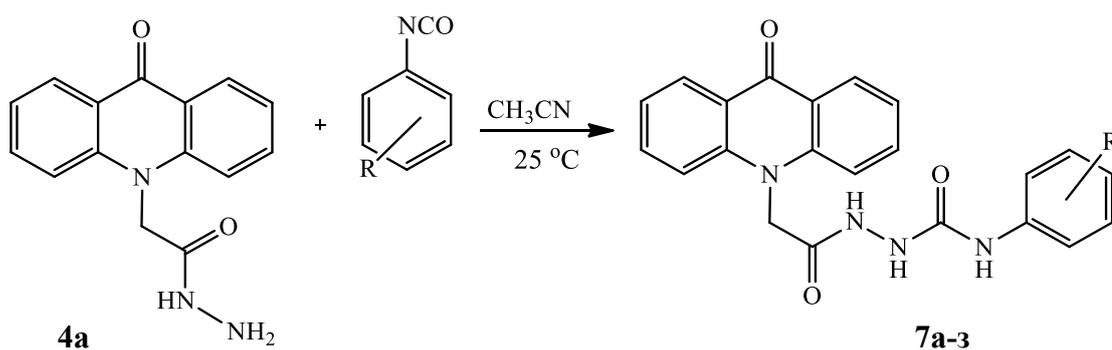
$\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ (**6a**); $\text{Ar}=\text{2-F-C}_6\text{H}_4$ (**6б**); $\text{Ar}=\text{2-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**6в**); $\text{Ar}=\text{4-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**6г**);
 $\text{Ar}=\text{4-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ (**6д**).

2.4 Синтез N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов акридонуксусной кислоты

N¹-Ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазиды представляют значительный интерес для органической химии, это связано с тем, что они являются удобными исходными веществами для получения широкого ряда производных 1,3,4-оксадиазолов, 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов [4, 26, 31, 37, 107, 108]. В данной работе в качестве ключевого соединения для получения указанных производных N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов **7a-з**, **8a-з** был использован гидразид **4a** и различные ароматические изоцианаты и изотиоцианаты.

Взаимодействием гидразида **4a** с арилизоцианатами были получены соответствующие N¹-ацил-N⁴-арил-семикарбазиды **7a-з**. Установлено, что лучшие выходы продуктов реакции достигаются при взаимодействии эквимольных количеств реагентов в безводном ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1ч, в таких условиях соединения **7a-з** были получены с выходами 86-92 % по схеме 5:

Схема 5



R=2-F (**7a**); R=3-F (**7б**); R=4-F (**7в**); R=3-Cl (**7г**); R=4-Cl (**7д**); R=3,4-(Cl)₂ (**7е**); R=4-NO₂ (**7ж**); R=4-CH₃ (**7з**).

Полученные соединения **7а-з** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества желтого цвета. Вещества нерастворимы в воде, плохо растворимы в спиртах, хорошо растворяются в ДМФА и ДМСО. Их растворы обладают хорошо выраженной голубой флуоресценцией.

В ИК-спектрах соединений **7а-з** полоса поглощения C⁹=O связи акридонового фрагмента наблюдается при 1607-1611 см⁻¹, полоса, относящаяся к амидной связи, наблюдается при 1697-1728 см⁻¹, а амидная полоса, относящаяся к карбамидному фрагменту, проявляется полосой средней интенсивности при 1676-1696 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H во всех случаях сигнал трех протонов NH наблюдается в виде трех уширенных синглетов в диапазоне с хим. сдвигом 8.20-10.46 м.д. Анализ ЯМР ¹H спектров соединений **7а-з** показал, что в спектрах исследуемых растворов, снятых в ДМСО-d₆, регистрируются сигналы двух конформеров. Протоны метиленовой группы соединения **7д** регистрируются в виде двух синглетов в диапазоне 5.29-5.34 м.д., при этом соотношение составляет 3:1, соответственно. С целью определения пространственной изомерии мы провели квантово-химический расчет в программе HyperChem 6.03 полуэмпирическим методом PM3 с полной оптимизацией геометрии молекулы на примере модельного соединения **7д**. Расчет проводили для восьми конформеров, существование которых возможно за счет вращения вокруг связей C₅-N₁, N₂-C₃, C₃-N₄ (рисунок 3).

Предварительный расчет для *Z* конформера, образуемого вокруг N₁-N₂ связи, показал, что данная структура является неустойчивой. Поэтому в дальнейшем расчет проводили только для *E* конформеров вокруг N₁-N₂ связи.

Сопоставление рассчитанных значений $\Delta H_{обр}$, соответствующих различным конформерам, показало, что наиболее энергетически стабильными являются два конформера – *ZEZE* и *EEZE*, их существование возможно из-за затрудненного вращения вокруг C₅-N₁ связи. Образование конформера *Z* энергетически выгоднее, чем конформера *E* на 0,93 кДж/моль. Таким образом, основываясь на квантово-химических расчетах можно сделать вывод, что семикарбазиды **7a-з** существуют в растворе ДМСО-d₆ в виде двух конформеров *ZEZE* и *EEZE*. Сопоставление интегральных интенсивностей сигналов протонов в ЯМР ¹H спектрах, относящихся к метиленовой группе, показало, что конформер *Z* преобладает над *E* конформером в соотношении 3:1. Результаты расчета приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2- Результаты квантово-химических расчетов полуэмпирическими методами РМЗ возможных структур семикарбазид **7в**

	<i>ZEZZ</i>	<i>ZEEZ</i>	<i>ZEEE</i>	<i>ZEZE</i>	<i>EEZE</i>	<i>EEEE</i>	<i>EEEZ</i>	<i>EEZZ</i>
E_{total} , кДж/МОЛЬ	- 454786, 15	- 454790, 81	- 454786, 82	- 454793, 56	- 454792, 65	- 454780, 24	- 454782, 95	- 454785, 41
$\Delta H_{обр}$, кДж/МОЛЬ	-40,01	-44,67	-40,68	-47,41	-46,48	-34,10	-36,79	-39,26
$\Delta\Delta H_{обр}$, кДж/МОЛЬ	7,73	2,74	6,73	0	0,93	13,31	10,62	8,15
μ , D	2,891	5,07	5,283	3,277	7,791	3,293	3,154	7,627
$\theta_{OC(5)N(1)N(2)}$	28,25	19,59	22,69	26,62	-159,10	-149,23	-146,86	-158,56
$\theta_{C(5)N(1)N(2)C(3)}$	175,47	-101,99	-115,97	177,07	109,69	169,83	134,55	108,76
$\theta_{N(1)N(2)C(3)O}$	-25,41	151,03	129,91	-31,91	-25,16	117,42	133,65	-15,30
$\theta_{OC(3)N(4)C(6)}$	14,48	15,93	-166,23	-157,34	-156,71	-165,19	8,38	19,21
$l_{N(1)N(2)}$, Å	1,456	1,443	1,446	1,457	1,445	1,459	1,453	1,443

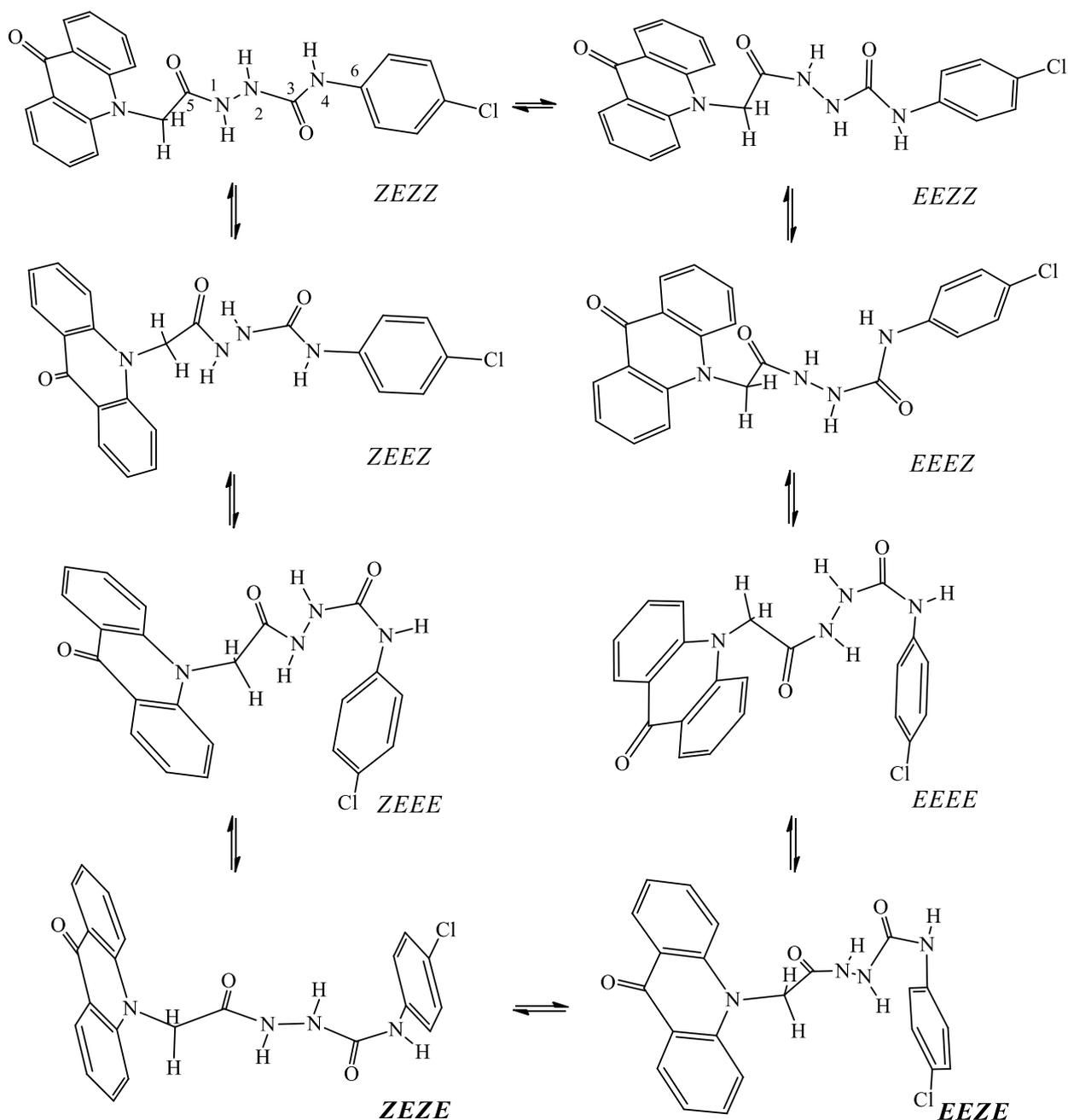
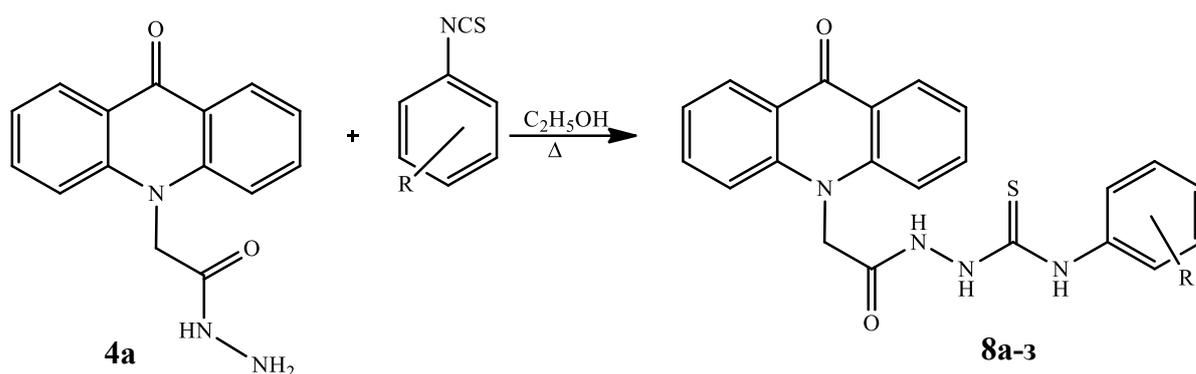


Рисунок 3 - Геометрия молекул соединения **7д** рассчитанная в программе HyperChem 6.03 полуэмпирическим методом PM3

N^1 -Ацил- N^4 -арил-тиосемикарбазида **8а-з** получали кипячением гидразида **4а** с эквимольным количеством арилтиоцианатов в этаноле в течение 4ч (схема 6). Полученные с выходом 85-96%, соединения **8а-з** представляют собой стабильные кристаллические высокоплавкие вещества желтого цвета.

Схема 6



R=H (**8a**); R=4-F (**8б**); R=4-Cl (**8в**); R=4-Br (**8г**); R=4-NO₂ (**8д**); R=4-CH₃ (**8е**); R=2,3-(Cl)₂ (**8ж**); R=3-CF₃ (**8з**).

Вещества нерастворимы в воде, плохо растворимы в спиртах, хорошо растворяются в ДМФА и ДМСО, растворы обладают хорошо выраженной голубой флуоресценцией.

В ИК-спектрах соединений **8a-3** полоса поглощения, которая является характерной для колебаний связи C=S, наблюдается при 1178-1190 см⁻¹, а в области 1681 – 1720 см⁻¹ обнаружена сильная полоса поглощения, соответствующая карбонильной группе тиосемикарбазида. В ЯМР ¹H спектрах во всех случаях сигнал трех протонов NH регистрируется в виде трех уширенных синглетов в слабом поле 9.75 - 10.61 м.д. Анализируя ЯМР ¹H спектры соединений **8a-3**, нами было установлено, что у исследуемых соединений наблюдается существование двух конформеров. Как и у семикарбазидов **7a-3**, в ЯМР ¹H спектре соединения **8в** сигнал протонов CH₂ группы регистрируется в виде двух синглетов с химическим сдвигом 5.17 - 5.31 м.д., соотношение интенсивности сигналов составило 1:4. Мажорным является конформер, сигнал метиленовой группы, которого сдвинут в область слабого поля. Квантово-химическому расчету соединения **8в** с полной оптимизацией геометрии молекулы в программе HyperChem 6.03 полуэмпирическим методом PM3 подверглись восемь возможных конформеров, их наличие можно объяснить затрудненным вращением вокруг связей C₅-N₁, N₂-C₃, C₃-N₄ (рисунок 4). Было выяснено, что Z-конформеры по связи N₁-N₂ является неустойчивой структурой и поэтому был проведен

расчет только *E* конформеров относительно этой связи. Результаты расчетов приведены в таблице 2.3.

Сравнение рассчитанных $\Delta H_{\text{обр}}$ для различных конформеров показало предпочтительность образования конформеров *ZEZE* и *EEZE*. При этом образование *E* конформера является энергетически выгодным, чем *Z* конформера на 3,05 кДж/моль. Таким образом, исходя из ЯМР ^1H спектров, можно сделать заключение о соотношении *E* и *Z* конформеров, которое составляет 1:4, соответственно.

Таблица 2.3 - Результаты квантово-химических расчетов, полученных полуэмпирическими методами PM3, возможных структур семикарбазида **8в**

	<i>ZEZZ</i>	<i>ZEEZ</i>	<i>ZEEE</i>	<i>ZEZE</i>	<i>EEZE</i>	<i>EEEE</i>	<i>EEEZ</i>	<i>EEZZ</i>
E_{total} , кДж/моль	- 444292, 82	- 444283, 13	- 444281, 43	- 444298, 54	- 444301, 83	- 444283, 61	- 444275, 24	- 444275, 41
$\Delta H_{\text{обр}}$, кДж/моль	265,10	274,19	276,48	259,14	256,09	274,31	282,12	282,77
$\Delta\Delta H_{\text{обр}}$, кДж/моль	9,01	18,10	20,39	3,05	0	18,22	26,03	26,68
μ , D	4,63	4,21	5,52	5,28	6,71	6,32	2,84	5,28
$\theta_{\text{O(1)C(5)N(1)N(2)}}$	25,39	-2,24	-18,45	153,8	-170,49	-150,23	-138,19	-159,46
$\theta_{\text{C(5)N(1)N(2)C(3)}}$	167,43	128,55	121,83	-126,70	106,44	-157,73	138,69	123,7
$\theta_{\text{N(1)N(2)C(3)S}}$	-21,09	134,48	-141,33	23,14	-10,58	110,40	121,46	-6,00
$\theta_{\text{SC(3)N(4)C(6)}}$	-5,44	-9,68	-159,16	166,75	164,25	157,60	-7,79	2,62
$I_{\text{N(1)N(2)}}$, Å	1,45	1,44	1,45	1,44	1,43	1,46	1,45	1,44

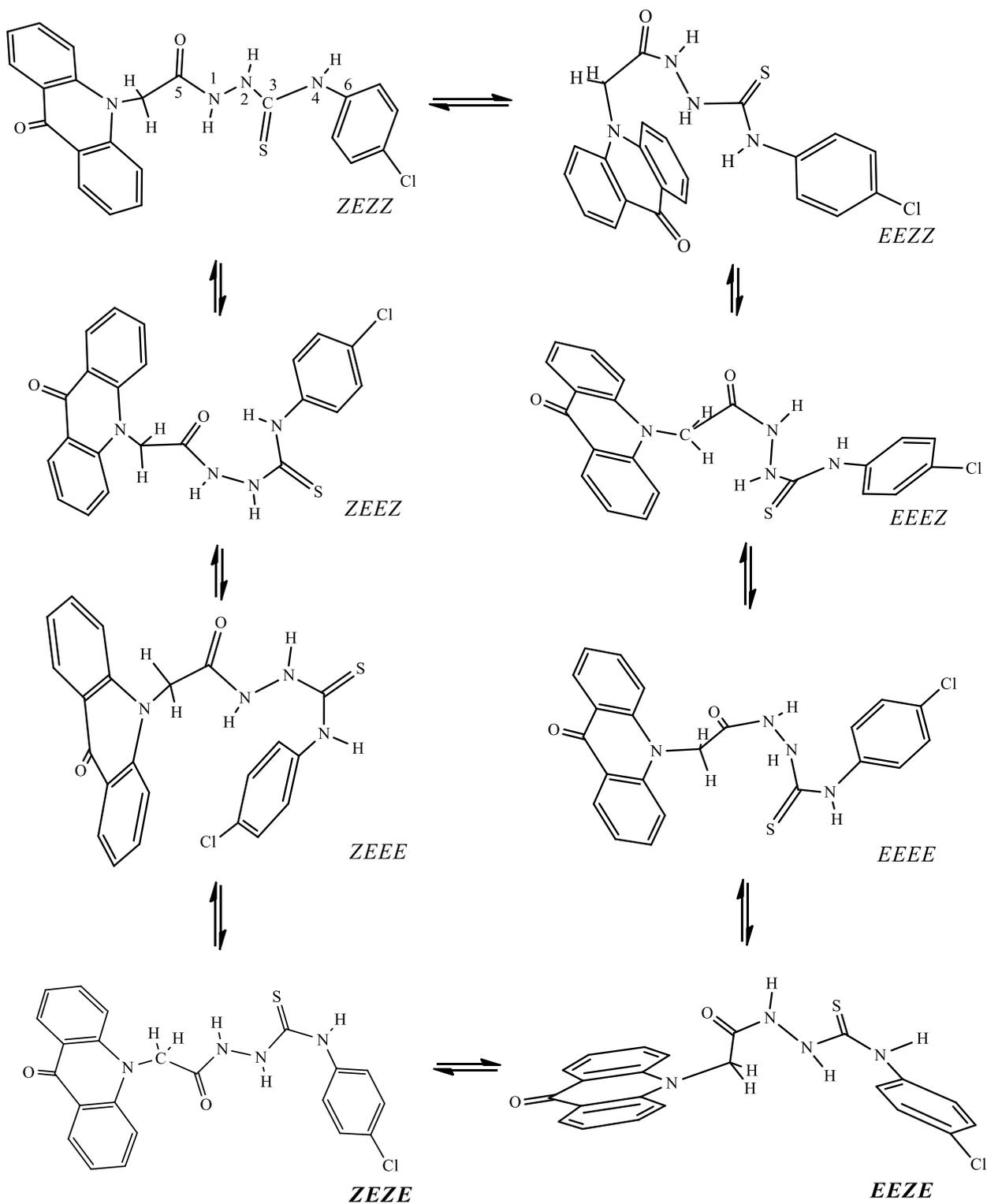


Рисунок 4 - Геометрия молекул соединения **8в** рассчитанная в программе HyperChem 6.03 полуэмпирическим методом PM3

2.5 Синтез 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов

Известно, что производные 1,3,4-оксадиазолов являются важными структурными фрагментами соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. [1, 3, 4, 31, 109]. К началу настоящих исследований в литературе имелись ограниченные сведения о производных акридона, содержащих в своей структуре фрагменты 1,3,4-оксадиазолов [8, 9]. Для получения ряда соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, а также исследования закономерностей взаимосвязи «структура-активность» нами были синтезированы 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолы **9а-ж**.

Из анализа литературных данных известно [1, 3-5, 8], что достаточно распространенным способом получения 1,3,4-оксадиазолов является метод, основанный на окислительной циклизации арилиденгидразидов. В качестве циклизующих реагентов чаще всего используют: хлорамин-Т ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Na})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$); $\text{Br}_2/(\text{AcO})_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$; HgO и др.

Так, на примере получения оксадиазола **9а** исходный арилиденгидразид **5а** смешивали со спиртовым раствором хлорамина-Т и кипятили в этаноле в течение 3 ч, после перекристаллизации продукт был выделен с выходом 10%. (метод А, схема 7). Использование других циклизующих реагентов ($\text{Br}_2/(\text{AcO})_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$; HgO) не позволило получить целевых оксадиазолов.

Известно [1, 3-5, 90], что удобным методом получения 1,3,4-оксадиазолов является конденсация гидразидов карбоновых кислот с карбоновыми кислотами в среде дегидратирующих растворителей: полифосфорной кислоты, серной кислоты, POCl_3 и т.д. Использование серной кислоты в качестве циклизующего агента не желательно из-за ее склонности к сульфированию акридонового фрагмента [58], поэтому в качестве дегидратирующего реагента была выбрана полифосфорная кислота, так как ее использование позволяет проводить реакции циклизации в

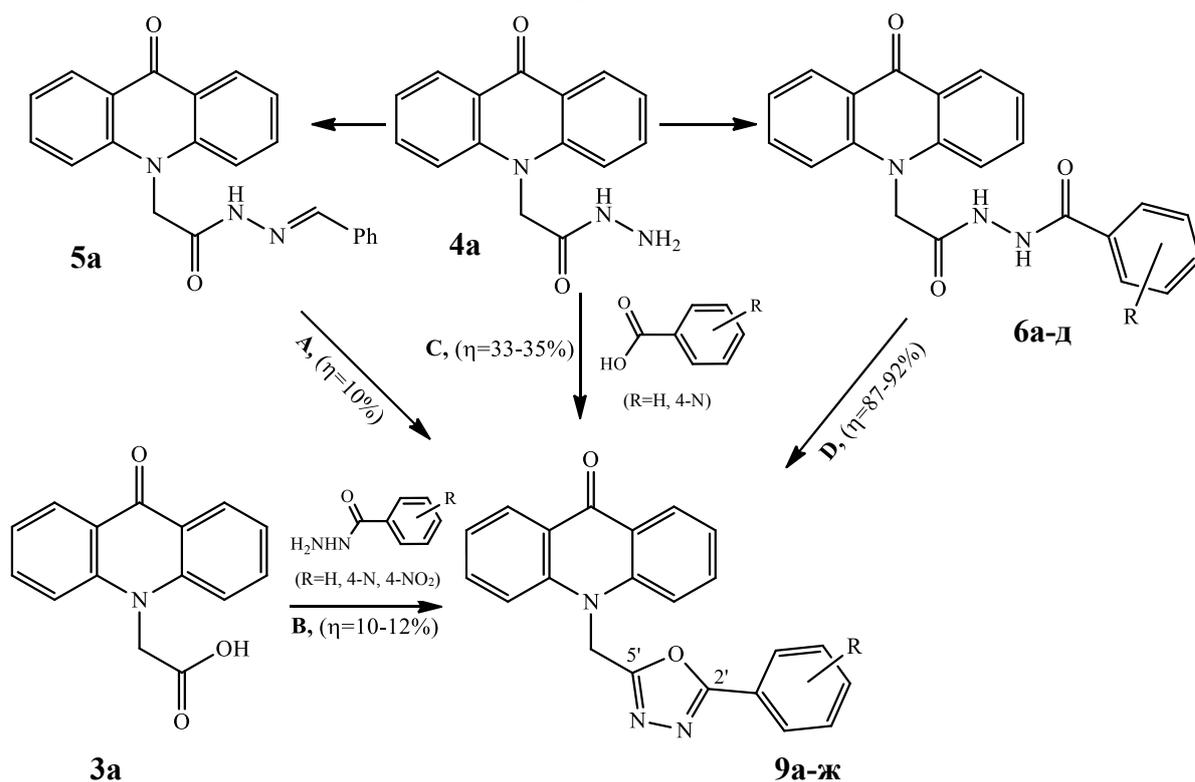
достаточно мягких условиях без существенного образования побочных продуктов [30, 32].

В результате реакции циклодегидратации акридонуксусной кислоты **3a** с гидразидами карбоновых кислот в среде полифосфорной кислоты при нагревании реакционной массы до 130 °С в течение 8 ч были получены соединения **9a,е,ж**. Выходы при этом не превысили 12% (метод **B**, схема 7).

С целью увеличения выхода оксадиазолов **9a,е** был проведен встречный синтез. В качестве исходных соединений использовали гидразид акридонуксусной кислоты **4a** и соответствующие карбоновые кислоты. Условия протекания реакции аналогичны методу **B**, выход продукта циклизации составил 33-35% (метод **C**, см. схема 7). Анализ состава реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии показал, что реакция межмолекулярной циклизации гидразида АУК **4a** с бензойной кислотой идет через образование полупродукта в виде соответствующего N,N'-диацилгидразида. Из анализа литературных источников известно, что несимметричные 1,3,4-оксадиазолы получают с помощью внутримолекулярной циклизации N,N'-диацилгидразидов в присутствии водоотнимающих агентов (ПФК, H₂SO₄, POCl₃ и пр.) [1, 3-5, 14, 15]. Поэтому, соединения **9a-д** получали по реакции циклодегидратации N,N'-диацилгидразидов **6a-д** в полифосфорной кислоте, нагретой до 110 °С в течение 4 ч. Продукты циклизации **9a-д** были выделены с высокими выходами (87-92%), что указывает на препаративную значимость предложенной нами схемы синтеза подобных соединений (метод **D**, схема 7, таблица 2.4).

Синтезированные соединения **9a-ж** представляют собой стабильные кристаллические высокоплавкие вещества желто-оранжевого цвета, нерастворимые в воде, плохо растворимы в спиртах, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Растворы обладают хорошо выраженной голубой флуоресценцией.

Схема 7



Метод **A**: хлорамин-Т, C_2H_5OH , Δ , 3ч; **B**: ПФК, $130^\circ C$, 8ч; **C**: ПФК, $130^\circ C$, 8ч; **D**: ПФК, $110^\circ C$, 4ч.

R=H (**6a**, **9a**); R=2-F (**6б**, **9б**); R=2-Cl (**6в**, **9в**); R=4-Cl (**6г**, **9г**); R=4- CH_3 (**6д**, **9д**); R=4-N (**9е**); R=4- NO_2 (**9ж**).

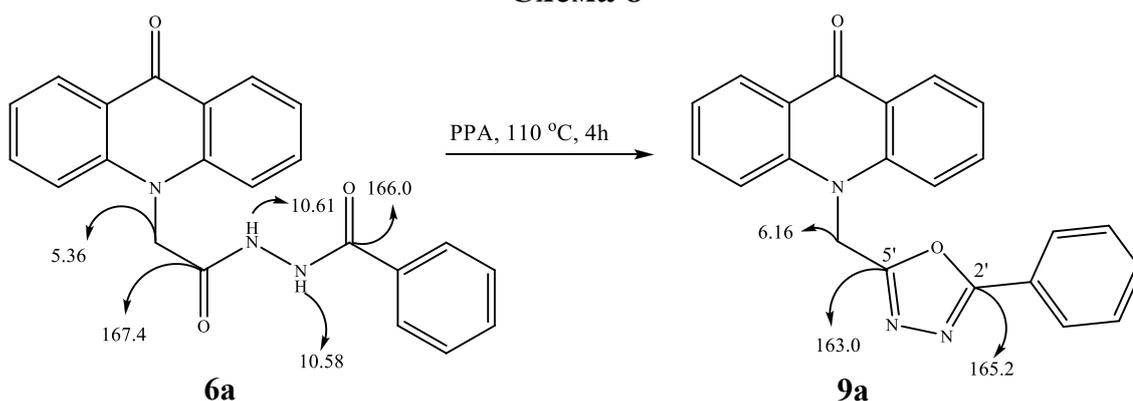
Таблица 2.4 - Условия получения и выход 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола **9a**

Исходное соединение	Реагент	Циклизующий агент	Условия	Выход, %
3a		ПФК	$130^\circ C$, 8ч.	10
		H_2SO_4	$80^\circ C$, 4ч.	0
		$POCl_3$	$108^\circ C$, 3ч	25
4a		ПФК	$130^\circ C$, 8ч	35
		$POCl_3$	$108^\circ C$, 3ч	30
5a	-	хлорамин-Т	C_2H_5OH , Δ , 3ч	10
6a	-	ПФК	$110^\circ C$, 4ч	87
		H_2SO_4	$25^\circ C$, 4ч	10
		H_2SO_4	$85^\circ C$, 4ч	0

Об успешности протекания реакции циклизации и, следовательно, образовании 1,3,4-оксадиазольного цикла свидетельствуют результаты ЯМР 1H спектроскопии. В спектре исчезли два синглета, характерные для

атомов водорода в амидной связи $-C(O)-NH-NH-C(O)-$ исходного N,N' -диацилгидразида **6a** в диапазоне 10.58-10.61 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C , также исчезли сигналы с хим. сдвигами 166.0 и 167.4 м.д., характерные для карбонильного атома углерода амидной группы. Атомы углерода оксадиазольного кольца регистрируются с химическим сдвигом 165.2 м.д., что характерно для атома углерода $C^{2'}$, а для атома углерода $C^{5'}$ - 163.0 м.д. [8]. Полученные спектральные характеристики однозначно указывают на образование 1,3,4-оксадиазольного цикла (схема 8). Идентичность оксадиазола **9a**, синтезированного различными способами, была подтверждена методами хромато-масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии.

Схема 8



Таким образом, анализ приведенных экспериментальных данных позволяет сделать вывод о том, что из всех изученных нами методов получения 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов наиболее удобным является метод, использующий в качестве исходных соединений N,N' -диацилгидриды акридонуксусной кислоты и полифосфорную кислоту. Этот метод позволяет синтезировать производные акридона, содержащие 1,3,4-оксадиазольный фрагмент в мягких условиях с высокими выходами и чистотой.

В ИК-спектрах соединений **9a-ж** обнаружены интенсивные полосы поглощения в области 1627 - 1631 cm^{-1} , соответствующие $C=N$ связи и 1247-1263 cm^{-1} , характерные для связи $=C-O-C=$ в 1,3,4-оксадиазолах [8, 106].

В ЯМР ^1H спектрах соединений **9а-ж** сигнал протонов CH_2 группы проявляется в виде синглета с хим. сдвигом 6.14-6.20 м.д. Изучение значений сигналов химических сдвигов для CH_2 группы у соединений **9а-ж** указывает на то, что наличие фенильного кольца, связанного с атомом $\text{C}^{2'}$, независимо от природы заместителями не изменяет акцепторного влияния оксадиазольного цикла на акридоновый фрагмент по сравнению с соединением **9** (6.15 м.д.), не имеющим заместителей в положении $\text{C}^{2'}$.

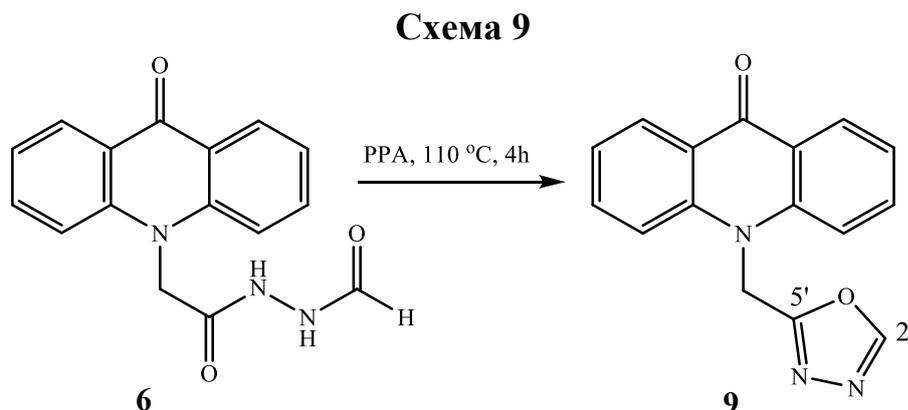
В ЯМР ^{13}C спектрах **9а-ж** присутствуют два сигнала с хим. сдвигами 161.8 - 163.0 м.д. и 163.3-165.3 м.д., характерные для атомов углерода C^5 и $\text{C}^{2'}$ 1,3,4-оксадиазольного кольца, соответственно.

Изучение хромато-масс-спектров синтезированных соединений **9а-е** продемонстрировало наличие пиков молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ с максимальной интенсивностью, значения m/z , которых соответствуют вычисленным молекулярным массам соединений с предполагаемой структурой.

Общее направление фрагментации под ионизирующим действием электроспрея (ESI) для всех 1,3,4-оксадиазолов **9а-е** идет до образования акридонового фрагмента. Так, на примере соединения **9а** в масс-спектре зарегистрирован пик молекулярного иона с максимальной интенсивностью 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), (M - молекула анализируемого вещества) и пики осколков ионов 251 $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ (5), 208 $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}-\text{H}]^+$ (10), 196 $[\text{C}_{13}\text{H}_8\text{NO}+\text{H}]^+$ (5), соответствующий состав фрагментов позволяет с большой долей вероятности представить структуру анализируемого вещества

Также нами был синтезирован 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол **9**, для этого полученный ранее N'-формил-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид **6е** циклизовали в полифосфорной кислоте, нагретой до 110 °C, в течение 4 ч. Выход составил 85% (схема 9). Соединение **9** представляет собой стабильное кристаллическое высокоплавкое вещество светло-желтого цвета, нерастворимое в воде, плохо растворимое в спиртах,

хорошо растворимое в ДМФА и ДМСО. Растворы обладают выраженной голубой флуоресценцией.



Строение оксадиазола **9** подтверждено комплексом спектральных свойств. В ЯМР ^1H спектре протон оксадиазольного фрагмента регистрируется с хим. сдвигом 9.28 м.д. А сигнал протонов, относящихся к метиленовой группе, регистрируется в виде синглета с химическим сдвигом 6.15 м.д. При этом стоит отметить, что величина химического сдвига протонов CH_2 -группы сдвинута в область слабого поля по сравнению с хим. сдвигом (5.30 м.д.) исходного формилгидразида **6e**, что указывает на акцепторное влияние 1,3,4-оксадиазольного цикла по отношению к акридоновому фрагменту.

В ЯМР ^{13}C спектре соединения **9** обнаружены два сигнала с хим. сдвигами 155.6 м.д. и 162.7 м.д., характерные для атомов углерода $\text{C}^{2'}$ и $\text{C}^{5'}$ в 1,3,4-оксадиазольном ядре, соответственно.

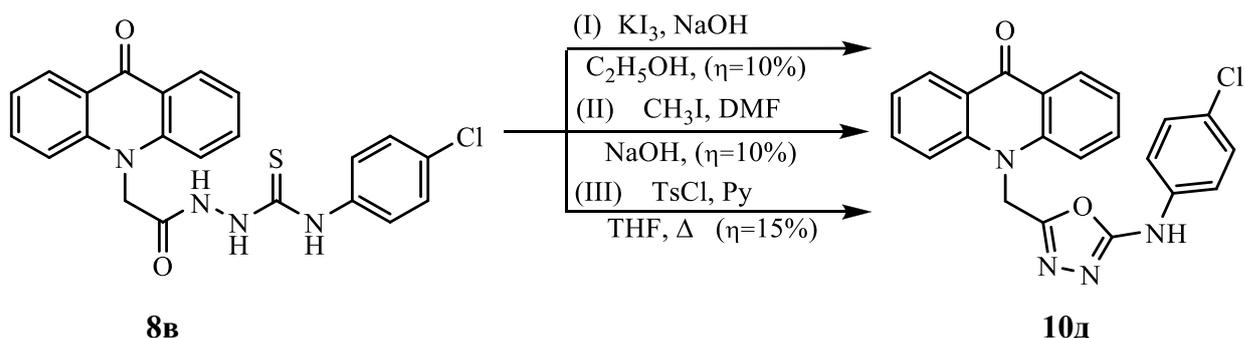
В ИК-спектрах соединения **9** в области 1633 см^{-1} присутствует интенсивная полоса поглощения, характерная для $\text{C}=\text{N}$ связей оксадиазольного ядра. Образование оксадиазольного цикла также может быть подтверждено наличием интенсивной полосы поглощения в области 1265 см^{-1} , относящейся к валентным колебаниям $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{C}$ в 1,3,4-оксадиазолах [106].

2.5.1 Синтез N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

В данной работе были синтезированы некоторые производные акридона, содержащие фрагмент 1,3,4-оксадиазол-2-амина. Удобными исходными соединениями для получения соединений такого рода могут быть N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазиды [1, 3, 5, 31, 110-114].

Первоначально для получения N-арил-1,3,4-оксадиазол-2-аминов нами было опробовано три способа (см. схема 10), основанные на циклизации тиосемикарбазидов. В первом случае исходный тиосемикарбазид **8в** циклизовали в растворе трийодида калия с гидроксидом натрия в этаноле, в этих условиях соединение **10д** было выделено с выходом 10% (способ I, схема 10). Увеличение продолжительности времени реакции не способствовало заметному повышению выхода целевого оксадиазоламина. На следующем этапе нами была опробована альтернативная схема, в соответствии с работами [115,116] основанная на алкилировании тиосемикарбазид метилйодидом с последующей циклизацией полученного S-метилизотиосемикарбазид в щелочных условиях. Реакция алкилирования идет не до конца, даже наличие трехкратного избытка метилйодида не привело к увеличению выхода целевого соединения. После выделения продукта выход составил 10% (способ II, схема 10). Также нами был опробован метод, по которому исходный тиосемикарбазид кипятили с двумя эквивалентами тозилхлорида в присутствии пиридина в тетрагидрофуране, выход составил 15% (способ III, схема 10):

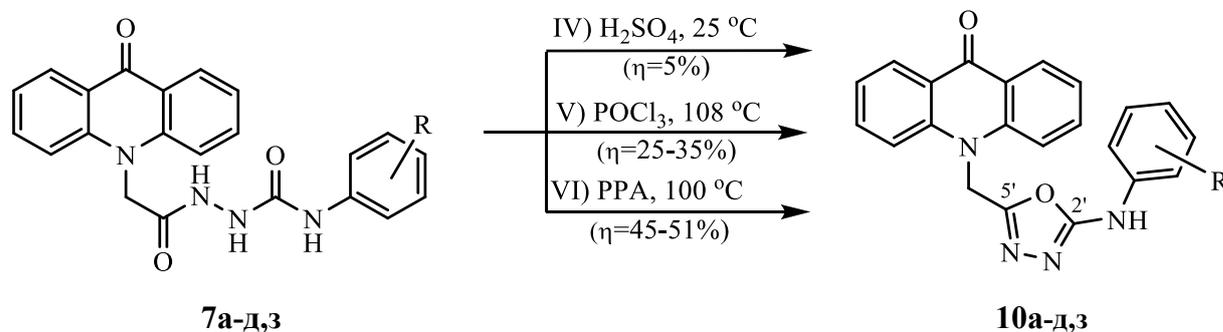
Схема 10



Таким образом, все три способа, основанные на циклизации N^1 -ацил- N^4 -арил-тиосемикарбазидов акридонуксусной кислоты, обладают рядом недостатков (низкий выход, многостадийность синтеза). В литературе [27-29, 117-118] сообщается о получении 1,3,4-оксадиазоламинов с помощью циклизации N^1 -ацил- N^4 -арил-семикарбазидов под действием водоотнимающих агентов, таких как полифосфорная кислота, серная кислота или оксохлорид фосфора, поэтому на следующем этапе мы получали N -арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины **10а-д,з** из семикарбазидов **7а-д,з** по схеме 11.

Первоначально на примере семикарбазида **7д** мы проводили циклизацию в концентрированной серной кислоте при различных температурных режимах (25-80 °С), однако выделить целевые 1,3,4-оксадиазоламины удалось лишь с незначительными выходами (5%) (способ IV, схема 11).

Схема 11



R=2-F (**а**); R=3-F (**б**); R= 4-F (**в**); R=3-Cl (**г**); R=4-Cl (**д**); R=4-CH₃ (**з**).

При непродолжительном кипячении (2ч) соединений (**7а-д,з**) в оксохлориде фосфора с выходами (25-35%) были получены 1,3,4-оксадиазоламины **10а-д,з** (способ V, схема 11). Нагревание семикарбазидов в полифосфорной кислоте при температуре 100 °С в течение 4 ч позволило получить целевые 1,3,4-оксадиазоламины **10а-д,з** с выходом 45-51% (способ VI, схема 11). Побочным продуктом реакции является гидразид акридонуксусной кислоты, содержание, которого в реакционной смеси, возрастает с увеличением температуры (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Условия синтеза и выход N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин **10д**

Исходное соединение	Циклизующий агент	Условия	Выход, %
8в	KI ₃ , NaOH	C ₂ H ₅ OH, Δ, 2ч	10
8в	TsCl, Py	ТГФ, Δ, 2ч	15
8в	CH ₃ I, NaOH	ДМФА, 25 °С, 4ч	10
7д	H ₂ SO ₄	25 °С, 4ч	5
	H ₂ SO ₄	80 °С, 4ч	0
7д	POCl ₃	108 °С, 2ч	25
7д	ПФК	80 °С, 4ч	20
	ПФК	80 °С, 8ч	25
	ПФК	100 °С, 4ч	51
	ПФК	130 °С, 4ч	21

Таким образом, для получения N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов предпочтительным является способ, основанный на реакции циклоконденсации соответствующих N¹-ацил-N⁴-арил-семикарбазидов **7 а-д,з** в полифосфорной кислоте.

Идентичность соединения **10д**, синтезированного различными способами, была подтверждена методами хромато-масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии.

Соединения **10а-д,з** представляют собой стабильные кристаллические высокоплавкие вещества желтого цвета, хорошо растворимы в ацетоне, диксане, ТГФ, ДМФА и ДМСО.

В ИК-спектрах соединений **10а-д,з** имеются полосы поглощения, характерные для 1,3,4-оксадиазольного цикла. В области 1633-1647 см⁻¹ наблюдаются полосы поглощения, характерные для колебаний -O-C=N связей оксадиазольного цикла [3, 106]. Образование оксадиазольного цикла можно также подтвердить наличием полос поглощения в области 1259-1265 см⁻¹, характерных для валентных колебаний =C-O-C= в 1,3,4-оксадиазолах. Наличие NH группы подтверждается широкой полосой поглощения при 3370-3340 см⁻¹ [8, 106, 119].

В ЯМР ^1H спектрах соединений **10а-д,з** сигналы протонов аминогруппы наблюдаются в виде синглета в слабом поле 10.52-10.75 м.д. Протоны метиленовой группы проявляется в виде синглета δ 6.00 - 6.02 м.д. В ЯМР ^{13}C спектрах **10а-д,з** присутствуют два сигнала в области 153.3 -156.4 м.д. и 160.7 - 161.8 м.д., характерные для атомов углерода $\text{C}^{2'}$ и $\text{C}^{5'}$ 1,3,4-оксадиазольного кольца, соответственно.

2.6 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина

Производные 1,3,4-тиадиазоламинов занимают важное место в фармацевтическом производстве и хорошо известны, как антибактериальные, противоопухолевые, противогрибковые, противовоспалительные, противотуберкулезные, противовирусные, мочегонные и др. средства [31, 41, 84-86].

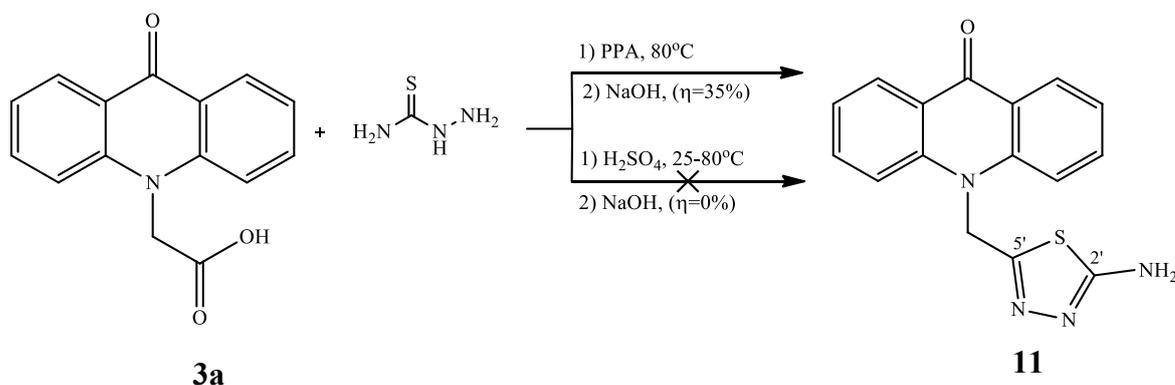
При постановке данного исследования нами было уделено внимание разработке способов синтеза 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина **11** на основе доступных исходных реагентов.

Широко применяемый метод получения 1,3,4-тиадиазоламинов основывается на циклизации карбоновых кислот и тиосемикарбазидов в среде водоотнимающих агентов, в качестве дегидратирующих агентов используют концентрированную серную кислоту, полифосфорную кислоту, метансульфоновую кислоту, олеум, POCl_3 [30, 120-122]. Для получения 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина **11** мы использовали акридонуксусную кислоту и тиосемикарбазид. Первоначально синтез тиадиазоламина проводили в концентрированной серной кислоте нагретой, до $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч, однако выделить продукт циклизации не удалось, варьирование температуры и времени протекания реакции не привело к получению целевого тиадиазоламина.

Замена серной кислоты на ПФК позволила синтезировать целевой продукт. Взаимодействием АУК с тиосемикарбазидом в среде

полифосфорной кислоты, нагретой до 80 °С, в течение 6 ч позволило получить соединение **11** с выходом 35%. Увеличением температуры в реакционной смеси до 110 °С, нам не удалось выделить целевого продукта, при этом методом хромато-масс-спектрометрии в реакционной смеси были обнаружены продукты деструкции акридонуксусной кислоты, соответствующие пику молекулярного иона акридона и N-метилакридона. При температуре реакционной массы 50 °С исходные реагенты в реакцию циклизации не вступают. Таким образом, оптимальными условиями для синтеза 5-(9-оксоакридин-10(9H)-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **11** является использование полифосфорной кислоты, нагретой до 80 °С:

Схема 12



Соединение **11** представляет собой кристаллическое высокоплавкое вещество оранжевого цвета, нерастворимое в воде, плохо растворимое в спиртах, хорошо растворяется в ДМФА и ДМСО, растворы обладают хорошо выраженной голубой флуоресценцией.

В ИК-спектре соединения **11** наблюдается поглощение в области 1627 см⁻¹, что характерно для колебаний 1,3,4-тиадиазольного кольца [20, 106, 123] и в области 3226 см⁻¹, соответствующее колебаниям аминогруппы.

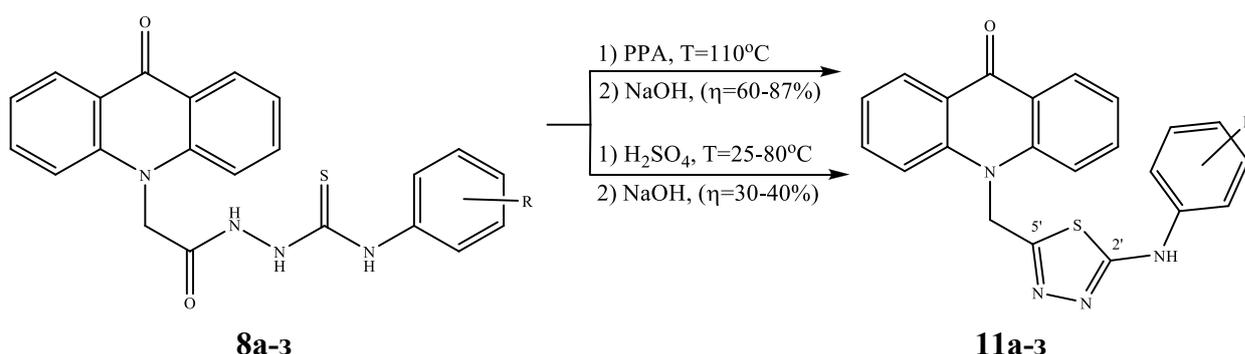
В ЯМР ¹H спектрах сигнал протонов аминогруппы наблюдается в виде синглета с хим. сдвигом 7.22 м.д.. Стоит также отметить, что сигнал протонов СН₂-группы соединения **11** сдвинут в более слабое поле 5.97 м.д., чем в исходной акридонуксусной кислоте (5.36 м.д.), что указывает на

акцепторное влияние 1,3,4-тиадиазольного цикла на акридоновый фрагмент. В ЯМР ^{13}C спектре соединения **11** обнаружены два сигнала в области с хим. сдвигом 153.6 м.д. и 169.6 м.д., характерные для атомов углерода C^5 и C^2 в 1,3,4-тиадиазольном ядре, соответственно.

2.6.1 Синтез N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

С целью расширения ряда 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и получения соединений, замещенных по атому азота аминогруппы, была проведена реакция циклизации N^1 -ацил- N^4 -арил-тиосемикарбазидов **8a-з** в среде кислотных водоотнимающих агентов, таких как ПФК, H_2SO_4 [124, 125].

Схема 13



R=H (**a**); R=4-F (**б**); R=4-Cl (**в**); R=4-Br (**г**); R=4-NO₂ (**д**); R=4-CH₃ (**е**); R=2,3-(Cl)₂ (**ж**); R=3-CF₃ (**з**).

Первоначально синтез соединений **11a-з** проводили в среде концентрированной серной кислоты. Реакцию циклизации проводили при комнатной температуре, этой температуры было достаточно, чтобы в течение 6 ч, образовался целевой 1,3,4-тиадиазоламин **11a** с выходом 30%. С целью увеличения выхода продукта циклизации реакцию в смеси нагревали до 80 °С это способствовало увеличению выхода до 40%, но с увеличением температуры в смеси возрастала доля сульфированного продукта циклизации, а при температуре 110 °С был обнаружен полностью сульфированный продукт циклизации.

С целью увеличения выхода и снижения доли побочных реакций, соединения **11a-з** получали в полифосфорной кислоте при температуре 80 °С в течение 6 ч, однако данной температуры было не достаточно для циклизации исходных тиосемикарбазидов в целевые 1,3,4-тиадиазоламины **11a-з**. Увеличение температуры до 110 °С позволило увеличить выходом соединений **11a-з** до 60-87%, дальнейшее увеличение температуры не способствовало увеличению выхода 1,3,4-тиадиазоламинов.

Соединения **11a-з** представляют собой стабильные кристаллические высокоплавкие вещества оранжевого цвета. В отличие от соединений **10a-з** производные тиадиазоламинов **11a-з** плохо растворимы в спиртах, ацетоне, ацетонитриле, хорошо растворяются в ДМФА и ДМСО.

В ИК-спектрах соединений **11a-з** в области 3256-3283 см⁻¹ наблюдается широкая полоса поглощения, что соответствует колебаниям NH связи, также обнаружена полоса в области 1623-1631 см⁻¹, отвечающая колебаниям группы -S-C=N, полосы поглощения в области, соответствующие колебаниям карбонильной и тиокарбонильной групп исходных тиосемикарбазидов, отсутствуют.

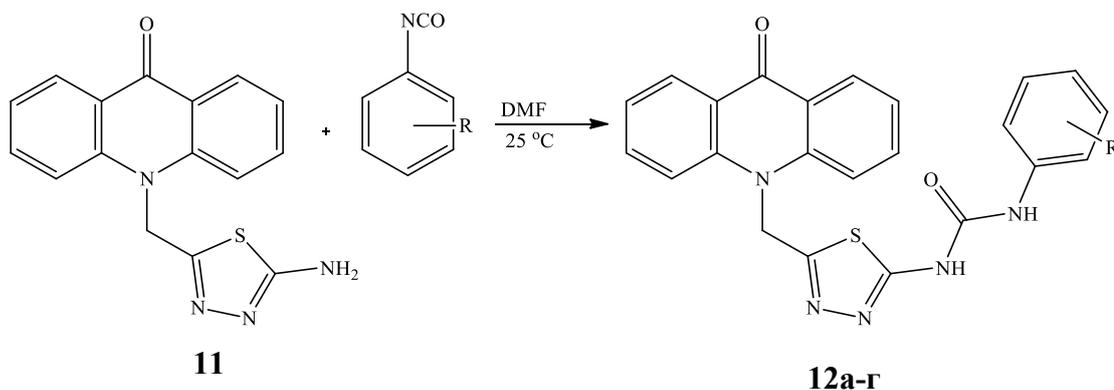
В ЯМР ¹H спектрах сигнал протонов аминогруппы проявляется в виде синглета в слабой области с хим. сдвигом 10.69-9.58 м.д. В ЯМР ¹³C спектрах отсутствуют сигналы атомов углерода, входящих в состав карбонильной и тиокарбонильной групп, характерных для исходных тиосемикарбазидов. Также, появились два новых сигнала в области 154.5 - 157.2 м.д. и 164.2 - 166.9 м.д. характерные для атомов углерода C^{5'} и C^{2'} 1,3,4-тиадиазольного ядра, соответственно.

2.6.2 Изучение взаимодействия 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с различными ацилирующими реагентами

Известно, что производные 1,3,4-тиадиазоловаминов проявляют биологическую активность [41-43, 126]. С целью расширения ряда

биологически активных производных 1,3,4-тиадиазоламинов, содержащих фрагмент акридона нами были синтезированы ряды N-арил-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевин **12а-г** по схеме 14:

Схема 14



R=3-Cl (**а**); R=4-Cl (**б**); R=4-NO₂ (**в**); R=4-CH₃ (**г**).

Первоначально взаимодействие тиадиазоламина с арилизоцианатами проводили в безводном ацетонитриле при комнатной температуре, однако в этих условиях наблюдалось образование большого количества побочных продуктов реакции, идентифицировать которые не удалось. Замена ацетонитрила на N,N'-диметилформамид способствовало значительному снижению образования побочных продуктов реакции и увеличению выхода целевых соединений **12а-г** до 69-73%.

В ИК-спектрах соединений **12а-г** в области 1699-1714 см⁻¹, присутствуют интенсивные полосы поглощения характерные для карбонильной группы карбамида, полоса поглощения соответствующая NH связи наблюдается при 3351-3381 см⁻¹. Во всех случаях в ЯМР ¹H спектрах сигналы NH группы регистрируются в виде уширенных синглетов, так одна NH группа проявляется с хим. сдвигом 8.84-9.70 м.д., а вторая аминогруппа регистрируется в слабом поле 10.97-11.37 м.д.

В масс-спектрах соединений **12а-г** наиболее интенсивный пик отвечает молекулярному иону. Для всех соединений этого ряда фрагментация под действием электроспрея идет по пути отрыва от молекулярного иона

карбамидного и тиадизольного фрагментов до образования стабильного акридинового ядра. В масс-спектрах соединений **12а-г** присутствуют пики молекулярных ионов с наибольшей интенсивностью ($[M+H]^+$ (100)), соответствующие предполагаемой структуре, и пики осколков ионов средней интенсивности, 336 $[C_{17}H_{11}N_4O_2S+H]^+$ (15), 308 $[C_{16}H_{11}N_4OS+H]^+$ (10), 196 $[C_{13}H_8NO+H]^+$ (5).

С целью расширения ряда соединений, обладающих различными видами биологической активности, нами были синтезированы различные N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамиды.

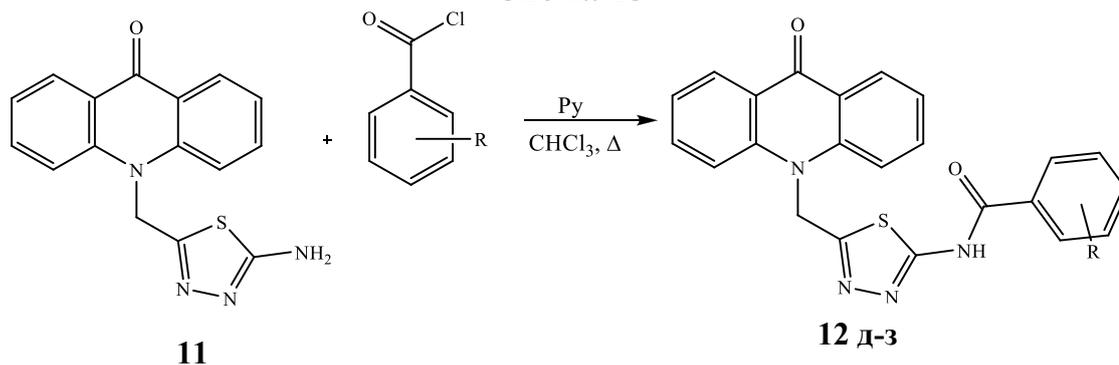
На примере получения соединения **12е** было исследовано влияние различных растворителей на выход продукта реакции. В таблице 2.6. приведены условия и выходы продукта реакции **12е**.

Таблица 2.6.- Условия синтеза и выход 4-хлор-N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамида **12е**

Растворитель	Условия	Выход, %
CH ₃ CN	пиридин, 25°C, 1ч	15
CH ₃ CN	пиридин, 0°C, 1ч	27
ДМФА	пиридин, 25°C, 1ч	20
ТГФ	пиридин, 25°C, 1ч	30
CH ₂ Cl ₂	пиридин, 25°C, 1ч	46
CHCl ₃	пиридин, 25°C, 1ч	71
CHCl₃	пиридин, 62°C, 1ч	80

Было установлено, что оптимальным растворителем для проведения реакции ацилирования является хлороформ, поэтому в дальнейшем синтез ациламидов **12 д-з** осуществляли ацилированием замещенными бензоилхлоридами соединения **11** в среде кипящего хлороформа, с использованием пиридина в эквимольном соотношении. Выход соединений **12 д-з** составил 77-83% (схема 15).

Схема 15



R=2-F (д); R= 2-Cl (е); R= 4-Cl (ж); R=4-CH₃ (з).

Соединения **12д-з** представляют собой желто-оранжевые кристаллические вещества, плохо растворимые в большинстве растворителей, кроме ДМФА и ДМСО.

В ИК-спектрах **12д-з** наблюдаются характерные полосы поглощения 1608-1610 см⁻¹ (C⁹=O), 1668-1693 см⁻¹ (C_{амид}=O), 3396-3441 см⁻¹ (NH).

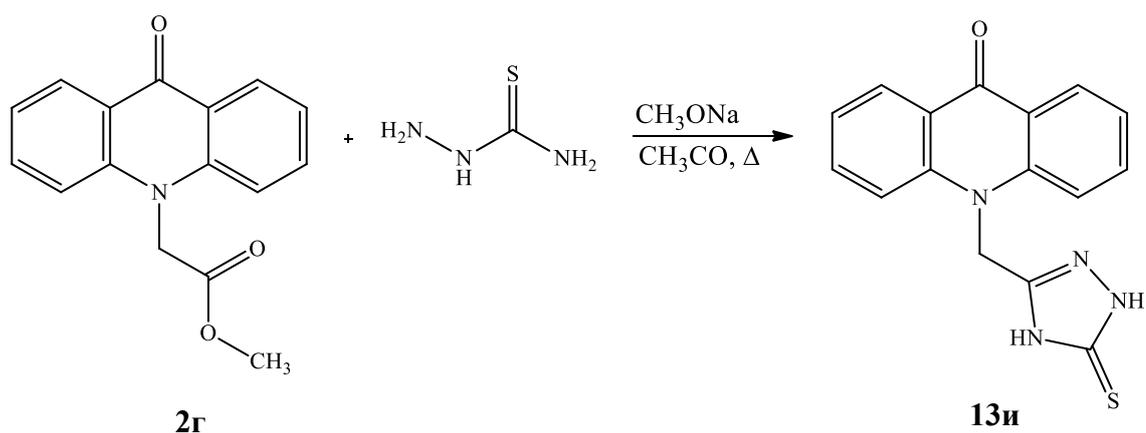
В ЯМР ¹H спектрах соединений **12 д-з** в слабом поле с хим. сдвигом 13.16-13.26 м.д. регистрируется уширенный синглет характерный для NH группы. В ЯМР ¹³C спектрах появился сигнал, характерный для карбонильного атома углерода амидной группы с химическим сдвигом 162.7-165.4 м.д.

2.7 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Для производных 1,2,4-триазола характерно проявление широкого спектра биологической активности: антимикробной, противогрибковой, седативной, туберкулостатической, противовоспалительной, мочегонной и противовирусной [31, 88-90, 127].

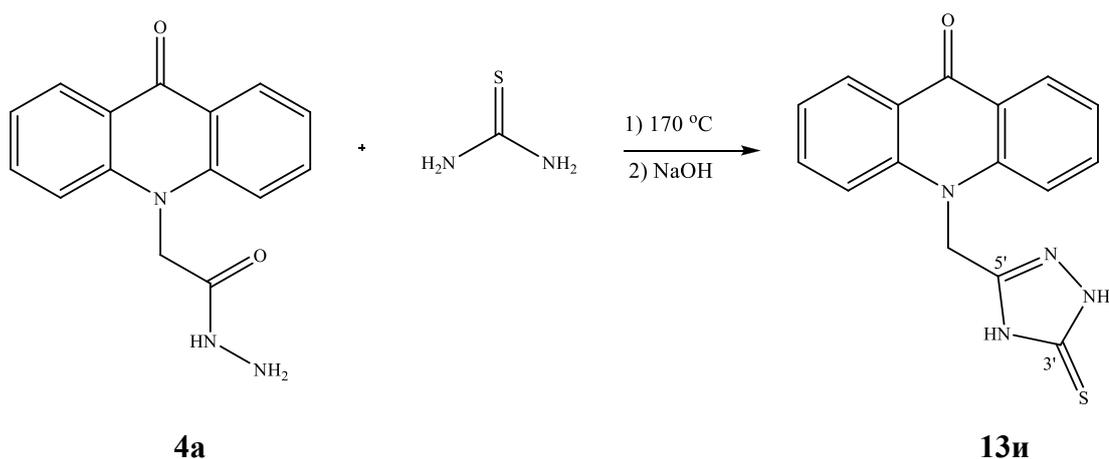
Первоначально 1,2,4-триазолин-3-тион **13и** мы пытались получить конденсацией метилового эфира акридонуксусной кислоты **2г** с тиосемикарбазидом в метаноле в присутствии метилата натрия по аналогии с работами [52, 128]. Так, соединение **13и** было получено с выходом 10% (схема 16).

Схема 16

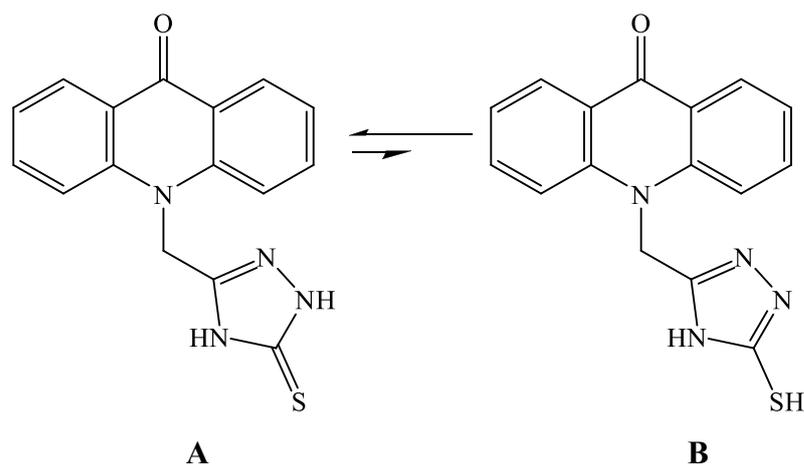


Из работы [54] известно, что 1,2,4-триазолин-3-тионы можно получать спеканием гидразида с тиомочевинной. Так, спеканием гидразида **4a** с тиомочевинной при 170 °С в течение 4 ч, был синтезирован 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион, который после обработки реакционной смеси 10% раствором гидроксида натрия был переведен в водорастворимую натриевую соль, что позволило отделить фильтрованием целевой триазол от примесей. После подкисление соляной кислотой фильтрата, выпал осадок соединения **13и**, выход составил 55% (схема 17).

Схема 17



Известно, что для 1,2,4-триазолинтионов характерна тиол (**B**) – тионная (**A**) таутомерия:



Анализ спектральных данных позволил установить, что соединение **13и**, существует преимущественно в тионной (**A**) форме. Об этом свидетельствует отсутствие поглощений в ИК-спектрах характерных для валентных колебаний -SH связей в области 2500-2600 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре соединения **13и** сигнал протона NH-группы от 1,2,4-триазол-3-тиона проявился в виде синглета в слабом поле с хим. сдвигом 13.53 м.д. В ЯМР ¹³C спектре соединения **13и** появились два новых сигнала с хим. сдвигом 148.9 м.д. и 167.1 м.д., характерные для атомов углерода C^{5'} и C^{3'} в ядре 1,2,4-триазола, соответственно. Наличие сигнала в области с хим. сдвигом 167.1 м.д. указывает на то, что атом C^{3'} входит в состав тионной группы C=S [106, 129].

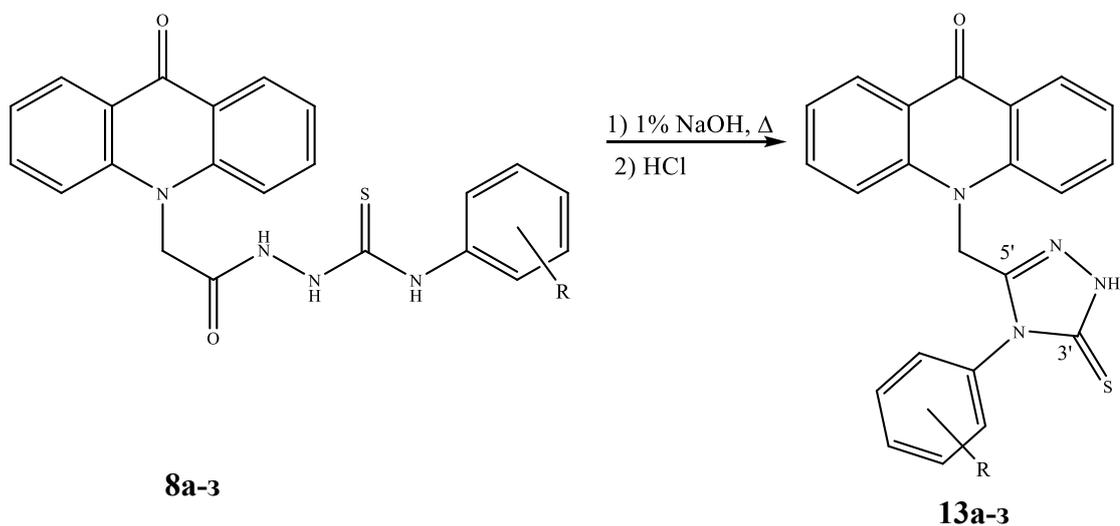
Таким образом, на основании данных ИК- и ЯМР-спектроскопии можно заключить, что 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион **13и**, как в кристаллическом виде, так и в растворе ДМСО существует преимущественно в тионной форме, что согласуется с данными литературы [130-132].

2.7.1 Синтез 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

С целью получения ближайших гомологов 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов, имеющих заместитель в четвертом

положении триазольного кольца, мы подвергали циклизации N^1 -ацил- N^4 -арил-тиосемикарбазиды **8a-з**, в качестве циклизующего агента использовали раствора гидроксида натрия по схеме 18. В соответствии с работами [50, 51] нами были опробованы различные концентрации раствора гидроксида натрия от 10 до 2 масс. %. Во всех случаях реакцию циклизации проводили при кипячении в течение 2 ч. Анализ реакционных смесей показал наличие продукты щелочного гидролиза исходных тиосемикарбазидов. И только использование 1% раствора гидроксида натрия позволило получить целевые продукты **13a-з** с минимальным содержанием побочных продуктов реакции.

Схема 18



R=H (**a**); R=4-F (**б**); R=4-Cl (**в**); R=4-Br (**г**); R=4-CH₃ (**е**); R=2,3-(Cl)₂ (**ж**); R=3-CF₃ (**з**).

В ходе реакции образовались водорастворимые натриевые соли 3-меркапто-1,2,4-триазолов, которые были переведены в соответствующие 1,2,4-триазолинтионы **13a-з** путем подкисления соляной кислотой с выходами 70-77%.

Соединения **13a-з** также, как и **13и** существуют преимущественно в тионной форме. В ИК-спектрах отсутствует область поглощения при 2500-2600 см⁻¹, а в области 1168-1183 см⁻¹ наблюдается интенсивная полоса, характерная для колебаний C=S группы в 1,2,4-триазолин-3-тионах

[106, 129]. В ЯМР ^1H спектрах соединений **13a-z** сигнал протона NH-группы от 1,2,4-триазол-3-тиона проявился в виде синглета в слабом поле с хим. сдвигом 13.8-14.0 м.д. В ЯМР ^{13}C спектрах соединений **13a-z** в области 145.7-148.1 м.д. и 168.6-169.4 м.д. появились два новых сигнала, характерные для атомов углерода $\text{C}^{5'}$ и $\text{C}^{3'}$ 1,2,4-триазол-3-тионового ядра, соответственно. Наличие сигнала с хим. сдвигом 169 м.д. указывает на то, что атом $\text{C}^{3'}$ входит в состав связи $\text{C}=\text{S}$ [106].

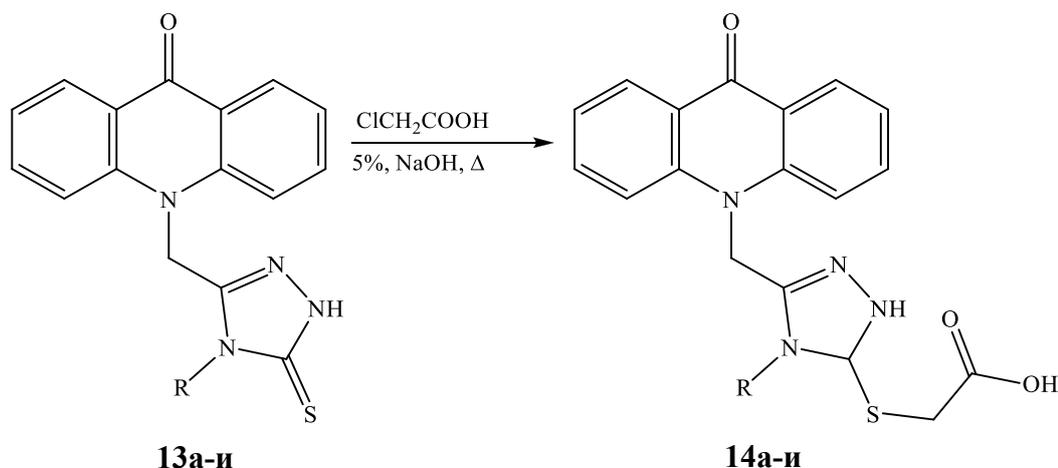
В масс-спектрах соединений **13a-z** наиболее интенсивный пик отвечает молекулярному иону. Все исследованные 1,2,4-триазолин-3-тионы **13a-z** под воздействием электроспрея фрагментируются с общим направлением отрыва от молекулярного иона триазольного цикла, с дальнейшим отрывом фрагментов до образования стабильного акридинового ядра. На примере соединения **13a** в масс-спектре были зарегистрированы фрагменты пиков молекулярного иона 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100) и пики осколков ионов, соответствующих структуре исследуемого соединения: 208 $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}-\text{H}]^+$ (5), 196 $[\text{C}_{13}\text{H}_8\text{NO}+\text{H}]^+$ (10).

2.7.2 Алкилирование 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов монохлоруксусной кислотой

Известно, что наличие алкильных заместителей при атоме серы в меркаптотриазолах повышают их биологическую активность [133-135]. В результате кипячения 1,2,4-триазолин-3-тионов **13a-и** с монохлоруксусной кислотой в 5%-ном водном растворе NaOH, в течение 3 ч, с выходами 80-91% были получены соединения **14a-и** по схеме 19.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **14a-и** сигнал протона COOH-группы регистрируется в виде синглета в слабом поле 12.92-12.97 м.д. Так же в спектрах, появился еще один синглет метиленовой группы остатка уксусной кислоты в области 3.95-3.98 м.д. В ЯМР ^{13}C спектрах соединений **14a-и** регистрируется сигнал в области 169.5 - 170.1 м.д., который указывает на наличие в структуре атома углерода COOH-группы [106].

Схема 19



R=C₆H₅ (**а**); R=4-F-C₆H₄ (**б**); R=4-Cl-C₆H₄ (**в**); R=4-Br-C₆H₄ (**г**);
 R=4-CH₃-C₆H₄ (**е**); R=2,3-(Cl)₂-C₆H₃ (**ж**); R=3-CF₃-C₆H₄ (**з**); R=H (**и**).

В ИК-спектрах соединений **14а-и** появилась новая полоса поглощения в области 1728-1741 см⁻¹, характерная для карбоксильной связи С=О. Также установлено, что при алкилировании 1,2,4-триазилин-3-тионов хлоруксусной кислотой, реакция идет по атому серы [135-137]. Это подтверждается и в нашем случае, так как в ЯМР ¹³С спектрах регистрируется сигнал с химическим сдвигом 34.8-35.1 м.д., который указывает, что в структуре присутствует -S-CH₂- связь [106].

2.8 Исследование биологической активности синтезированных соединений

На первом этапе медико-биологических исследований биологическую активность синтезированных соединений оценивали с помощью компьютерной программы PASS Professional 2010.1 (Prediction of Activity Spectra for Substance) [138]. Данная программа предназначена для прогноза возможного спектра биологической активности у исследуемого вещества по его структуре. Для анализа и статистической обработки результатов PASS использовали программу Pharma Expert 2010.1 [139]. Программа PASS на

основании структурной формулы исследуемого соединения прогнозирует основные и побочные фармакологические эффекты, механизм действия, токсичность, метаболизм, транспорт и влияние на экспрессию генов.

Предполагаемая активность представляет собой список активностей с вероятностями того, что «вещество будет активно» (P_a) и «вещество будет не активно» (P_i) для каждого вида активности. Результат прогнозирования выводится в виде списка с названиями активности, с рассчитанными значениями вероятностей наличия (P_a) или отсутствия (P_i) видов активности. Если значение $P_a > 0.7$, то, вероятно, что данное соединение обладает данным видом биологической активности, возможно, что это вещество является аналогом лекарственного препарата. Если $0.5 < P_a < 0.7$, то сохраняется большая вероятность, проявления данным соединением этого вида биологической активности, но совпадение исследуемого вещества с известными лекарственными соединениями менее вероятно. Список группируется по уменьшению величины $P_a - P_i$, так биологическая активность, проявление которой наиболее вероятно, будет расположена вверху списка. Результаты прогнозируемых видов активности указывают на перспективность направления дальнейшего исследования препарата.

В результате компьютерного прогнозирования установлено, что исследуемые соединения с большой степенью вероятности могут проявлять противовирусную, противомикробную, противотуберкулезную, противоопухолевую и противоконвульсивную активность. Основываясь на результатах компьютерного прогнозирования и литературного обзора, нами было принято решение изучить превалирующие виды активности (противомикробную, противогрибковую и противотуберкулезную) в условиях *in vitro* для некоторых представителей различных классов синтезированных соединений (приложения 1 - 4).

2.8.1 Испытания на противомикробную активность

В соответствии с прогнозом программы PASS, нами были отобраны ряды соединений для исследования на наличие противомикробной активности.

Соединения: **4а-в; 5а,б,в,д,з,л,п; 6г; 7д; 8в; 9а,б,в,г,е; 10д; 11, 11а, 11б, 11в; 12ж; 13а, 13б,13в** были испытаны на противомикробную активность в лаборатории микробиологических испытания на кафедре микробиологии КГМУ в группе к.м.н. Климовой Л.Г. по методике [140]. Испытания проводились *in vitro* на шести тест-штаммах микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, которые являются представителями грамотрицательных бактерий; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, - грамположительные бактерии, а также в отношении представителя низших грибов рода *Candida* - *Candida albicans*.

Определение противомикробной активности проводили следующим образом: стеклянные чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, заливали расплавленной агаровой средой, предварительно засеянной тест-штаммами микроорганизмов. Взвесь тест-микробов для посева на чашки Петри готовили по стандарту мутности на 10 ЕД. В качестве посевного материала использовали суточные культуры. Взвесь каждого вида микроорганизма засевали на чашку Петри. Микробная нагрузка составляла $1 \cdot 10^6$ микробных клеток в 1 мл. При определении антимикробной активности исследуемых веществ готовили их растворы концентрацией 0.5%, 1.0 %, 2.0%, помещали в центр цилиндра (0,1 мл). Затем чашки инкубировали при температуре $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ в течение 18-20 ч. В качестве эталонного антимикробного препарата, чья структура близка к исследуемым соединениям, был использован стандартный раствор этакридина лактата (Риванол, 2-Этокси-6,9-диаминоакридина лактат) в тех же концентрациях. Диаметр зон угнетения роста тест-микробов измеряли при помощи микролинейки с точностью до 1 мм. Результаты противомикробной активности исследуемых соединений представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7 - Результаты испытаний синтезированных соединений на противомикробную активность в условиях *in vitro*

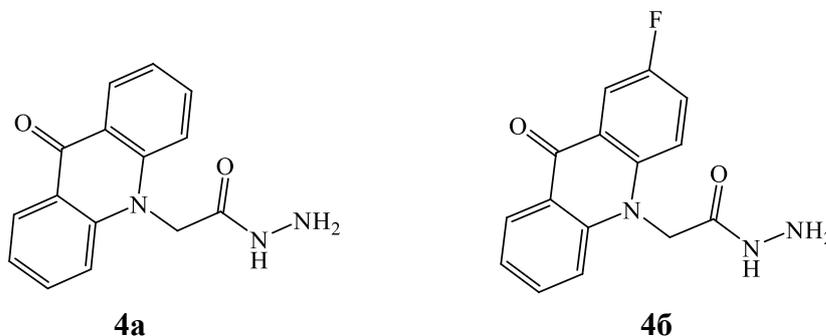
Соединение	С, %	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>P. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>C. albicans</i> (NCTC 2625)
		Зона задержки роста/мм					
1	2	3	4	5	6	7	8
4а	1	8,50±0,34	12,00±0,48	11,50±0,46	8,50±0,35	12,50±0,50	12,50±0,50
	2	9,50±0,38	14,50±0,58	13,50±0,54	9,00±0,36	13,50±0,54	15,00±0,60
4б	1	13,50±0,66	10,00±0,37	12,75±0,38	15,00±1,09	11,50±0,32	17,00±0,43
	2	16,75±0,38	14,75±0,38	14,25±0,57	18,75±0,82	14,25±0,57	19,25±0,78
4в	1	11,00±0,45	8,00±0,33	10,50±0,43	9,00±0,34	7,00±0,31	8,00±0,33
	2	12,00±0,41	8,00±0,37	12,5±0,46	9,50±0,37	8,00±0,37	8,00±0,32
5а	1	9,50±0,38	13,50±0,45	9,00±0,37	8,50±0,36	8,00±0,29	9,50±0,37
	2	9,00±0,45	12,50±0,42	10,00±0,48	9,00±0,34	8,50±0,32	9,50±0,39
5б	1	8,50±0,25	14,00±0,56	14,00±0,56	15,00±0,60	13,00±0,42	15,00±0,60
	2	9,50±0,28	17,00±0,68	15,00±0,60	15,00±0,60	16,50±0,66	17,00±0,68
5в	1	8,00±0,34	8,50±0,31	11,50±0,45	10,00±0,39	13,00±0,37	10,50±0,42
5д	1	8,00±0,32	11,50±0,46	8,50±0,34	9,00±0,36	9,00±0,36	13,00±0,52
	2	8,00±0,32	12,00±0,48	9,00±0,36	10,00±0,40	10,00±0,40	14,50±0,58
5з	1	8,00±0,32	9,50±0,38	8,50±0,34	11,50±0,46	10,50±0,42	9,00±0,36
	2	8,00±0,32	12,50±0,50	9,50±0,38	13,50±0,54	14,50±0,58	10,50±0,42
5л	1	11,50±0,46	10,50±0,42	13,00±0,52	14,00±0,56	11,00±0,44	13,50±0,54
	2	12,50±0,50	11,00±0,44	14,50±0,58	18,00±0,72	13,50±0,54	15,50±0,62
5п	0.5	15,50±0,66	14,25±0,57	14,50±0,50	17,25±0,75	11,50±0,32	18,75±0,82
6г	1	9,50±0,31	24,00±0,62	14,50±0,25	11,50±0,28	10,00±0,36	10,00±0,41
	2	10,50±0,40	27,00±0,85	10,50±0,54	12,00±0,39	10,00±0,41	10,50±0,71
7д	1	8,00±0,31	12,50±0,39	12,50±0,43	10,00±0,47	9,50±0,39	10,00±0,45
	2	13,50±0,41	12,50±0,47	13,50±0,44	12,50±0,39	12,50±0,41	11,00±0,37
8в	1	11,50±0,39	8,00±0,50	8,00±0,48	11,50±0,43	8,50±0,38	13,50±0,56
	2	13,00±0,43	8,00±0,41	8,50±0,37	12,50±0,39	9,50±0,36	14,00±0,38
9а	1	8,00±0,39	13,50±0,42	9,00±0,36	8,00±0,31	19,00±0,52	15,00±0,41
	2	8,50±0,56	17,00±0,69	13,50±0,66	9,50±0,57	22,50±0,63	16,00±0,35
9б	1	10,00±0,39	9,00±0,37	7,50±0,43	8,00±0,35	7,00±0,38	9,50±0,39
	2	14,00±0,53	11,00±0,42	9,50±0,41	9,50±0,29	9,50±0,31	11,00±0,48
9в	1	9,50±0,41	16,50±0,39	9,50±0,36	15,00±0,39	15,50±0,49	16,50±0,52
	2	12,00±0,35	18,00±0,63	14,00±0,47	15,00±0,58	17,00±0,51	21,50±0,62
9г	1	9,50±0,39	13,00±0,43	8,50±0,37	10,00±0,35	15,50±0,36	15,50±0,43
	2	12,00±0,48	12,00±0,45	11,00±0,31	13,50±0,37	19,00±0,74	16,00±0,58
9е	1	9,50±0,38	9,00±0,37	9,50±0,32	10,00±0,41	8,00±0,35	16,00±0,42
	2	12,00±0,47	10,50±0,32	10,50±0,38	9,50±0,35	9,50±0,41	23,50±0,58
10д	1	12,50±0,46	8,00±0,44	12,50±0,37	13,50±0,43	11,00±0,43	12,50±0,43
	2	9,50±0,48	9,50±0,50	12,00±0,43	12,50±0,45	10,00±0,43	11,00±0,32
11	1	11,50±0,58	9,50±0,48	10,50±0,38	9,00±0,51	7,00±0,32	7,50±0,28
	2	12,50±0,45	8,00±0,27	12,50±0,46	9,50±0,41	8,00±0,38	8,00±0,32
11а	1	11,50±0,35	11,50±0,39	12,50±0,47	13,50±0,56	12,00±0,43	12,50±0,46
11б	1	11,00±0,41	12,00±0,46	12,00±0,43	8,00±0,28	8,00±0,37	15,00±0,35
	2	14,50±0,45	15,00±0,39	10,00±0,35	11,50±0,34	11,50±0,41	10,00±0,45
11в	1	11,50±0,28	11,00±0,35	12,00±0,37	11,00±0,45	11,00±0,46	15,00±0,35
	2	10,00±0,41	10,50±0,46	14,00±0,34	10,50±0,35	9,50±0,28	15,50±0,41
12ж	0.5	11,5±0,39	9,0±0,36	12,5±0,43	14,5±0,32	14,5±0,39	14,0±0,35

Продолжение таблицы 2.7

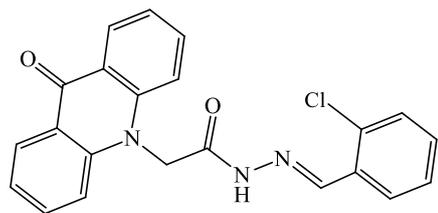
1	2	3	4	5	6	7	8
13а	1	13,50±0,37	8,00±0,35	12,00±0,34	9,00±0,37	10,00±0,37	12,50±0,45
	2	14,50±0,45	8,50±0,41	15,50±0,45	11,00±0,31	12,00±0,45	16,50±0,37
13б	1	8,00±0,34	8,50±0,46	9,00±0,35	9,00±0,41	7,50±0,35	8,00±0,32
	2	8,50±0,35	9,50±0,45	9,50±0,33	9,50±0,37	9,00±0,36	9,50±0,41
13в	1	8,50±0,28	14,00±0,35	10,00±0,39	11,00±0,43	11,00±0,38	9,00±0,35
	2	9,50±0,46	13,50±0,44	10,00±0,45	10,00±0,28	10,00±0,35	10,50±0,46
Риванол	1	12,75±0,47	12,00±1,14	12,50±0,83	17,00±1,02	14,50±0,94	13,50±0,56
	2	14,50±0,57	15,00±0,93	15,00±0,66	20,00±0,97	15,00±1,14	15,00±0,96

Риванол: 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат.

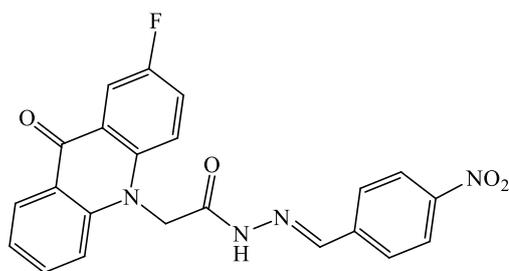
Биологические испытания показали умеренную антимикробную активность тестируемых соединений. В ходе проведенных исследований было установлено, что гидразиды **4а,б** обладают антимикробной активностью по отношению к грамотрицательным стандартным тест-штаммам микроорганизмов и грибу *C. albicans*. Особо стоит отметить гидразид **4б**, содержащий во втором положении акридинового фрагмента атом фтора, он проявил высокую антимикробную активность превосходящую активность незамещенного гидразида **4а** в отношении гриба *C. albicans*, грамотрицательной бактерий *E. coli*, *P. vulgaris* и в два раза по отношению к *S. aureus*. Наличие атома фтора в четвертом положении акридинового фрагмента у гидразида **4в** резко снизило активность по отношению ко всем исследуемым культурам, даже по сравнению с незамещенным гидразидом **4а**.



У арилиденгидразидов **5б,л,п**, выявлена высокая противомикробная активность по отношению к большинству исследуемых микроорганизмов.



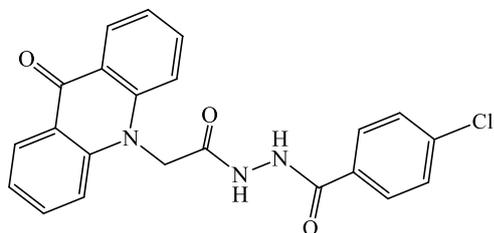
5б



5п

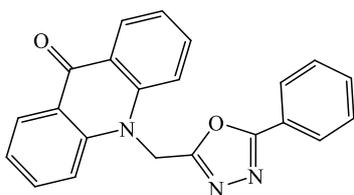
4-Хлор-N'-(2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил)бензогидразид **6г**

проявил бактерицидное действие по отношению к грамотрицательному микроорганизму *P. aeruginosa* в два раза превышающую активность эталонного препарата *Риванола*.

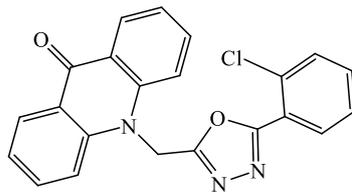


6г

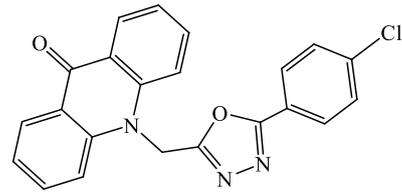
1,3,4-Оксадиазолы **9а**, **9в-г**, **9е** проявили высокую противомикробную активность, по отношению *P. aeruginosa*, *B. subtili* и *C.albicans*. Примечательно, что наличие атома фтора во втором положении бензольного кольца резко снижает активность исследуемого соединения по отношению ко всем тест-штаммам. Наличие же атома хлора в *орто*-положении увеличивает активность исследуемого соединения по отношению ко всем исследуемым типам бактерий, что позволяет отнести соединение **9в** к антибактериальным соединениям широкого спектра действия. К нему проявили чувствительность как грамположительные микроорганизмы *B.subtilis* так и грамотрицательные *P. aeruginosa* (таблица 2.7).



9а

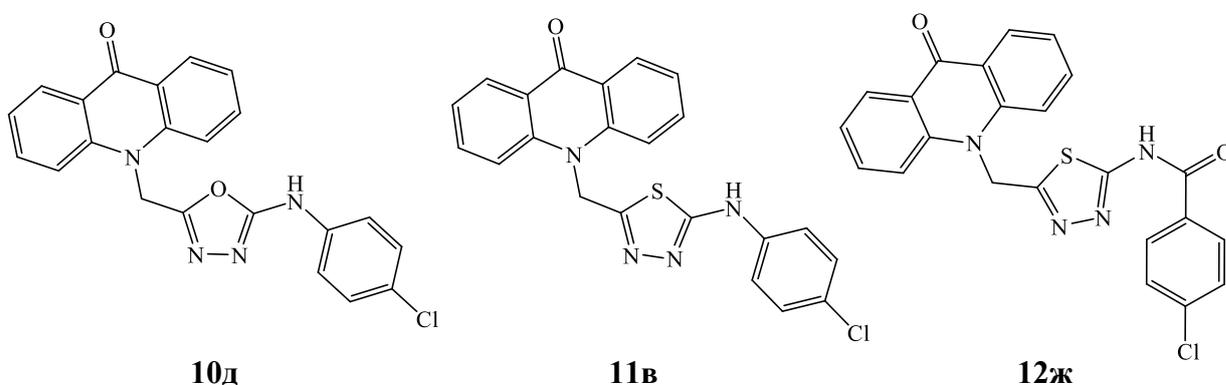


9в



9г

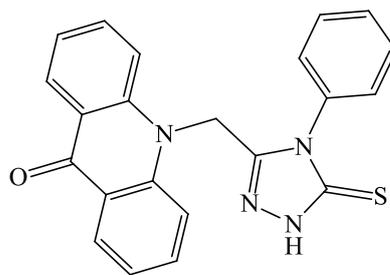
Исследование противомикробной активности 1,3,4-оксадизоламина **10д** показало следующую закономерность: наличие аминогруппы, связанной с оксадиазольным циклом в пятом положении приводит к снижению противомикробной активности по отношению ко всем исследуемым культурам, по сравнению с 1,3,4-оксадиазолом **9г**, не имеющим таковой. Соединения **10д** и **11в** проявили сопоставимую активность по отношению к исследуемым типам бактерий. Данный факт указывает на то, что наибольший вклад в проявление противомикробной активности вносит наличие сопряженной системы между 1,3,4-оксадиазольным и бензольным кольцами.



Исследования соединений ряда 1,3,4-тиадиазоламинов **11**, **11а-в** характеризовалось слабым противомикробным действием в независимости от наличия каких-либо заместителей в бензольном кольце.

Введение амидной группы в молекулу **12ж** способствовало увеличению противомикробной активности по отношению к грамположительным бактериям в сравнении с тиадиазоламином **11в**, в молекуле которого амидная группа отсутствует.

Производные ряда 1,2,4-триазолинтионов **13а-в** также не проявили высокой антимикробной активности. Только соединение **13а**, не имеющее заместителей в бензольном кольце, проявило активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам *E. coli*, *P. vulgaris*, а так же грибам *C. albicans*. Стоит отметить, что введение атомов фтора **13б** и хлора **13в** в бензольное кольцо в четвертом положении резко снижает активность соединений по отношению ко всем видам бактерий.



13a

Стоит еще раз подчеркнуть выявленную закономерность: производные акридона, содержащие 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, сопряженный с бензольным кольцом проявляют более высокую биологическую активность, чем производные 1,3,4-оксадиазоламинов, 1,3,4-тиадиазоламинов и 1,2,4-триазаолинтионов. Таким образом, из всех исследованных соединений наиболее перспективными оказались производные ряда N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)арилгидразидов и 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов. Они проявили высокую антимикробную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, а также грибам рода *C. albicans*. (таблица 2.7).

2.8.2 Испытания на фунгицидную активность

Основываясь на результатах литературных исследований и компьютерного прогноза, нами был отобран ряд соединений для исследования их фунгицидной активности.

Соединения: **13a-и, 14a-г,и** были испытаны на фунгицидную активность в РХТУ им. Д.И. Менделеева на кафедре химии и технологии органического синтеза под руководством заведующего кафедрой Попковым С.В. по методике, разработанной в ВНИИХСЗР [141].

Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) - возбудителей белых гнилей, *Fiizariam oxysporum* (F.o.), *Fuzarium moniliforme* (F.m.) — возбудителей фузариозов, *Rhizoctonia solani* (R.s.) — возбудителей ризоктониоза, *Bipolaris sorociniana* (B.s.) — возбудителей корневых гнилей и *Venturia inaequalis* (V.i.) —

возбудителей парши яблонь (таблица 2.8). В качестве питательной среды использовался картофеле-сахарозный агар. Действие исследуемых веществ на радиальный рост мицелия определяли растворением натриевой соли соединения в воде и внесением аликвоты в стерильный картофеле-сахарозный агар в асептических условиях при 50 °С до концентрации 30 мг/л по действующему веществу. Полученные при этом среды разливали в чашки Петри. В чашки Петри, содержащие 15 мл агаровой среды, наносили иглой культуры грибов на агаровую поверхность. Образцы выдерживали в инкубаторе при 25 °С и измеряли радиальный рост мицелия через 3 суток [142]. Процент ингибирования роста мицелия (%_{инг}) рассчитывали по Эбботу (1):

$$\%_{\text{инг}} = ((D_k - D_0) / D_k) \cdot 100\% \quad (1)$$

где D_k – диаметр колоний гриба в контрольной среде,

D_0 – диаметр колоний гриба в среде с исследуемым веществом.

Таблица 2.8 - Результаты испытаний синтезированных соединений на фунгицидную активность в условиях *in vitro*

Соединение	Подавление радиального роста мицелия, %					
	<i>V.i</i>	<i>R.S.</i>	<i>F.o</i>	<i>F.m</i>	<i>B.s.</i>	<i>S.s</i>
13и	2	14	6	0	16	0
14и	4	14	3	0	9	0
13а	0	6	0	7	7	1
14а	0	0	3	1	12	0
13б	0	0	2	1	7	4
14б	2	5	0	0	14	0
13в	4	0	2	1	7	4
14в	4	14	0	0	14	0
13г	0	0	1	4	0	3
14г	2	1	1	0	0	1
13ж	2	7	2	2	5	4
13е	6	0	0	0	13	1
13з	4	9	4	0	0	1
13д	8	10	0	9	0	1
Триадимифон	45	61	75	90	41	51

Триадимифон- 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2

Все испытанные соединения **13а-и**, **14а-г,и** проявили слабую фунгицидную токсичность, значительно уступая препарату сравнения - триазолсодержащему фунгициду триадимефону.

2.8.3 Испытания на противотуберкулезную активность

Некоторые синтезированные соединения, были переданы для скрининга на туберкулостатическую активность в Глобальный институт здоровья в Лозанне (Global Health Institute, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland) (Швейцария)*. Испытания на противотуберкулезную активность синтезированных соединений проводили *in vitro* на лабораторных штаммах *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и SS18b по методике [143], в качестве эталона использовали *рифампицин* – один из широко применяемых эффективных противотуберкулезных препаратов. Исследования на штамме *M. tuberculosis* SS18b позволяют выявить соединения активные по отношению к дормантной (спящей) или латентной форме туберкулеза. Как известно, почти треть всемирного населения является носителем дормантной формы туберкулеза, контролируемой иммунной системой. В случае понижения статуса иммунной системы велика вероятность перехода болезни в активную фазу [144, 145]. Результаты противотуберкулезной активности исследуемых соединений представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9. - Результаты испытаний синтезированных соединений на противотуберкулезную активность в условиях *in vitro*

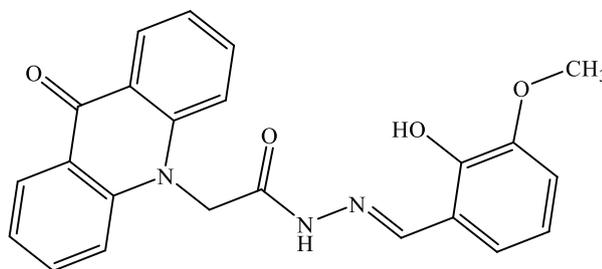
Соединение	С	H37Rv	SS18b	
		MIC ₉₉	I _{max}	Inhib. at 1мкг/мг
1	2	3	4	5
4а	мкг/мл	>100	-	-
4б	мкг/мл	>100	-	-
4в	мкг/мл	>100	-	-
5в	мкг/мл	>100	-	-

* Выражаем глубокую благодарность заведующему лабораторией Института биохимии им. А.Н. Баха РАН д. фарм. н. Макарову В.А. за помощь в проведении испытаний.

Продолжение таблицы 2.9

1	2	3	4	5
5з	мкг/мл	>100	-	-
5и	мкг/мл	>100	-	-
5к	мкг/мл	>100	54%	17%
5л	мкг/мл	>100	-	-
5п	мкг/мл	>100	-	-
6в	мкг/мл	>100	-	-
6г	мкг/мл	>100	-	-
7д	мкг/мл	>100	-	-
7ж	мкг/мл	>100	-	-
8б	мкг/мл	>100	-	-
8в	мкг/мл	>100	-	-
8д	мкг/мл	>100	-	-
9а	мкг/мл	>100	16%	-
9е	мкг/мл	>100	13%	11%
9в	мкг/мл	>100	18%	14%
9г	мкг/мл	>100	21%	19%
11б	мкг/мл	>100	-	-
11в	мкг/мл	>100	-	-
11д	мкг/мл	>100	-	-
11з	мкг/мл	>100	-	-
13б	мкг/мл	>100	-	-
13з	мкг/мл	>100	-	-
Рифампицин	мкг/мл	0,001	60%	

Выявление соединения **5к**, проявляющего активность близкую к рифампицину по отношению к штамму дремлющих туберкулезных клеток *M. tuberculosis* SS18b, свидетельствует о перспективности поиска новых активных соединения в ряду производных арилиденгидразидов акридонуксусных кислот.

**5к**

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерчески доступные реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254. Элюент: толуол, этанол, ацетон (10:3:2). В качестве проявителей использовалась УФ-лампа. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре IR-200, «Nicolet» в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на PerkinElmer 2400. ЯМР ^1H и ^{13}C спектры записаны на спектрометре «Bruker AM-600» (рабочая частота 600.13 МГц), в ДМСО- d_6 ; сдвиги измерены относительно тетраметилсилана. Масс-спектры регистрировали на приборе «Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором LCQ Fleet» (ионизация в электроспрее (ESI), 70эВ).

3.1 Синтез исходных соединений

3.1.1 Получение бутиловых эфиров акридонуксусных кислот

К 100 мл ДМФА добавляют 10,0 г (0,051 моль) акридона (**1a**), нагревают на масляной бане до 100 °С, после полного растворения акридона порционно прибавляют 2,3 г (0,056 моль) гидрида натрия (60% в минеральном масле), и по каплям прибавляют 7,5 мл (7,9 г / 0,053 моль) бутилхлорацетата, после чего смесь интенсивно перемешивают при 130 °С в течение 6 ч. Растворитель отгоняют на РПИ в вакууме масляного насоса. Остаток промывают водой (200 мл), выпавший осадок отделяют фильтрованием и получают 14,5 г (92%) бутил 2-(9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетата (**2a**) с т. пл. 154-156 °С.

Аналогично получены соединения (**2б**, **2в**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Константы и выходы синтезированных бутиловых эфиров акридонуксусных кислот

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл., °С
2б	Бутил 2-[2-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетат	94	147-149
2в	Бутил 2-[4-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетат	54	141-143

3.1.2 Получение акридонуксусных кислот

К 14,0 г (0,045 моль) бутилового эфира акридонуксусной кислоты (**2а**) добавляют 100 мл 2н раствора гидроксида натрия и кипятят в течение 2 ч до полного растворения исходного эфира. К полученному раствору прибавляют 50 мл 1н раствора соляной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают, промывают, сушат и получают 11,3 г (95%) 2-[9-оксоакридин-10(9Н)-ил]уксусной кислоты (**3а**) с т. пл. 254 °С с разложением, ср. лит. [92] т. пл. 250 °С с разложением.

Аналогично получены остальные акридонуксусные кислоты (**3б**, **3в**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Константы и выходы синтезированных акридонуксусных кислот

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл., °С
3б	2-[2-Фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил]уксусная кислота	92	279 с разл.
3в	2-[4-Фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил]уксусная кислота	95	266 с разл.

3.2 Получение гидразидов акридонуксусных кислот

Синтез 2-[9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетогидразида

К 200 мл н-бутанола добавляют 10,0 г (0,032 моль) бутилового эфира акридонуксусной кислоты (**2а**) и нагревают до кипения, затем к раствору приливают 8 мл (0,15 моль) гидразингидрата и продолжают кипятить в течение 4 ч при интенсивной перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА и получают 7,2 г (84%) 2-[9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетогидразида (**4а**) с т. пл. 305-307 °С.

Аналогично были получены остальные гидразиды акридонуксусных кислот (**4б**,**в**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Константы и выходы синтезированных гидразидов акридонуксусных кислот

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл., °С
4б	2-[2-Фтор-9-оксо-акридин-10(9Н)-ил]ацетогидразид	84	284-286
4в	2-[4-Фтор-9-оксо-акридин-10(9Н)-ил]ацетогидразид	82	282-284

Данные ЯМР ^1H и ИК спектроскопии гидразидов акридонуксусных кислот приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Данные ЯМР ^1H и ИК спектроскопии гидразидов акридонуксусных кислот

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные Ик-спектроскопии, ν , см^{-1}
1	2	3
4а	9.58 (с, 1H, NH); 8.35 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.80 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.8, 7.4$); 7.63 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.8$); 7.35 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.0, 7.4$); 5.16 (с, 2H, H^1); 4.38 (с, 2H, NH_2).	3254 (NH-NH ₂); 1651 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$); 1615 ($\text{C}^9=\text{O}$).
4б	9.58 (с, 1H, NH); 8.35 (д, 1H, H^8 , $J=8.0$); 7.99 (м, 1H, H^1); 7.83 (д.д, 1H, H^3 , $J=8.7, 7.0$); 7.74 (м, 2H, $\text{H}^{4,5}$); 7.64 (д, 1H, H^6 , $J=8.7$); 7.37 (д.д, 1H, H^7 , $J=8.0, 7.0$); 5.18 (с, 2H, H^1); 4.39 (с, 2H, NH_2).	3317 (NH-NH ₂); 1672 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$); 1613 ($\text{C}^9=\text{O}$).
4в	9.59 (с, 1H, NH); 8.31 (д, 1H, H^8 , $J=8.0$); 8.19 (д, 1H, H^1 , $J=8.0$); 7.84 (д.д, 1H, H^6 , $J=8.7, 7.0$); 7.7 (т, 1H, H^3 , $J=7.7$); 7.67 (д, 2H, H^5 , $J=8.7$); 7.38 (д.д, 1H, H^7 , $J=8.0, 7.0$); 7.33 (т.д, 1H, H^2 , $J=8.0, 4.1$); 5.17 (с, 2H, H^1); 4.38 (с, 2H, NH_2).	3250 (NH-NH ₂); 1668 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$); 1613 ($\text{C}^9=\text{O}$).

3.3 Получение арилиденгидразидов акридонуксусных кислот

Синтез N'-бензилиден-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид

К суспензии 1,0 г (3.74 ммоль) гидразида акридонуксусной кислоты (**4а**) в 40 мл н-бутанола добавляют 0,4 мл (0,4г / 3.8 ммоль) бензальдегида, прибавляют 0,2 мл 15% раствора соляной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 1,1 г (82%) N'-бензилиден-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид (**5а**) с т.пл. 324-326 °С.

Аналогично получены остальные арилиденгидразиды акридонуксусных кислот (**5б-п**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Константы и выходы синтезированных арилиденгидразидов акридонуксусных кислот

Соединение	Название	Выход, %	T _{пл} , °C
5б	N'-(2-Хлорбензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	73	294-296
5в	N'-(4-Хлорбензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	78	297-299
5г	N'-(2-Бромбензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	74	310-312
5д	N'-(4-Бромбензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	76	308-310
5е	N'-(2-Нитробензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	79	286-288
5ж	N'-(3-Нитробензилиден)-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогидразид	75	289-291
5з	N'-(4-Нитробензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	77	288-290
5и	N'-(3,4-Дигидроксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	81	300-302
5к	N'-(2-Гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	83	317-319
5л	N'-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	85	319-321
5м	N'-(4-(Диметиламино)бензилиден)-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогидразид	89	288-290
5н	N'-(4-(Диэтиламино)бензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид	69	298-300
5о	2-([2-(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)гидразоно]метил)бензойная кислота	92	260-262
5п	2-[2-Фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил]-N'-(4-нитробензилиден)ацетогидразид	85	306-308

Данные ЯМР ¹H и ИК спектроскопии арилиденгидразидов акридонуксусных кислот приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H и ИК спектроскопии арилиденгидразидов акридонуксусных кислот

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	ИК спектр, (KBr), ν/cm^{-1}
1	2	3
5а*	12.00 (с, 1H, NH, $E_{\text{кф}}$); 11.95 (с, 1H, NH, $Z_{\text{кф}}$); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=8.0$); 8.16 (с, 1H, N=CH, $Z_{\text{кф}}$); 8.13 (с, 1H, N=CH, $E_{\text{кф}}$); 7.83 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.7, 7.4$); 7.80 (д.д, 2H, Ar, $J=8.7, 6.9$); 7.73 (д.т, 1H, Ar, $J=7.8, 1.9$); 7.70 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.66 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.7$); 7.36 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=8.0, 7.4$); 5.78 (с, 2H, H^1 , $Z_{\text{кф}}$); 5.34 (с, 2H, H^1 , $E_{\text{кф}}$).	1679 ($C^{2'}=O$); 1626 ($C^{5'}=N$).
5б	12.12 (с, 1H, NH); 8.54 (с, 1H, N=CH); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=7.8$); 8.19 (д, 1H, Ar, $J=6.8$); 7.81 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.7, 7.4$); 7.67 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.7$); 7.57 (д, 1H, Ar, $J=8.0$); 7.49 (м, 1H, Ar); 7.45 (м, 1H, Ar); 7.36 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=7.8, 7.4$); 5.80 (с, 2H, H^1).	1679 ($C^{2'}=O$); 1631 ($C^{5'}=N$).
5в	12.01 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=8.0$); 8.15 (с, 1H, N=CH); 7.87 (д, 2H, Ar, $J=8.5$); 7.83 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.7, 7.4$); 7.65 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.7$); 7.54 (д, 2H, $J=8.5$); 7.36 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=8.0, 7.4$); 5.78 (с, 2H, H^1).	1682 ($C^{2'}=O$); 1633 ($C^{5'}=N$).
5г	12.14 (с, 1H, NH); 8.51 (с, 1H, N=CH); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=7.8$); 8.18 (д, 1H, Ar, $J=8.0$); 7.83 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.7, 7.4$); 7.74 (д, 1H, $J=8.2$); 7.67 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.7$); 7.47 (м, 1H, Ar); 7.39 (м, 1H, Ar); 7.36 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=7.8, 7.4$); 5.80 (с, 2H, H^1).	1681 ($C^{2'}=O$); 1634 ($C^{5'}=N$).
5д	12.01 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=8.0$); 8.13 (с, 1H, N=CH); 7.83 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.8, 7.3$); 7.79 (д, 2H, Ar, $J=8.0$); 7.68 (д, 2H, Ar, $J=8.0$); 7.65 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.8$); 7.37 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=8.0, 7.3$); 5.78 (с, 2H, H^1).	1682 ($C^{2'}=O$); 1633 ($C^{5'}=N$).
5е	12.22 (с, 1H, NH); 8.54 (с, 1H, N=CH); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=8.0$); 8.31 (д, 1H, Ar, $J=7.9$); 8.11 (д, 1H, Ar, $J=8.2$); 7.84 (д, 1H, Ar); 7.82 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.7, 7.4$); 7.71 (м, 1H, Ar); 7.67 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.7$); 7.37 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=8.0, 7.4$); 5.78 (с, 2H, H^1).	1686 ($C^{2'}=O$); 1653 ($C^{5'}=N$).
5ж	12.17 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=8.1$); 8.32 (с, 1H, Ar); 8.29 (с, 1H, N=CH); 7.81 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.8, 7.4$); 7.77 (м, 1H, Ar); 7.70 (д, 1H, Ar, $J=8.6$); 7.67 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.8$); 7.63 (д, 1H, Ar, $J=8.6$); 7.36 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=8.1, 7.4$); 5.84 (с, 2H, H^1).	1680 ($C^{2'}=O$); 1649 ($C^{5'}=N$).
5з	12.56 (с, 1H, NH); 8.58 (с, 1H, N=CH); 8.51 (д, 2H, Ar, $J=7.7$); 8.36 (д, 2H, $H^{1,8}$, $J=8.1$); 8.07 (д, 2H, Ar, $J=7.7$); 7.88 (д.д, 2H, $H^{3,6}$, $J=8.6, 7.4$); 7.78 (д, 2H, $H^{4,5}$, $J=8.6$); 7.34 (д.д, 2H, $H^{2,7}$, $J=8.1, 7.4$); 5.87 (с, 2H, H^1).	1682 ($C^{2'}=O$); 1652 ($C^{5'}=N$).

1	2	3
5и	11.76 (с, 1H, NH); 9.36 (м, 2H, OH); 8.37 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.1); 7.98 (с, 1H, N=CH); 7.81 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.8, 7.4); 7.69 (д, 1H, Ar, J=8.7); 7.64 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.8); 7.04 (м, 1H, Ar); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.4); 7.28 (с, 1H, Ar); 5.71 (с, 2H, H ^{1'}).	1679 (C ^{2'} =O); 1626 (C ^{5'} =N).
5к	11.86 (с, 1H, NH); 9.39 (с, 1H, OH); 8.50 (с, 1H, N=CH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.4); 7.70 (д, 1H, Ar, J=8.7); 7.65 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.47 (д, 1H, Ar, J=8.0); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.4); 6.85 (к, 1H, Ar, J=8.1); 5.74 (с, 2H, H ^{1'}); 3.81 (с, 3H, OCH ₃).	1680 (C ^{2'} =O); 1632 (C ^{5'} =N).
5л	11.77 (с, 1H, NH); 9.52 (с, 1H, OH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.04 (с, 1H, N=CH); 7.81 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.64 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.44 (с, 1H, Ar); 7.35 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 6.9); 7.18 (д, 1H, Ar, J=8.2); 6.86 (д, 1H, Ar, J=8.2); 5.75 (с, 2H, H ^{1'}); 3.81 (с, 3H, -OCH ₃).	1681 (C ^{2'} =O); 1638 (C ^{5'} =N).
5м	11.68 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.2); 8.02 (с, 1H, N=CH); 7.81 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.3); 7.64 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.61 (д, 2H, Ar, J=8.6); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.3); 6.76 (д, 2H, Ar, J=8.6); 5.72 (с, 2H, H ^{1'}); 2.98 (с, 6H, -CH ₃).	1674 (C ^{2'} =O); 1642 (C ^{5'} =N).
5н	11.63 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.99 (с, 1H, N=CH); 7.80 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.64 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.58 (д, 2H, Ar, J=9.0); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 6.71 (д, 2H, Ar, J=9.0); 5.71 (с, 2H, H ^{1'}); 3.39 (с, 4H, -CH ₂ -); 1.12 (с, 6H, -CH ₃).	1682 (C ^{2'} =O); 1643 (C ^{5'} =N).
5о	13.43 (с, 1H, OH); 12.07 (с, 1H, NH); 8.90 (с, 1H, N=CH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.1); 8.21 (д, 1H, Ar, J=7.2); 7.93 (м, 1H, Ar); 7.81 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.4); 7.71 (д, 1H, Ar, J=8.5); 7.66 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.55 (м, 1H, Ar); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.4); 5.78 (с, 2H, H ^{1'}).	1679 (C ^{2'} =O); 1636 (C ^{5'} =N).
5п	12.26 (с, 1H, NH); 8.42 (с, 1H, H ⁸); 8.38 (м, 1H, H ¹); 8.32 (д, 2H, Ar, J=8.9); 8.26 (с, 1H, N=CH); 8.12 (д, 2H, Ar, J=8.9); 8.01 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.82 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.8); 7.79 (д, 1H, J=4.1); 7.68 (д, 1H, J=8.8); 7.38 (т, 1H, H ⁷ , J=7.4); 5.87 (с, 2H, H ^{1'}).	1691 (C ^{2'} =O); 1649 (C ^{5'} =N).

*приведены характеристики, как основного, так и минорного конформеров, во всех остальных случаях приводятся сигналы основного конформера.

3.4 Получение N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразидов

Синтез N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразида

К суспензии 1,0 г (3.74 ммоль) гидразида акридонуксусной кислоты (**4a**) в 20 мл дихлорметана и 0,33 мл (4.2 ммоль) пиридина, добавляют 0,5 мл (0,56 г / 4.0 ммоль) бензоилхлорида. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, сушат и получают 1,2 г (92%), N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразида (**6a**) с т. пл. 313-315°C.

Аналогично получению N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразида (**6a**) были получены остальные N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразиды (**6б-д**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Константы и выходы синтезированных N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразиды

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
1	2	3	4
6б	2-Фтор-N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид	96	301-303
6в	2-Хлор-N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид	92	303-305
6г	4-Хлор-N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид	95	317-319
6д	4-Метил-N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид	93	325-327

Таблица 3.8 - Данные элементного анализа N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил) ароилгидразидов

Соединение	Вычислено			Брутто-формула	Получено		
	С	N	H		С	N	H
6a	71,15	11,31	4,61	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	71,50	11,33	4,58
6б	67,86	10,79	4,14	C ₂₂ H ₁₆ FN ₃ O ₃	68,13	10,82	4,13
6в	65,11	10,35	3,97	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	65,42	10,39	3,96
6г	65,11	10,35	3,97	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	65,44	10,41	3,95
6д	71,67	10,90	4,97	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	72,01	10,94	4,96

Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии N^{\prime} -(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразиды приведены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии N^{\prime} -(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразиды

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , cm^{-1}
1	2	3	4
6а	10.61 (с, 1H, NH); 10.58 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=7.9$); 7.89 (д, 2H, Ar, $J=7.3$); 7.84 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.72 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.8$); 7.58 (м, 1H, Ar); 7.50 (м, 2H, Ar); 7.38 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.36 (с, 2H, H^1).	48.2 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 127.9 (Ar); 128.9 (Ar); 129.7 (Ar); 132.4 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.9 ($\text{C}^{4a,10a}$); 166.0 (C^5); 167.4 (C^2); 177.2 (C^9).	3435 (NH), 1690, 1647 (C=O).
6б	10.72 (с, 1H, NH); 10.44 (с, 1H, NH); 8.37 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=7.9$); 7.83 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.72 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.62 (м, 1H, Ar); 7.58 (м, 1H, Ar); 7.52 (д, 1H, Ar, $J=8.7$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.31 (м, 1H, Ar); 5.35 (с, 2H, H^1).	48.1 (C^1); 116.0 (Ar); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 122.5 (Ar); 125.0 (Ar); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 130.5 (Ar); 133.5 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.9 ($\text{C}^{4a,10a}$); 160.5 (Ar); 163.4 (C^5); 167.0 (C^2); 177.2 (C^9).	3431 (NH), 1703, 1670 (C=O).
6в	10.75 (с, 1H, NH); 10.53 (с, 1H, NH); 8.37 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.84 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.72 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.8$); 7.54-7.41 (м., 4H, Ar); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=7.9$, 7.0); 5.35 (с, 2H, H^1).	48.0 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 127.6 (Ar); 129.7 (Ar); 130.3 (Ar); 130.8 (Ar); 132.0 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 134.9 (Ar); 142.9 ($\text{C}^{4a,10a}$); 165.7 (C^5); 167.1 (C^2); 177.2 (C^9).	3439 (NH), 1714, 1651 (C=O).
6г	10.70 (с, 1H, NH); 10.64 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.91 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.85 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.72 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.59 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.38 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.36 (с, 2H, H^1).	48.1 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 129.1 (Ar); 129.9 (Ar); 131.4 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 137.2 (Ar); 142.9 ($\text{C}^{4a,10a}$); 165.0 (C^5); 167.4 (C^2); 177.2 (C^9).	3418 (NH), 1693, 1653 (C=O).
6д	10.57 (с, 1H, NH); 10.51 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.85 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 7.4); 7.79 (д, 2H, Ar, $J=8.1$); 7.72 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.31 (д, 2H, Ar, $J=8.1$); 5.35 (с, 2H, H^1); 2.36 (с, 3H, CH_3).	21.5 (CH_3); 48.1 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 121.9 (Ar); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 ($\text{C}^{1,8}$); 127.9 (Ar); 129.5 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.4 (Ar); 142.9 ($\text{C}^{4a,10a}$); 165.8 (C^5); 167.4 (C^2); 177.2 (C^9).	3435 (NH), 1691, 1649 (C=O).

Синтез N'-формил-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразида

К 1,0 г (3,74 ммоль) гидразида акридонуксусной кислоты (**4a**) добавляют 5,0 мл муравьиной кислоты. Смесь кипятят в течение 4 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,77 г (83%), N'-формил-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразида (**6e**) с т. пл. 341- 343 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435 (NH), 1691, 1649 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 10.65 (с, 1H, NH); 10.23 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H^{1,8}, $J=8.0$); 8.06 (с, 1H, C(O)H); 7.82 (д.д, 2H, H^{3,6}, $J=8.7, 6.9$); 7.67 (д, 2H, H^{4,5}, $J=8.7$); 7.36 (д.д, 2H, H^{2,7}, $J=7.8, 7.0$); 5.30 (с, 2H, H^{1'}). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 47.9 (C^{1'}); 116.4 (C^{4,5}); 122.0 (C^{2,7}); 122.1 (C^{8a,9a}); 127.0 (C^{1,8}); 134.5 (C^{3,6}); 142.9 (C^{4a,10a}); 159.7 (C=O); 166.4 (C=O); 177.2 (C⁹=O).

3.5 Получение N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилсемикарбазидов

N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-(2-фторфенил)-семикарбазида

К суспензии 1,0 г (3,74 ммоль) гидразида (**4a**) в 10 мл ацетонитрила прибавляют 0,43 мл (0,55 г / 4,0 ммоль) 2-фторфенилизоцианата. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА и получают 1,3 г (87%) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-(2-фторфенил)-семикарбазида (**7a**) с т.пл. 295-297 °С.

Аналогично получению N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-(2-фторфенил)-семикарбазида (**7a**) были получены N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилсемикарбазиды (**7б-з**), константы и выходы которых приведены в Таблице 3.10

Таблица 3.10 - Константы и выходы синтезированных N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилсемикарбазидов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
7б	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(3-фторфенил)-семикарбазид	92	288-290
7в	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-фторфенил)-семикарбазид	91	305-307
7г	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(3-хлорфенил)-семикарбазид	87	303-305
7д	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-хлорфенил)-семикарбазид	90	307-309
7е	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(2,3-дихлорфенил)-семикарбазид	91	292-294
7ж	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-нитрофенил)-семикарбазид	86	293-295
7з	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(3-трифторметилфенил)-семикарбазид	90	304-306

Данные ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилсемикарбазидов приведены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Сводные данные спектров ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилсемикарбазидов

Соединение	Данные ЯМР ¹ H спектроскопии (δ, м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ¹³ C спектроскопии (δ, м.д.; J, Гц)	Данные Ик- спектроскоп ии, ν, см ⁻¹
1	2	3	4
7а*	<i>E</i> _{конф} : <i>Z</i> _{конф} =1:3. 10.46 (с, 1H, NH) ; 9.12 (с, 1H, NH) ; 8.57 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , <i>J</i> =8.0); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , <i>J</i> =8.7, 7.4); 7.69 (д, 2H, H ^{4,5} , <i>J</i> =8.7); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , <i>J</i> =8.0, 7.4); 7.26 (м, 1H, Ar); 7.22 (д, 1H, Ar, <i>J</i> =8.2); 7.14 (т, 1H, Ar, <i>J</i> =7.7); 7.03 (м, 1H, Ar); 5.34 (с, 2H, H ^{1'} , <i>E</i> _{конф}); 5.30 (с, 2H, H ^{1'} , <i>Z</i> _{конф}).	48.0 (C ^{1'}); 115.5 (Ar); 116.4 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 124.9 (Ar); 127.0 (C ^{1,8}); 133.4 (Ar); 133.5 (Ar); 134.7 (C ^{3,6}); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.9 (C=O); 159.2 (Ar); 167.9 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3267-3437 (NH), 1699 (C=O), 1681 (C=O), 1609 (C ⁹ =O).
7б	10.36 (с, 1H, NH); 9.06 (с, 1H, NH); 8.43 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , <i>J</i> =8.0); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , <i>J</i> =8.6, 6.9); 7.69 (д, 2H, H ^{4,5} , <i>J</i> =8.6); 7.62 (д, 1H, Ar, <i>J</i> =8.8); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , <i>J</i> =8.0, 6.9); 7.30 (д, 1H, Ar, <i>J</i> =7.1); 7.21 (д, 1H, Ar, <i>J</i> =6.2); 6.79 (т.д, 1H, Ar, <i>J</i> =8.4, 2.1); 5.30 (с, 2H, H ^{1'}).	48.0 (C ^{1'}); 114.7 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 127.0 (C ^{1,8}); 130.7 (Ar); 134.3 (Ar); 134.6 (C ^{3,6}); 141.9 (Ar); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.8 (C=O); 161.1 (Ar); 168.0 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3271-3415 (NH), 1703 (C=O), 1682 (C=O), 1608 (C ⁹ =O).

1	2	3	4
7в	10.32 (с, 1H, NH), 8.86 (с, 1H, NH), 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9), 8.31 (с, 1H, NH), 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 6.9), 7.68 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7), 7.48 (д.д, 2H, Ar, J=9.0, 4.9), 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 7.0), 7.12 (т, 2H, Ar, J=9.0), 5.29 (с, 2H, H ¹).	48.0 (C ¹); 115.5 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 126.9 (C ^{1,8}); 134.5 (C ^{3,6}); (Ar); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.8 (C=O); 158.7 (Ar); 168.0 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3261-3397 (NH), 1701 (C=O), 1675 (C=O), 1610 (C ⁹ =O).
7г	10.36 (с, 1H, NH); 9.04 (с, 1H, NH); 8.45 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.84 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.68 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.62 (д, 1H, Ar, J=8.8); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 6.9); 7.35 (с, 1H, Ar); 7.31 (м, 1H, Ar); 7.03 (д, 1H, Ar, J=7.9); 5.30 (с, 2H, H ¹).	47.9 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 124.5 (Ar); 126.9 (C ^{1,8}); 130.8 (Ar); 133.5 (Ar); 134.3 (Ar); 134.5 (C ^{3,6}); 141.5 (Ar); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.8 (C=O); 168.0 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3257-3421 (NH), 1698 (C=O), 1674 (C=O), 1607 (C ⁹ =O).
7д	10.35 (с, 1H, NH); 8.89 (с, 1H, NH); 8.38 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.68 (д, 2H, H-4,5, J=8.7); 7.51 (д, 2H, Ar, J=8.9); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 6.9); 7.33 (д, 2H, Ar, J=8.9); 5.30 (с, 2H, H ¹).	48.0 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 126.9 (C ^{1,8}); 129.0 (Ar); 130.8 (Ar); 134.5 (C ^{3,6}); 138.9 (Ar); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.8 (C=O); 168.0 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3257-3415 (NH), 1703 (C=O), 1669 (C=O), 1610 (C ⁹ =O).
7е	10.37 (с, 1H, NH); 9.18 (с, 1H, NH); 8.54 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.68 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.60 (д, 1H, Ar, J=8.7); 7.53 (д, 1H, Ar, J=8.7); 7.43 (с, 1H, Ar); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 5.29 (с, 2H, H ¹).	48.0 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 123.8 (Ar); 127.0 (C ^{1,8}); 131.0 (Ar); 131.3 (Ar); 134.5 (Ar); 134.6 (C ^{3,6}); 140.2 (Ar); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.7 (C=O); 168.1 (C=O); 177.3 (C ⁹).	3261-3441 (NH), 1718 (C=O), 1694 (C=O), 1608 (C ⁹ =O).
7ж	10.43 (с, 1H, NH); 9.59 (с, 1H, NH); 8.68 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.20 (д, 2H, Ar, J=9.2); 7.84 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.69 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.61 (д, 2H, Ar, J=9.2); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 6.9); 5.31 (с, 2H, H ¹).	47.9 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 125.5 (Ar); 127.0 (C ^{1,8}); 134.6 (C ^{3,6}); 141.6 (Ar); 142.9 (C ^{4a,10a}); 146.7 (Ar); 155.2 (C=O); 168.0 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3288-3391 (NH), 1728 (C=O), 1697 (C=O), 1610 (C ⁹ =O).
7з	10.30 (с, 1H, NH); 8.64 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 8.20 (с, 1H, NH); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.69 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.63 (д, 2H, Ar, J=8.9); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 6.9); 6.87 (д, 2H, Ar, J=8.9); 5.29 (с, 2H, H ¹); 3.35 (с, 3H, CH ₃).	21.6 (CH ₃); 48.0 (C ¹); 116.4 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 121.3 (Ar); 121.8 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 127.0 (C ^{1,8}); 132.8 (Ar); 134.5 (C ^{3,6}); 142.9 (C ^{4a,10a}); 155.1 (C=O); 168.0 (C=O); 177.2 (C ⁹).	3257-3412 (NH), 1697 (C=O), 1676 (C=O), 1608 (C ⁹ =O).

*приведены характеристики, основного и минорного конформеров, во всех остальных случаях приводятся сигналы основного конформера.

3.6 Получение N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилтиосемикарбазидов

Синтез N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-фенилтиосемикарбазида

Смесь 1,0 г (3,74 ммоль) гидразида (**4a**) и 0,4 мл (0,55 г /4,0 ммоль) фенилизотиоцианата кипятят в 20 мл этанола при интенсивном перемешивании в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1,3 г (92%) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-фенилтиосемикарбазид (**8a**) с т.пл. 285-287 °С.

Аналогично получению N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-фенилтиосемикарбазида (**8a**) были получены N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилтиосемикарбазиды (**8б-з**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Константы и выходы синтезированных N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилтиосемикарбазидов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
8б	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-фторфенил)-тиосемикарбазид	91	293-295
8в	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-хлорфенил)-тиосемикарбазид	90	297-299
8г	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-бромфенил)-тиосемикарбазид	87	263-265
8д	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-нитрофенил)-тиосемикарбазид	91	256 (сразл.)
8е	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(4-толил)-тиосемикарбазид	90	267-269
8ж	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(2,3-дихлорфенил)-тиосемикарбазид	86	283-285
8з	N ¹ -(2-[9-Оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N ⁴ -(3-трифторметилфенил)-тиосемикарбазид	85	291-293

Данные ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилтиосемикарбазидов приведены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии N^1 -(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)- N^4 -арилтиосемикарбазидов

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , см^{-1}
1	2	3	4
8а*	$E_{\text{конф}}:Z_{\text{конф}}=9:1$. 10.61 (уш.с, 1H, NH); 9.81 (уш.с, 1H, NH); 9.75 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.83 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.70 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.57 (м, 2H, Ar); 7.47 (д.д, 2H, Ar, $J=7.8$, 1.4); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.23 (м, 1H, Ar); 5.32 (с, 2H, H^1 , $E_{\text{конф}}$); 5.17 (с, 2H, H^1 , $Z_{\text{конф}}$).	48.2 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 121.9 ($\text{C}^{2,7}$); 122.0 ($\text{C}^{8a,9a}$); 128.7 (Ar); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 124.8 (Ar); 125.9 (Ar), 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 139.4 (Ar), 143.0 ($\text{C}^{4a,10a}$); 167.7 (C^2); 177.2 (C^9); 181.7 (C=S).	3202-3418 (NH), 1710 (C=O), 1186 (C=S).
8б	10.59 (уш.с, 1H, NH); 9.99 (уш.с, 1H, NH); 9.81 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.82 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.69 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.47 (д.д, 2H, Ar, $J=8.3$, 5.1); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.23 (м, 2H, Ar); 5.31 (с, 2H, H^1).	48.2 (C^1); 115.5 (Ar); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 121.9 ($\text{C}^{2,7}$); 122.0 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.7 ($\text{C}^{1,8}$); 127.0 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 143.0 ($\text{C}^{4a,10a}$); 159.7 (Ar); 135.8 (Ar); 167.8 (C^2); 177.2 (C^9); 181.8 (C=S).	3245-3439 (NH), 1712 (C=O), 1184 (C=S).
8в	10.61 (уш.с, 1H, NH); 9.99 (уш.с, 1H, NH); 9.85 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.82 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.69 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.53 (м, 2H, Ar); 7.45 (д, 2H, Ar, $J=8.6$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.31 (с, 2H, H^1).	48.2 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 121.9 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 ($\text{C}^{1,8}$); 127.0 (Ar); 128.6 (Ar); 134.3 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 138.4 (Ar); 143.0 ($\text{C}^{4a,10a}$); 167.5 (C^2); 177.2 (C^9); 181.7 (C=S).	3207-3415 (NH), 1716 (C=O), 1190 (C=S).
8г	10.59 (уш.с, 1H, NH); 9.98 (уш.с, 1H, NH); 9.86 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.83 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.0$, 7.4); 7.68 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.0$); 7.59 (м, 2H, Ar); 7.47 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.31 (с, 2H, H^1).	48.2 (C^1); 116.4 ($\text{C}^{4,5}$); 121.9 ($\text{C}^{2,7}$); 122.0 ($\text{C}^{8a,9a}$); 122.1 (Ar); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 131.4 (Ar); 131.7 (Ar); 134.3 ($\text{C}^{3,6}$); 143.0 ($\text{C}^{4a,10a}$); 138.9 (Ar), 168.0 (C^2); 177.2 (C^9); 181.7 (C=S).	3308-3439 (NH), 1720 (C=O), 1186 (C=S).
8д	10.65 (уш.с, 1H, NH); 10.17 (уш.с, 1H, NH); 10.08 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 8.29 (м, 2H, Ar); 7.94 (д, 2H, Ar, $J=8.6$); 7.82 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.69 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.34 (с, 2H, H^1).	48.2 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 124.3 (Ar); 125.4 (Ar); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 134.4 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.9 ($\text{C}^{4a,10a}$); 147.4 (Ar); 167.5 (C^2); 177.2 (C^9); 181.6 (C=S).	3245-3425 (NH), 1708 (C=O), 1187 (C=S).
8е	10.58 (уш.с, 1H, NH); 9.73 (уш.с, 1H, NH); 9.68 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.81 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.69 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.63 (д, 2H, Ar, $J=8.6$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.21 (м, 2H, Ar); 5.31 (с, 2H, H^1); 2.32 (с, 3H, CH_3).	21.0 (Ar- CH_3); 48.2 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.8 (Ar); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 129.2 (Ar); 134.4 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 136.8 (Ar); 143.0 ($\text{C}^{4a,10a}$); 167.0 (C^2); 177.2 (C^9); 181.6 (C=S).	3321-3419 (NH), 1709 (C=O), 1184 (C=S).

Продолжение таблицы 3.13

1	2	3	4
8ж	10.72 (уш.с, 1H, NH); 10.01 (уш.с, 1H, NH); 9.82 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.81 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.68 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.64 (м, 1H, Ar); 7.46 (м, 1H, Ar); 7.42 (м, 1H, Ar); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 5.31 (с, 2H, H ¹).	48.1 (C ¹); 116.5 (C ^{4,5}); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 127.0 (C ^{1,8}); 128.2 (Ar); 129.6 (Ar); 130.8 (Ar); 132.2 (Ar); 134.4 (C ^{3,6}); 137.8 (Ar); 139.1 (Ar); 143.0 (C ^{4a,10a}); 167.8 (C ²); 177.2 (C ⁹); 181.7 (C=S).	3230-3403 (NH), 1681 (C=O), 1178 (C=S).
8з	10.69 (уш.с, 1H, NH); 10.01 (уш.с, 1H, NH); 9.59 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.06 (м, 2H, Ar); 7.86 (м, 2H, Ar); 7.83 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.0, 7.4); 7.69 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.0); 7.63 (м, 2H, Ar); 7.58 (м, 2H, Ar); 7.37 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 5.33 (с, 2H, H ¹).	48.2 (C ¹); 116.4 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 121.7 (Ar); 121.9 (Ar); 122.0 (C ^{2,7}); 122.2 (C ^{8a,9a}); 123.6 (CF ₃); 125.4 (Ar); 127.0 (C ^{1,8}); 129.9 (Ar); 134.5 (C ^{3,6}); 140.3 (Ar); 143.0 (C ^{4a,10a}); 167.0 (C ²); 177.2 (C ⁹); 181.7 (C=S).	3250-3445 (NH), 1697 (C=O), 1180 (C=S).

*приведены характеристики, основного и минорного конформеров, во всех остальных случаях приводятся сигналы основного конформера.

Данные элементного анализа N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилтиосемикарбазидов приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Данные элементного анализа N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арилтиосемикарбазидов

Соединение	Вычислено			Брутто-формула	Получено		
	С	N	H		С	N	H
8а	65,65	13,92	4,51	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	65,96	14,05	4,62
8б	62,84	13,33	4,08	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O ₂ S	63,13	13,41	4,22
8в	60,48	12,82	3,92	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	60,76	13,01	4,06
8г	55,15	11,71	3,47	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ S	55,15	11,71	3,47
8д	59,05	15,65	3,83	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	59,33	15,76	3,91
8е	66,33	13,45	4,84	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	66,66	13,61	4,91
8ж	56,27	12,02	3,51	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	56,27	12,02	3,51
8з	58,72	11,91	3,64	C ₂₃ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ S	58,99	12,04	3,82

3.7 Получение 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов

Синтез 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола

Способ А. К смеси 1,0 г (2,8 ммоль) N¹-бензилиден-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогидразид (**5а**) и 10 мл этанола, добавляют 0,85 г (3,0 ммоль)

хлорамин-Г·3H₂O, реакционную массу кипятят в течение 3 ч. Смесь фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,10 г (11%) 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**).

Способ В. Смесь 1,0 г (3,9 ммоль) акридонуксусной кислоты (**3a**) и 5,0 г полифосфорной кислоты нагревают до 80 °С, после гомогенизации добавляют 0,5 г (3,9 ммоль) бензогидразида и выдерживают в течение 8 ч при 130 °С. Затем реакционную массу выливают в холодную воду и подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия до pH=9-10, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и 10%-ым раствором NaOH и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,13 г (10%) 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**).

Аналогично получению 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**) (*способ В*) были получены 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолы (**9e-ж**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.15

Способ С. Суспензию 1,0 г (3,74 ммоль) гидразида акридонуксусной кислоты (**4a**) в 5,0 г полифосфорной кислоты нагревают на масляной бане до 50 °С и добавляют 0,5 г (3,74 ммоль) бензойной кислоты. Смесь выдерживают при температуре 130 °С в течение 8 ч. Затем реакционную массу выливают в холодную воду и подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия до pH=9-10, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и 10%-ым раствором NaOH и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,46 г (35%) 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**).

Аналогично получению 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**) (*способ С*) был получен 2-(4-пиридил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол (**9e**), константы и выход которых приведены в таблице 3.15.

Способ D. Смесь 1,0 г (2,7 ммоль) N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразида (**6a**) и 5,0 г полифосфорной кислоты нагревают до 110 °С и выдерживают в течение 4 ч. Затем реакцию массу выливают в холодную воду и подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия до pH=9-10, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10%-ым раствором NaOH, водой и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,9 г (92%) 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**) с т.пл. 269-271 °С.

Аналогично получению 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола (**9a**, *способ D*) были получены остальные 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолы (**9б-д**) и 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол (**9**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 - Константы и выходы синтезированных 2-замещенных-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
9б	2-(2-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	88	261-263
9в	2-(2-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	87	271-273
9г	2-(4-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	92	290-292
9д	2-(4-Толил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	91	267-269
9е	2-(4-Пиридил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	10	297-299
9ж	2-(4-Нитрофенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	12	295 с разл.
9	5-([9-Оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол	85	271-273

Данные ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии 2-замещенных-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов приведены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии 2-замещенных-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , cm^{-1}
1	2	3	4
9а	8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.95 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.87 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.64 (д, 2H, Ar, $J=7.2$); 7.61 (д, 2H, Ar, $J=7.3$); 7.58 (м, 1H, Ar); 7.41 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.0$, 6.9); 6.16 (с, 2H, H^1).	41.9 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 122.3 ($\text{C}^{2,7}$); 122.4 ($\text{C}^{8a,9a}$); 123.6 (Ar); 127.0 (Ar); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 130.0 (Ar); 132.6 (Ar); 134.9 ($\text{C}^{3,6}$); 142.1 ($\text{C}^{4a,10a}$); 163.0 (C^5); 165.2 (C^2); 177.2 (C^9).	1631 (C=N), 1247 (=C-O-C=).
9б	8.38 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=7.9$); 7.98 (т.д, 1H, Ar, $J=7.6$, 1.7); 7.94 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.86 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.7 (д.д, 1H, Ar, $J=8.5$, 7.1); 7.48 (д.д, 1H, Ar, $J=11$, 8.5); 7.44 (д.д, 1H, Ar, $J=7.8$, 0.9); 7.41 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 6.18 (с, 2H, H^1).	42.0 (C^1); 116.3 (Ar); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 117.7 (Ar); 117.5 (Ar); 122.3 ($\text{C}^{2,7}$); 122.5 ($\text{C}^{8a,9a}$); 125.9 (Ar); 127.1 ($\text{C}^{1,8}$); 130.0 (Ar); 134.8 ($\text{C}^{3,6}$); 142.4 ($\text{C}^{4a,10a}$); 158.7 (Ar); 161.9 (C^5); 163.2 (C^2); 177.2 (C^9).	1631 (C=N), 1263 (=C-O-C=).
9в	8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 8.12 (д.д, 1H, Ar, $J=7.8$, 1.6); 7.96 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.87 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 7.0); 7.68 (м, 1H, Ar); 7.63 (т.д, 1H, Ar, $J=7.7$, 1.7); 7.56 (т.д, 1H, Ar, $J=7.6$, 1.3); 7.41 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 6.20 (с, 2H, H^1).	41.7 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.3 ($\text{C}^{2,7}$); 122.5 ($\text{C}^{8a,9a}$); 122.7 (Ar); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 128.4 (Ar); 131.6 (Ar); 131.7 (Ar); 132.2 (Ar); 133.9 (Ar); 134.8 ($\text{C}^{3,6}$); 142.3 ($\text{C}^{4a,10a}$); 163.3 (C^5); 163.4 (C^2); 177.2 (C^9).	1629 (C=N), 1263 (=C-O-C=).
9г	8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=7.9$); 7.96 (д, 2H, Ar, $J=8.5$); 7.93 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.8$); 7.86 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 7.0); 7.69 (д, 2H, Ar, $J=8.5$); 7.41 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 6.15 (с, 2H, H^1).	42.0 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.4 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 128.8 (Ar); 130.2 (Ar); 134.9 ($\text{C}^{3,6}$); 136.9 (Ar); 137.3 (Ar); 142.4 ($\text{C}^{4a,10a}$); 163.2 (C^5); 164.5 (C^2); 177.2 (C^9).	1631 (C=N), 1262 (=C-O-C=).
9д	8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.94 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.87 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 7.0); 7.84 (д, 2H, Ar, $J=8.2$); 7.41 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.35 (д, 2H, Ar, $J=8.2$); 6.14 (с, 2H, H^1); 2.39 (с, 2H, CH_3).	21.6 (CH_3); 41.9 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 121.9 (Ar); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.4 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 ($\text{C}^{1,8}$); 127.1 (Ar); 130.5 (Ar); 134.4 (Ar); 134.9 ($\text{C}^{3,6}$); 142.4 ($\text{C}^{4a,10a}$); 162.7 (C^5); 165.3 (C^2); 177.2 (C^9).	1630 (C=N), 1253 (=C-O-C=).
9е	8.84 (д, 2H, Ar, $J=6.1$); 8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.93 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.89 (д, 2H, Ar, $J=6.1$); 7.86 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.41 (д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.4$); 6.18 (с, 2H, H^1).	42.1 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 120.6 (Ar); 122.3 ($\text{C}^{2,7}$); 122.5 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.1 ($\text{C}^{1,8}$); 130.7 (Ar); 134.9 ($\text{C}^{3,6}$); 142.4 ($\text{C}^{4a,10a}$); 151.5 (Ar); 163.8 (C^5); 164.0 (C^2); 177.2 (C^9).	1633 (C=N), 1251 (=C-O-C=).

Продолжение таблицы 3.16

1	2	3	4
9ж	8.49 (д, 2Н, Ar, $J=9.0$); 8.39 (д, 2Н, $H^{1,8}$, $J=7.9$); 8.22 (д, 2Н, Ar, $J=9.0$); 7.94 (д, 2Н, $H^{4,5}$, $J=8.6$); 7.86 (д.д, 2Н, $H^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.41 (д, 2Н, $H^{2,7}$, $J=7.8$); 6.19 (с, 2Н, H^1).	42.1 ($C^{1'}$); 116.6 ($C^{4,5}$); 125.1 (Ar); 122.2 ($C^{2,7}$); 122.5 ($C^{8a,9a}$); 128.8 (Ar); 129.1 ($C^{1,8}$); 134.9 ($C^{3,6}$); 142.4 ($C^{4a,10a}$); 149.9 ($C^{2'}$); 164.0 ($C^{5'}$); 177.2 (C^9).	1627 (C=N), 1247 (=C-O-C=).
9	9.28 (с, 1Н, СН); 8.38 (д, 2Н, $H^{1,8}$, $J=7.9$); 7.88 (д, 2Н, $H^{4,5}$, $J=8.6$); 7.85 (д.д, 2Н, $H^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.40 (д, 2Н, $H^{2,7}$, $J=7.9$); 6.15 (с, 2Н, H^1).	41.4 ($C^{1'}$); 116.4 ($C^{4,5}$); 122.2 ($C^{2,7}$); 122.5 ($C^{8a,9a}$); 127.2 ($C^{1,8}$); 134.9 ($C^{3,6}$); 142.2 ($C^{4a,10a}$); 155.6 ($C^{2'}$); 162.7 ($C^{5'}$); 177.1 (C^9).	1633 (C=N), 1601 ($C_9=O$), 1265 (=C-O-C=).

Данные элементного анализа 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов в таблице 3.17.

Таблица 3.17 - Данные элементного анализа 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов

Соединение	Вычислено			Брутто-формула	Получено		
	С	N	H		С	N	H
9а	74,78	11,89	4,28	$C_{22}H_{15}N_3O_2$	75,12	11,93	4,27
9б	71,15	11,32	3,80	$C_{22}H_{14}FN_3O_2$	70,89	11,37	3,78
9в	68,13	10,83	3,64	$C_{22}H_{14}ClN_3O_2$	68,46	10,88	3,63
9г	68,13	10,83	3,64	$C_{22}H_{14}ClN_3O_2$	68,41	10,83	3,65
9д	75,19	11,44	4,66	$C_{23}H_{17}N_3O_2$	75,50	11,48	4,67
9е	71,19	15,81	3,98	$C_{21}H_{14}N_4O_2$	71,43	15,83	3,97
9ж	66,33	14,06	3,54	$C_{22}H_{14}N_4O_4$	66,45	14,08	3,55

3.8 Получение N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Синтез N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина

Способ I. К суспензии 1,0 г (2,29 ммоль) N^1 -(2-[9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетил)- N^4 -(4-хлорфенил)-тиосемикарбазида (8в) в 35 мл этанола при охлаждении и перемешивании прибавляют 5 мл 10% раствора гидроксида натрия. Затем по каплям прибавляют насыщенный раствор трийодида калия

при комнатной температуре до образования стойкого окрашивания реакционной массы йодом. К реакционной массе, нагретой до кипения, осторожно добавляют раствор трийодида калия до появления не исчезающей окраски избытка йода. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и получают 0,11 г (10%) N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (10д).

Способ II. Смесь 0,4 г (0,98 ммоль) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-(4-хлорфенил)-тиосемикарбазида (8в), 0,06 мл (0,14 г / 0,98 ммоль) метилйодида и 5 мл N,N'-диметилформамида перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем растворитель и избыток метилйодида отгоняют на РПИ в вакууме масляного насоса. К остатку добавляют раствор 0,5 г гидроксида натрия в 20 мл метанола, реакционную смесь перемешивают в течение 3-х часов при комнатной температуре, растворитель отгоняют наполовину, выпавшие кристаллы отфильтровывают, получают 0,13 г (15%) N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (10д).

Способ III. К суспензии 1,0 г (2,29 ммоль) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-(4-хлорфенил)-тиосемикарбазида (8в) в 35 мл тетрагидрофуране прибавляют 0,4 мл (4,58 ммоль) пиридин. Затем прибавляют 0,9 г (4,58 ммоль) тозилхлорида. Далее реакционную смесь кипятят в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают, сушат и получают 0,13 г (15%) N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (10д).

Способ IV. К 2,0 г (4,6 ммоль) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-(4-хлорфенил)-семикарбазида (7д) добавляют 10 г 95%-ной серной кислоты и выдерживают при комнатной температуре в течение 4 ч, выливают на лед и подщелачивают водным раствором гидроксида натрия до pH 9. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат,

перекристаллизовывают из ДМФА и получают 0,1 г (5%) N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (**10д**).

Способ V. Суспензию 1,0 г (2,3 ммоль) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетил)-N⁴-(4-хлорфенил)-семикарбазида (**7д**) в 5 мл оксохлорида фосфора кипятят при интенсивном перемешивании в течение 2 ч, переносят на лед и подщелачивают водным раствором гидроксида натрия до рН 9 при охлаждении на водяной бане. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 0,24 г (25%) N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (**10д**).

Способ VI. К 1,0 г (2,3 ммоль) N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9Н)-ил]ацетил)-N⁴-(4-хлорфенил)-семикарбазида (**7д**) добавляют 5 г полифосфорной кислоты и выдерживают при 100 °С в течение 4 ч, охлаждают, выливают на лед и подщелачивают водным раствором гидроксида натрия до рН 9. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из ДМФА и получают 0,48 г (51%) N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (**10д**).

Аналогично получению N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (**10д**) были получены остальные N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины (*способ VI*), константы и выходы которых приведены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 - Константы и выходы синтезированных N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
1	2	3	4
10а	N-(2-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	45	276-278
10б	N-(3-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	46	265-267
10в	N-(4-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	50	280-282
10г	N-(3-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	49	273-275

Продолжение таблицы 3.18

1	2	3	4
10д	N-(4-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	51	265-267
10з	N-(4-Толил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	47	273-275

Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов в таблице 3.19.

Таблица 3.19 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , см^{-1}
1	2	3	4
10а	10.34 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.96 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.87 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.41 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 7.36 (м, 1H, Ar); 7.24 (д.д, 1H, Ar, J=11.5, 8.2); 7.18 (м, 1H, Ar); 7.07 (м, 1H, Ar); 6.00 (с, 2H, H ¹).	41.6 (C ¹); 115.9 (Ar); 116.6 (C ^{4,5}); 121.3 (Ar); 121.9 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 124.3 (Ar); 125.1 (Ar); 127.2 (C ^{1,8}); 134.4 (Ar); 134.8 (C ^{3,6}); 142.3 (C ^{4a,10a}); 156.6 (C ⁵); 161.1 (Ar); 162.7 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3431 (NH), 1651 (O-C=N), 1604 (C ⁹ =O).
10б	10.76 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.98 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.88 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.45 (с, 1H, Ar); 7.41 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 7.34 (т.д, 1H, Ar, J=8.3, 6.7); 7.25 (д, 1H, Ar, J=8.3); 6.8 (т.д, 1H, Ar, J=8.3, 2.2); 6.02 (с, 2H, H ¹).	41.4 (C ¹); 104.4 (Ar); 108.8 (Ar); 113.5 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 122.3 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 122.7 (Ar); 127.2 (C ^{1,8}); 131.2 (Ar); 134.8 (C ^{3,6}); 142.3 (C ^{4a,10a}); 156.4 (C ⁵); 160.4 (Ar); 162.7 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3445 (NH), 1666 (O-C=N), 1604 (C ⁹ =O).
10в	10.52 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.97 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.88 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.8, 7.0); 7.52 (д.д, 2H, Ar, J=9.0, 4.7); 7.41 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 7.16 (т, 2H, Ar, J=8.9); 6.01 (с, 2H, H ¹).	41.4 (C ¹); 116.0 (Ar); 116.6 (C ^{4,5}); 119.0 (Ar); 122.2 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 127.2 (C ^{1,8}); 134.9 (C ^{3,6}); 135.4 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 156.1 (C ⁵); 158.5 (Ar); 160.7 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3438 (NH), 1667 (O-C=N), 1610 (C ⁹ =O).
10г	10.75 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.98 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.88 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.67 (с, 1H, Ar); 7.41 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 7.39 (м, 1H, Ar); 7.33 (м, 1H, Ar); 7.03 (д, 1H, Ar, J=7.8); 6.02 (с, 2H, H ¹).	41.6 (C ¹); 116.0 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 116.8 (Ar); 122.0 (Ar); 122.2 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 127.2 (C ^{1,8}); 131.2 (Ar); 133.9 (Ar); 134.9 (C ^{3,6}); 140.4 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 156.4 (C ⁵); 160.3 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3412 (NH), 1664 (O-C=N), 1610 (C ⁹ =O).

Продолжение таблицы 3.18

1	2	3	4
10д	10.67 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.97 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.88 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.8, 6.9); 7.53 (д, 2H, Ar, J=9.0); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 6.9); 7.36 (д, 2H, Ar, J=9.0); 6.00 (с, 2H, H ¹).	41.5 (C ¹); 116.6 (C ^{4,5}); 119.3 (Ar); 122.2 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 125.2 (Ar); 127.2 (C ^{1,8}); 129.2 (Ar); 134.9 (C ^{3,6}); 139.3 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 155.8 (C ⁵); 161.3 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3431 (NH), 1663 (O-C=N), 1608 (C ⁹ =O).
10з	10.35 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.97 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.88 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.41 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 7.0); 7.38 (д, 2H, Ar, J=8.9); 7.10 (д, 2H, Ar, J=8.3); 6.00 (с, 2H, H ¹); 2.23 (с, 3H, CH ₃).	41.5 (C ¹); 116.5 (C ^{4,5}); 117.5 (Ar); 122.3 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 127.2 (C ^{1,8}); 129.8 (Ar); 131.2 (Ar); 134.8 (C ^{3,6}); 136.5 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 155.9 (C ⁵); 160.8 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3431 (NH), 1666 (O-C=N), 1606 (C ⁹ =O).

3.9 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина

а) Смесь 3,5 г (0,013 моль) акридонуксусной кислоты (**3а**) и 5 мл концентрированной серной кислоты нагревают до 50 °С, после гомогенизации добавляют 1,5 г (0,016 моль) тиосемикарбазида и выдерживают в течение 6 ч при 80 °С. Затем реакционную массу выливают в холодную воду и подщелачивают 20% раствором гидроксида натрия до pH=9, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,63 г (15%) 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**11**).

б) К 1,0 г (3,9 моль) акридонуксусной кислоты (**3а**) добавляют 5,0 г полифосфорной кислоты, нагревают на масляной бане до 50 °С и затем добавляют 0,5 г (5,4 ммоль) тиосемикарбазида. Смесь выдерживают при температуре 80 °С в течение 6 ч, охлаждают, выливают в холодную воду и подщелачивают 20% раствором гидроксида натрия до pH=9-10 при охлаждении на водяной бане. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и 10%-ым раствором NaOH и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,42 г (35%) 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**11**) с т.пл. 277-279 °С.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3365 (NH), 1629 (S-C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.38 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.92 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.85 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.38 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.1$, 7.4); 7.22 (с, 2H, NH_2); 5.97 (с, 2H, $\text{H}^{1'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 45.2 ($\text{C}^{1'}$); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.3 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 134.7 ($\text{C}^{3,6}$); 142.1 ($\text{C}^{4a,10a}$); 153.6 ($\text{C}^{5'}$); 169.6 ($\text{C}^{2'}$); 177.0 (C^9).

3.10 Синтез N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Суспензию 1,0 г (2,48 ммоль) N^1 -(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)- N^4 -фенилтиосемикарбазида (**8a**) в 5,0 г полифосфорной кислоте выдерживают при температуре 100-110 °С в течение 6 ч. Далее охлаждают, выливают в холодную воду и подщелачивают водным раствором гидроксида натрия до $\text{pH}=9-10$ при охлаждении на водяной бане. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,83г (87%) N-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (**11a**) с т.пл. 313-315 °С.

Аналогично получению N-фенил-5-(9-оксоакридин-10(9H)-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (**11a**) были получены остальные N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амины (**11б-з**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 - Константы и выходы синтезированных N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
1	2	3	4
11б	N-(4-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	72	315-317
11в	N-(4-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	65	319-321
11г	N-(4-Бромфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	60	323-325
11д	N-(4-Нитрофенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	75	315-317

Продолжение таблицы 3.20

1	2	3	4
11e	N-(4-Толил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	80	293-295
11ж	N-(2,3-Дихлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	71	289-291
11з	N-(3-Трифторметилфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	78	273-275

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C и ИК спектроскопии N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов приведены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , cm^{-1}
1	2	3	4
11a	10.26 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.95 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.84 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.54 (д, 2H, Ar, $J=8.6$); 7.40 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.28 (м, 2H, Ar); 6.98 (м, 1H, Ar); 6.1 (с, 2H, H^1).	45.2 (C^1); 116.0 (Ar); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 119.5 (Ar); 122.1 ($\text{C}^{2,7}$); 122.3 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 134.7 ($\text{C}^{3,6}$); 137.3 (Ar); 142.1 ($\text{C}^{4a,10a}$); 155.2 (C^5); 139.9 (Ar); 165.3 (C^2); 177.1 (C^9).	3273 (NH), 1626 (S-C=N).
11б	10.32 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.94 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.85 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.56 (д, 2H, Ar, $J=8.6$); 7.41 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.16 (м, 2H, Ar); 6.1 (с, 2H, H^1).	45.1 (C^1); 116.0 (Ar); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 119.5 (Ar); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.4 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 134.8 ($\text{C}^{3,6}$); 137.3 (Ar); 142.1 ($\text{C}^{4a,10a}$); 155.1 (C^5); 156.9 (Ar); 165.4 (C^2); 177.1 (C^9).	3257 (NH), 1627 (S-C=N).
11в	10.45 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.93 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.86 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.58 (д, 2H, Ar, $J=8.8$); 7.40 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 7.36 (д, 2H, Ar, $J=8.8$); 6.1 (с, 2H, H^1).	45.0 (C^1); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 119.4 (Ar); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.3 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.2 ($\text{C}^{1,8}$); 129.3 (Ar); 134.8 ($\text{C}^{3,6}$); 139.7 (Ar); 142.1 ($\text{C}^{4a,10a}$); 155.6 (C^5); 125.9 (Ar); 165.0 (C^2); 177.1 (C^9).	3283 (NH), 1624 (S-C=N).
11г	10.46 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.92 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.86 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.52 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.49 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.40 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 6.11 (с, 2H, H^1).	45.1 (C^1); 113.7 (Ar); 116.5 ($\text{C}^{4,5}$); 119.8 (Ar); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.4 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.3 ($\text{C}^{1,8}$); 132.2 (Ar); 134.8 ($\text{C}^{3,6}$); 140.1 (Ar); 142.1 ($\text{C}^{4a,10a}$); 155.6 (C^5); 164.9 (C^2); 177.1 (C^9).	3259 (NH), 1628 (S-C=N).

1	2	3	4
11д	9.58 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.2 (д, 2H, Ar, J=9.2); 7.93 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.80 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.74 (д, 2H, Ar, J=9.2); 7.39 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 6.15 (с, 2H, H ¹).	45.2 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 117.6 (Ar); 121.9 (C ^{2,7}); 122.2 (C ^{8a,9a}); 125.9 (Ar); 127.2 (C ^{1,8}); 134.4 (C ^{3,6}); 134.9 (Ar); 142.1 (C ^{4a,10a}); 143.1 (Ar); 157.1 (C ⁵); 166.9 (C ²); 177.2 (C ⁹).	3271 (NH), 1625 (S-C=N).
11е	10.2 (с, 1H, NH); 8.38 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.94 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.63 (д, 2H, Ar, J=8.6); 7.39 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 7.11 (м, 2H, Ar); 6.08 (с, 2H, H ¹); 2.24 (с, 3H, CH ₃).	20.7 (Ar-CH ₃); 45.1 (C ¹); 116.5 (C ^{4,5}); 118.1 (Ar); 122.2 (C ^{2,7}); 122.3 (C ^{8a,9a}); 125.7 (Ar); 127.2 (C ^{1,8}); 129.9 (Ar); 134.8 (C ^{3,6}); 138.5 (Ar); 142.1 (C ^{4a,10a}); 154.6 (C ⁵); 164.2 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3283 (NH), 1631 (S-C=N).
11ж	10.53 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.93 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.64 (д.д, 1H, Ar, J=8.2, 1.5); 7.61 (д.д, 1H, Ar, J=8.2, 1.5); 7.41 (т, 1H, Ar, J=8.1); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 6.12 (с, 2H, H ¹).	45.1 (C ¹); 116.5 (C ^{4,5}); 122.2 (C ^{2,7}); 122.3 (C ^{8a,9a}); 127.2 (C ^{1,8}); 128.9 (Ar); 131.2 (Ar); 129.9 (Ar); 132.4 (Ar); 134.8 (C ^{3,6}); 138.9 (Ar); 140.2 (Ar); 142.1 (C ^{4a,10a}); 155.3 (C ⁵); 164.4 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3256 (NH), 1628 (S-C=N).
11з	10.69 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.15 (с, 2H, Ar); 7.92 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.67 (д.д, 1H, Ar, J=8.3, 1.3); 7.54 (т, 1H, Ar, J=8.1); 7.4 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 7.32 (д, 1H, Ar, J=7.7); 6.13 (с, 2H, H ¹).	45.1 (C ¹); 113.7 (Ar); 116.5 (C ^{4,5}); 118.6 (Ar); 121.4 (Ar); 122.2 (C ^{2,7}); 122.3 (C ^{8a,9a}); 125.4 (CF ₃); 127.2 (C ^{1,8}); 130.1 (Ar); 130.6 (Ar); 134.8 (C ^{3,6}); 141.4 (Ar); 142.2 (C ^{4a,10a}); 156.0 (C ⁵); 164.9 (C ²); 177.1 (C ⁹).	3263 (NH), 1623 (S-C=N).

Данные элементного анализа N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов приведены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 - Данные элементного анализа N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Соединение	Вычислено			Брутто-формула	Получено		
	С	N	H		С	N	H
11а	68,73	14,57	4,19	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ OS	68,98	14,44	4,35
11б	65,66	13,92	3,76	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ OS	65,97	13,78	3,90
11в	63,08	13,37	3,61	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ OS	63,17	13,45	3,44
11г	57,03	12,09	3,26	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄ OS	57,28	12,28	3,13
11д	61,53	16,31	3,52	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	61,81	16,42	3,71
11е	69,59	13,92	4,33	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	69,59	13,92	4,33
11ж	58,29	12,36	3,11	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ OS	58,53	12,23	3,24
11з	61,06	12,38	3,34	C ₂₃ H ₁₅ F ₃ N ₄ OS	61,33	12,25	3,16

3.11.1 Синтез N-арил-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевин

К 10 мл N,N'-диметилформамида добавляют 1,0 г (3,2 ммоль) 5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**11**), затем добавляют раствор 0,44 мл (0,46 г / 3,5 ммоль) 4-толилизотиоцианата в 5 мл N,N'-диметилформамида. Смесь выдерживают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривают на РПИ в вакууме масляного насоса, к остатку приливают 100 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают и получают 0,98 г (70%) N-(4-толил)-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевину (**12г**) с т. пл. 312-314 °С.

Аналогично получению N-(4-толил)-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевины (**12г**) были получены остальные N-арил-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевины (**12а-в**), константы и выходы которых приведен в таблице 3.23.

Таблица 3.23 - Константы и выходы синтезированных N-арил-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевин

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
12а	N-(3-Хлорфенил)-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина	69	295-297
12б	N-(4-Хлорфенил)-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина	73	305-307
12в	N-(4-Нитрофенил)-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина	70	293-295

Данные ЯМР ¹H и ИК спектроскопии N-арил-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевин приведены в таблице 3.24.

Таблица 3.24 - Сводные данные ЯМР ^1H , и ИК спектроскопии N-арил-N'-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевин

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , cm^{-1}
12a	11.17 (с, 1H, NH); 9.18 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.93 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.9); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.9, 7.6); 7.65 (м, 1H, Ar); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.6); 7.31 (м, 1H, Ar); 7.22 (с, 1H, Ar); 7.08 (с, 1H, Ar); 6.15 (с, 2H, C ¹).	3435 (NH), 1707 (C=O), 1610 (C ⁹ =O).
12б	11.11 (с, 1H, NH); 9.11 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.93 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.48 (д, 2H, Ar, J=8.8); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 7.0); 7.34 (д, 2H, Ar, J=8.8); 6.15 (с, 2H, C ¹).	3381 (NH), 1714 (C=O), 1611 (C ⁹ =O).
12в	11.33 (с, 1H, NH); 9.68 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 8.18 (д, 2H, Ar, J=8.9); 7.93 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=7.9, 6.9); 7.72 (д, 2H, Ar, J=8.9); 6.14 (с, 2H, C ¹).	3351 (NH), 1703 (C=O), 1608 (C ⁹ =O).
12г	10.97 (с, 1H, NH); 8.84 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.95 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.0); 7.31 (д, 2H, Ar, J=7.8); 7.10 (д, 2H, Ar, J=7.8); 6.15 (с, 2H, C ¹); 2.24 (с, 3H, CH ₃).	3352 (NH), 1699 (C=O), 1610 (C ⁹ =O).

3.11.2 Получение N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов

Синтез N-(2-фторфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида

К 1,0 г (3,2 ммоль) 5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**11**) в 20 мл хлороформа добавляют 0,3 мл (3,5 ммоль) пиридина, затем прибавляют по каплям 0,5 мл (0,5 г / 3,2 ммоль) 2-фторбензоилхлорида и кипятят при перемешивании в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1,11 г (80%) N-(2-фторфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида (**12д**) с т. пл. 280-282 °С.

Аналогично получению N-(2-фторфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида (**12д**) были получены остальные

N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамиды (**12е-з**), константы и выходы которых приведен в таблице 3.25.

Таблица 3.25 - Константы и выходы синтезированных N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
12е	N-(2-Хлорфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида	77	292-294
12ж	N-(4-Хлорфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида	80	303-305
12з	N-(4-Толил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида	83	312-314

Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов приведены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 - Сводные данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектров N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , cm^{-1}
1	2	3	
12д	13.16 (с, 1H, NH); 8.41 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.94 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 7.0); 7.71 (т, 1H, Ar, J=7.1); 7.64 (м, 1H, Ar); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.1); 7.38 (м, 1H, Ar); 7.34 (м, 1H, Ar); 6.24 (с, 2H, C ¹).	45.0 (C ¹); 116.5 (C ^{4,5}); 116.7 (Ar); 116.9 (Ar); 122.2 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 125.1 (Ar); 127.3 (C ^{1,8}); 130.8 (Ar); 134.5 (Ar); 134.9 (C ^{3,6}); 142.1 (C ^{4a,10a}); 159.5 (C ⁵); 160.5 (C ²); 162.7 (Ar); 163.4 (C=O); 177.1 (C ⁹).	3396 (NH), 1668 (C=O), 1629 (C=N), 1610 (C ⁹ =O).
12е	13.26 (с, 1H, NH); 8.40 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.9); 7.95 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.87 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.0); 7.62 (м, 1H, Ar); 7.57 (м, 1H, Ar); 7.54 (м, 1H, Ar); 7.46 (м, 1H, Ar); 7.41 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.4); 6.24 (с, 2H, C ¹).	45.0 (C ¹); 116.5 (C ^{4,5}); 122.2 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 127.3 (C ^{1,8}); 127.7 (Ar); 130.0 (Ar); 130.3 (Ar); 130.7 (Ar); 132.7 (Ar); 134.1 (Ar); 134.9 (C ^{3,6}); 142.1 (C ^{4a,10a}); 159.3 (C ⁵); 160.6 (C ²); 165.4 (C=O); 177.1 (C ⁹).	3441 (NH), 1693 (C=O), 1635 (C=N), 1608 C ⁹ =O).

1	2	3	4
12ж	13.19 (с, 1H, NH); 8.40 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.07 (д, 2H, Ar, J=8.7); 7.94 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.85 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.0); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.4); 7.62 (д, 2H, Ar, J=8.5); 6.23 (с, 2H, C ^{1'}).	45.0 (C ^{1'}); 116.5 (C ^{4,5}); 122.2 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 127.3 (C ^{1,8}); 129.2 (Ar); 130.8 (Ar); 134.8 (Ar); 134.9 (C ^{3,6}); 138.4 (Ar); 142.1 (C ^{4a,10a}); 160.3 (C ^{5'}); 162.5 (C ^{2'}); 163.6 (C=O); 177.1 (C ⁹).	3435 (NH), 1670 (C=O), 1635 (C=N), 1608 C ⁹ =O).
12з	13.00 (с, 1H, NH); 8.40 (д, 2H, H ^{1,8} , J=7.6); 7.97 (д, 2H, Ar, J=8.0); 7.94 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.0); 7.40 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.6); 7.35 (д, 2H, Ar, J=7.8); 6.22 (с, 2H, C ^{1'}); 2.38 (с, 3H, CH ₃).	21.5 (CH ₃); 45.0 (C ^{1'}); 116.5 (C ^{4,5}); 122.3 (C ^{2,7}); 122.4 (C ^{8a,9a}); 127.3 (C ^{1,8}); 128.8 (Ar); 129.6 (Ar); 134.9 (C ^{3,6}); 142.1 (C ^{4a,10a}); 160.2 (C ^{5'}); 160.6 (C ^{2'}); 165.4 (C=O); 177.1 (C ⁹).	3433 (NH), 1660 (C=O), 1633 (C=N), 1608 C ⁹ =O).

3.12 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

а) К раствору метилата натрия, полученному растворением 1,5 г (0,065 моль) металлического натрия в 30 мл метанола, добавляют 4,5 г (0,050 моль) тиосемикарбазида, 4,3 г (0,016 моль) метилового эфира акридонуксусной кислоты (**2г**) и кипятят в течение 6 ч. Растворитель отгоняют досуха, остаток растворяют в 100 мл воды и подкисляют соляной кислотой до pH=5. Выпавший продукт отделяют фильтрованием и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,48 г (10%) 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона (**13и**).

б) Смесь 3,0 г (0,011 моль) гидразида акридонуксусной кислоты (**4а**) и 3,5 г (0,045 моль) тиомочевины тщательно растирают в ступке и засыпают в пробирку. Реакционную массу нагревают до 170 °С на песчаной бане и выдерживают в течение 4 ч. Охлаждают, заливают 20% раствором гидроксида натрия, суспензию фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH=5. Выпавший продукт отделяют фильтрованием и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1,9 г (55%) 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона (**13и**) с т.пл. 322-324 °С.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3421 (NH), 1627 (S-C=N), 1164 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.53 (с, 1H, NH); 13.45 (с, 1H, NH); 8.36 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.81 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7, 6.9$); 7.71 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.37 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=7.8, 7.0$); 5.73 (с, 2H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 42.0 ($\text{C}^{1'}$); 116.3 ($\text{C}^{4,5}$); 122.2 ($\text{C}^{2,7}$); 122.3 ($\text{C}^{8a,9a}$); 127.0 ($\text{C}^{1,8}$); 134.7 ($\text{C}^{3,6}$); 142.5 ($\text{C}^{4a,10a}$); 162.7 (C^5); 167.1 (C^3); 177.3 (C^9).

3.12.1 Синтез 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Синтез 4-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

К 1,0 г (2,48 ммоль) N^1 -(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)- N^4 -фенилтиосемикарбазида (**8a**) прибавляют 10 мл 1% раствора гидроксида натрия и кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Далее реакцию массу охлаждают, подкисляют 15%-ным раствором соляной кислоты до $\text{pH}=5$ и отфильтровывают выпавший осадок. Получают 0,76 г (80%) 4-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона (**13a**) с т.пл. 310-311 °C.

Аналогично получению 4-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона (**13a**) были получены остальные 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионы (**13б-з**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 - Константы и выходы синтезированных 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °C
1	2	3	4
13б	4-(4-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион	70	296-298
13в	4-(4-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион	77	310-312
13г	4-(4-Бромфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион	71	300-302

Продолжение таблицы 3.27

1	2	3	4
13д	4-(4-Нитрофенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион	70	271-273
13е	4-(4-Толил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион	70	290-292
13ж	4-(2,3-Дихлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тион	70	303-305
13з	4-(3-Трифторметилфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тион	72	293-295

Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов приведены в таблице 3.28

Таблица 3.28 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектров 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , см^{-1}
1	2	3	4
13а	13.85 (с, 1H, NH); 8.30 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.71 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.56 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.4 (м, 4-H, Ar); 7.34 (м, 1H, Ar); 7.30 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.42 (с, 2H, H^1).	43.3 (C^1); 116.8 ($\text{C}^{4,5}$); 121.7 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.7 (Ar); 128.0 (Ar); 128.5 ($\text{C}^{1,8}$); 129.0 (Ar); 134.2 ($\text{C}^{3,6}$); 136.9 (Ar); 142.5 ($\text{C}^{4a,10a}$); 145.7 (C^5); 168.6 (C^3); 177.1 (C^9).	3435 (NH), 1626 (S-C=N), 1167 (C=S).
13б	13.89 (с, 1H, NH); 8.31 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.77 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.71 (д.д, 2H, Ar, $J=8.5$, 4.9); 7.65 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.39 (м, 2H, Ar); 7.34 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.52 (с, 2H, H^1).	42.7 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 117.0 (Ar); 122.1 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 ($\text{C}^{1,8}$); 129.7 (Ar); 131.1 (Ar); 134.7 ($\text{C}^{3,6}$); 142.3 ($\text{C}^{4a,10a}$); 148.1 (C^5); 163.7 (Ar); 169.4 (C^3); 177.1 (C^9).	3435 (NH), 1633 (S-C=N), 1168 (C=S).
13в	13.90 (с, 1H, NH); 8.31 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.77 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.66 (д, 2H, Ar, $J=8.6$); 7.64 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.61 (м, 2H, Ar); 7.35 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.55 (с, 2H, H^1).	42.7 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 122.1 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 ($\text{C}^{1,8}$); 130.0 (Ar); 130.5 (Ar); 132.3 (Ar); 134.6 ($\text{C}^{3,6}$); 135.1 (Ar); 142.3 ($\text{C}^{4a,10a}$); 147.9 (C^5); 169.2 (C^3); 177.1 (C^9).	3231 (NH), 1624 (S-C=N), 1183 (C=S).
13г	13.91 (с, 1H, NH); 8.32 (д, 2H, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.73 (д.д, 2H, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.4); 7.68 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.64 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.59 (д, 2H, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.36 (д.д, 2H, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.2$, 7.4); 5.56 (с, 2H, H^1).	42.9 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 116.0 (Ar); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.2 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 ($\text{C}^{1,8}$); 130.8 (Ar); 132.6 (Ar); 132.9 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.2 ($\text{C}^{4a,10a}$); 147.9 (C^5); 169.1 (C^3); 177.1 (C^9).	3206 (NH), 1618 (S-C=N), 1180 (C=S).

Продолжение таблицы 3.28

1	2	3	4
13д	14.01 (с, 1H, NH); 8.32 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.8); 8.29 (д, 2H, Ar, J=8.0); 7.90 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.8, 7.4); 7.76 (д, 2H, Ar, J=8.6); 7.68 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.8); 7.34 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 5.63 (с, 2H, H ¹).	42.7 (C ¹); 116.7 (C ^{4,5}); 122.2 (C ^{2,7}); 122.3 (C ^{8a,9a}); 125.1 (Ar); 126.9 (C ^{1,8}); 130.3 (Ar); 134.6 (C ^{3,6}); 138.8 (Ar); 142.2 (C ^{4a,10a}); 148.3 (C ⁵); 162.7 (Ar); 169.0 (C ³); 177.1 (C ⁹).	3431 (NH), 1633 (S-C=N), 1294 (C=S)
13е	13.83 (с, 1H, NH); 8.3 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.77 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.61 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.48 (д, 2H, Ar, J=8.3); 7.36 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 7.33 (м, 2H, Ar); 5.51 (с, 2H, H ¹); 2.37 (с, 3H, CH ₃).	21.27 (CH ₃); 42.7 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 122.1 (C ^{2,7}); 122.2 (C ^{8a,9a}); 126.9 (C ^{1,8}); 128.2 (Ar); 130.4 (Ar); 130.8 (Ar); 134.6 (C ^{3,6}); 139.9 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 148.1 (C ⁵); 169.2 (C ³); 177.1 (C ⁹).	3423 (NH), 1629 (S-C=N), 1180 (C=S).
13ж	14.07 (с, 1H, NH); 8.31 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.75 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.69 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.67 (д.д, 2H, Ar, J=8.1, 1.5); 7.63 (д.д, 2H, Ar, J=8.1, 1.5); 7.44 (т, 1H, Ar, J=8.1); 7.33 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.2, 7.4); 5.67 (с, 2H, H ¹).	41.9 (C ¹); 116.2 (C ^{4,5}); 122.2 (C ^{2,7}); 122.3 (C ^{8a,9a}); 127.0 (C ^{1,8}); 129.5 (Ar); 130.2 (Ar); 131.3 (Ar); 132.6 (Ar); 132.7 (Ar); 133.2 (Ar); 134.4 (C ^{3,6}); 142.1 (C ^{4a,10a}); 148.0 (C ⁵); 169.3 (C ³); 177.0 (C ⁹).	3445 (NH), 1631 (S-C=N), 1174 (C=S)
13з	13.98 (с, 1H, NH); 8.31 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 8.09 (с, 1H, Ar); 7.91 (д, 2H, Ar, J=8.1); 7.86 (д, 2H, Ar, J=7.8); 7.83 (д.д.д, 1H, Ar, J=8.7, 7, 1.7); 7.76 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.4); 7.68 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.35 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 7.4); 5.58 (с, 2H, H ¹).	42.8 (C ¹); 116.6 (C ^{4,5}); 122.0 (CF ₃); 122.2 (C ^{8a,9a}); 122.3 (C ^{2,7}); 125.9 (Ar); 126.9 (C ^{1,8}); 127.1 (Ar); 131.2 (Ar); 132.9 (Ar); 134.1 (Ar); 134.6 (C ^{3,6}); 134.7 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 148.1 (C ⁵); 169.4 (C ³); 177.1 (C ⁹).	3437 (NH), 1633 (S-C=N), 1180 (C=S)

Данные элементного анализа 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов приведены в таблице 3.29.

Таблица 3.29 - Данные элементного анализа 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Соединение	Вычислено			Брутто-формула	Получено		
	С	N	H		С	N	H
13а	68,73	14,57	4,19	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ OS	69,01	14,76	4,15
13б	65,66	13,92	3,76	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ OS	65,95	13,87	3,51
13в	63,08	13,37	3,61	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ OS	63,38	13,24	3,76
13г	57,03	12,09	3,26	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄ OS	57,29	11,96	3,44
13д	61,53	16,31	3,52	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	61,85	16,52	3,71
13е	69,32	14,06	4,55	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	69,65	13,91	4,72
13ж	58,29	12,36	3,11	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ OS	58,58	12,57	3,01
13з	61,06	12,38	3,34	C ₂₃ H ₁₅ F ₃ N ₄ OS	61,41	12,24	3,51

3.12.2 Синтез 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-замещенных-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусных кислот

Синтез 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусной кислоты

К суспензии 1,0 г (3,24 ммоль) 5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тиона (**13и**) в 5% растворе гидроксида натрия прибавляют 0,3 г (3,4 ммоль) монохлоруксусной кислоты и кипятят при перемешивании в течение 2 ч, после охлаждения, подкисляют 15% раствором соляной кислоты до pH=5, полученный осадок отфильтровывают. Получают 0,95 г (80%) 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусной кислоты (**14и**) с т.пл. 261-263 °С.

Аналогично получению 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусной кислоты (**14и**) были получены остальные 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-замещенных-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусные кислоты (**14а-з**), константы и выходы которых приведены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 - Константы и выходы синтезированных 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-замещенных-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусных кислот

Соединение	Название	Выход, %	Т.пл. °С
1	2	3	4
14а	2-([5-([9-Оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	87	268-270
14б	2-([4-(4-Фторфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	83	243-245
14в	2-([4-(4-Хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	91	251-253
14г	2-([4-(4-Бромфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	85	231-233
14е	2-([5-([9-Оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-(4-толил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	89	262-264
14ж	2-([4-(2,3-Дихлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	87	252-254

1	2	3	4
14з	2-([5-([9-Оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	82	250-252
14и	2-([5-([9-Оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусная кислота	85	259-261

Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-замещенных-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусных кислот приведены в таблице 3.31.

Таблица 3.31 - Сводные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК 2-([5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-4-замещенных-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусных кислот

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J, Гц)	Данные ИК-спектроскопии, ν , cm^{-1}
1	2	3	4
14а	12.94 (с, 1Н, ОН); 8.30 (д, 2Н, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.74 (д.д, 2Н, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.6); 7.61 (д, 2Н, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.57-7.51 (м, 5Н, Ar); 7.33 (д.д, 2Н, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.0$, 7.6); 5.71 (с, 2Н, H^1); 3.98 (с, 2Н, SCH_2).	34.6 (SCH_2); 42.2 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 (Ar); 127.4 (Ar); 130.4 ($\text{C}^{1,8}$); 130.7 (Ar); 132.4 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.3 ($\text{C}^{4a,10a}$); 151.4 (C^5); 151.6 (C^3); 169.7 (COOH); 177.1 (C^9).	3441 (NH), 1728 (C=O), 1626 (C=N), 1608 ($\text{C}^9=\text{O}$).
14б	12.95 (с, 1Н, ОН); 8.31 (д, 2Н, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.75 (д.д, 2Н, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 7.6); 7.69 (д, 2Н, Ar, $J=8.9$); 7.63 (д, 2Н, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.57 (д.д, 2Н, Ar, $J=8.9$, 4.8); 7.33 (д.д, 2Н, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.0$, 7.6); 5.74 (с, 2Н, H^1); 3.97 (с, 2Н, SCH_2).	34.8 (SCH_2); 42.1 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 (Ar); 127.4 (Ar); 130.4 ($\text{C}^{1,8}$); 130.7 (Ar); 132.4 (Ar); 134.5 ($\text{C}^{3,6}$); 142.3 ($\text{C}^{4a,10a}$); 151.6 (C^5); 151.8 (C^3); 162.3 (Ar); 169.7 (COOH); 177.1 (C^9).	3443 (NH), 1728 (C=O), 1628 (C=N), 1608 ($\text{C}^9=\text{O}$).
14в	12.96 (с, 1Н, ОН); 8.31 (д, 2Н, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.73 (д.д, 2Н, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.6$, 6.9); 7.69 (д, 2Н, Ar, $J=8.7$); 7.63 (д, 2Н, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.6$); 7.53 (д, 2Н, Ar, $J=8.7$); 7.33 (д.д, 2Н, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.0$, 6.9); 5.75 (с, 2Н, H^1); 3.97 (с, 2Н, SCH_2).	34.8 (SCH_2); 42.1 (C^1); 116.6 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 126.9 (Ar); 129.3 (Ar); 130.4 ($\text{C}^{1,8}$); 131.2 (Ar); 134.4 ($\text{C}^{3,6}$); 135.3 (Ar); 142.3 ($\text{C}^{4a,10a}$); 151.4 (C^5); 151.7 (C^3); 169.6 (COOH); 177.1 (C^9).	3441 (NH), 1734 (C=O), 1627(C=N), 1608 ($\text{C}^9=\text{O}$).
14г	12.86 (с, 1Н, ОН); 8.30 (д, 2Н, $\text{H}^{1,8}$, $J=8.0$); 7.73 (д.д, 2Н, $\text{H}^{3,6}$, $J=8.7$, 6.9); 7.66 (д, 2Н, $\text{H}^{4,5}$, $J=8.7$); 7.62 (д, 2Н, Ar, $J=8.6$); 7.45 д, 2Н, Ar, $J=8.6$); 7.33 (д.д, 2Н, $\text{H}^{2,7}$, $J=8.0$, 6.9); 5.75 (с, 2Н, H^1); 3.95 (с, 2Н, SCH_2).	35.1 (SCH_2); 42.1 (C^1); 116.7 ($\text{C}^{4,5}$); 122.0 ($\text{C}^{2,7}$); 122.1 ($\text{C}^{8a,9a}$); 124.2 (Ar); 126.9 (Ar); 129.6 ($\text{C}^{1,8}$); 131.6 (Ar); 133.3 (Ar); 134.4 ($\text{C}^{3,6}$); 142.2 ($\text{C}^{4a,10a}$); 151.5 (C^5); 151.6 (C^3); 169.6 (COOH); 177.1 (C^9).	3437 (NH), 1726 (C=O), 1629 (C=N), 1606 ($\text{C}^9=\text{O}$).

1	2	3	4
14е	12.92 (с, 1H, OH); 8.30 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.73 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.60 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.36 (д, 2H, Ar, J=8.4); 7.33 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 6.9); 7.28 (д, 2H, Ar, J=8.4); 5.71 (с, 2H, H ¹); 3.97 (с, 2H, SCH ₂); 2.34 (с, 3H, CH ₃).	21.2 (CH ₃); 34.5 (SCH ₂); 42.1 (C ¹); 116.6 (C ^{4,5}); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 126.9 (Ar); 127.1 (Ar); 129.7 (Ar); 130.8 (C ^{1,8}); 134.4 (C ^{3,6}); 140.6 (Ar); 142.3 (C ^{4a,10a}); 151.5 (C ⁵); 151.7 (C ³); 169.7 (COOH); 177.1 (C ⁹);	3471 (NH), 1741 (C=O), 1631 (C=N), 1610 (C ⁹ =O).
14ж	12.97 (с, 1H, OH); 8.28 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.74 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.67 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.62 (д, 1H, Ar, J=8.2); 7.54 (д.д, 1H, Ar, J=8.0, 1,4); 7.33 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 6,9); 7.30 (д.т, 1H, Ar, J=7.7, 3,9); 5.91 (с, 2H, H ¹); 3.97 (с, 2H, SCH ₂).	34.8 (SCH ₂); 41.4 (C ¹); 116.4 (C ^{4,5}); 122.0 (C ^{2,7}); 122.2 (C ^{8a,9a}); 126.9 (Ar); 129.2 (Ar); 129.6 (Ar); 130.5 (C ^{1,8}); 131.4 (Ar); 133.0 (Ar); 133.2 (Ar); 134.2 (C ^{3,6}); 142.0 (C ^{4a,10a}); 151.7 (C ⁵); 152.1 (C ³); 169.5 (COOH); 176.9 (C ⁹).	3441 (NH), 1722 (C=O), 1629(C=N), 1606 (C ⁹ =O).
14з	12.97 (с, 1H, OH); 8.28 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.0); 7.94 (с, 1H, Ar); 7.82 (д, 1H, Ar, J=7.4); 7.73 (м, 1H, Ar); 7.71 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.7, 6.9); 7.70 (м, 1H, Ar); 7.65 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.7); 7.32 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.0, 6.9); 5.81 (с, 2H, H ¹); 3.98 (с, 2H, SCH ₂).	34.9 (SCH ₂); 42.3 (C ¹); 116.2 (CF ₃); 116.6 (C ^{4,5}); 122.0 (C ^{2,7}); 122.1 (C ^{8a,9a}); 124.7 (Ar); 126.9 (Ar); 127.6 (Ar); 130.5 (C ^{1,8}); 131.6 (Ar); 131.7 (Ar); 133.1 (Ar); 134.4 (C ^{3,6}); 142.2 (C ^{4a,10a}); 151.5 (C ⁵); 151.9 (C ³); 169.6 (COOH); 177.0 (C ⁹).	3441 (NH), 1741 (C=O), 1628 (C=N), 1608 (C ⁹ =O).
14и	12.91 (с, 1H, OH); 8.36 (д, 2H, H ^{1,8} , J=8.1); 7.74 (д.д, 2H, H ^{3,6} , J=8.6, 7.6); 7.61 (д, 2H, H ^{4,5} , J=8.6); 7.33 (д.д, 2H, H ^{2,7} , J=8.1, 7.6); 5.78 (с, 2H, H ¹); 3.96 (с, 2H, SCH ₂).	34.6 (SCH ₂); 42.2 (C ¹); 116.6 (C ^{4,5}); 121.9 (C ^{2,7}); 122.2 (C ^{8a,9a}); 127.0 (C ^{1,8}); 134.6 (C ^{3,6}); 142.6 (C ^{4a,10a}); 151.2 (C ⁵); 151.4 (C ³); 170.1 (COOH); 177.2 (C ⁹).	3436 (NH), 1722 (C=O), 1626 (C=N), 1610 (C ⁹ =O).

Выводы

1. Разработаны препаративные методы синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, семикарбазидов и тиосемикарбазидов), выступающих в качестве универсальных полупродуктов в синтезе 10-азолилметилакридонов.

2. Оптимизирован способ получения 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов при варьировании исходных реагентов, условий циклодегидратации, выявлено, что с наибольшим выходом циклоконденсация N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразидов проходит в полифосфорной кислоте.

3. Изучена циклоконденсация N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов в различных условиях, разработаны эффективные методы синтеза ранее неописанных: N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

4. Выявлены оптимальные условия получения N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов ацилированием 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминна бензоилхлоридами в хлороформе в присутствии пиридина.

5. Установлено с помощью ЯМР ¹H и ¹H-¹H COSY-спектроскопии, что арилиденгидразиды акридонуксусных кислот в растворе ДМСО-d₆ существуют в виде *E*-изомера относительно C=N связи и преимущественно *Z'*-конформера относительно C(O)-N связи.

6. Обнаружено в результате исследования противомикробной активности синтезированных соединений *in vitro*, что наибольшей активностью, превышающей эталонный препарат - *этакридина лактат*, обладают 4-хлор-N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид (**6г**) и 2-(2-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол (**9в**).

Выявлено, что N'-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид (**5к**), обладает противотуберкулезной активностью по отношению к штамму дремлющих клеток *M. tuberculosis* SS18b, близкой к эталону - *рифампицину*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Majumdar P., Pati A., Patra M., Behera R.K., Behera A.K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and / or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. № 5. P. 2942–2977.
2. Китаев Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б.И. Бузыкин. - М.: Наука, 1974. – 405 с.
3. Oliveira C. S., Lira V.F., Barbosa-Filho J.M., Lorenzo J.G.F., Athayde-Filho P.F. Synthetic approaches and pharmacological activity of 1,3,4-oxadiazoles: a review of the literature from 2000–2012 // Molecules. 2012. Vol. 17. № 9. P. 10192-10231.
4. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфильд // В 8 т., пер. с англ. М.: Иностранная литература, 1961. - Т.7. – 499 с.
5. Несынов Е.П., Греков А.П., Химия производных 1,3,4-оксадиазола // Успехи химии. 1964. Т. 33. Вып. 10. С.1184-1197.
6. Рубцов М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник) / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков. - М.: Медицина, 1971. - 328 с.
7. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. - М.: Химия, 2001. – 192 с.
8. Fröhlichová Z., Tomaščíková J., Imrich I., Kristian P., Danihel I., Böhm S., Sabolová D., Kožurková M, Klika K.D. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties // Heterocycles. 2009. Vol. 77. № 2. P. 1019-1035.
9. Salimon J., Salih N., Yousif E., Hameed A., Kreem A. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents// Arab. J. Chem. 2010. № 3. P. 205-210.
10. Маркович Ю.Д., Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Сергеева Н.Н., Климова Л.Г. Синтез и исследование биологической активности арилиденгидразида акридонуксусной кислоты // Ученые записки КГУ. -

2013. - №3(27). URL.: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-003.pdf>
(дата обращения: 26.12.2014).

11. Reymond J.L., Koch T., Schröer J., Tierney E. A general assay for antibody catalysis using acridone as a fluorescent tag // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 4251-4256.

12. Fröhlichová Z., Imrich J., Danihel I., Kristian P., Böhm S., Sabolová D., Kožurková M., Hritzová O., Horváth B., Bušová T., Klika K.D. Spectroscopic, structural and theoretical studies of novel, potentially cytotoxic 4-acridonecarboxamide imines // Spectrochim. Acta Part A. 2009. Vol. 73. P. 238-248.

13. Bedlovičová Z., Imrich J., Kristian P., Danihel I., Böhm S., Sabolová D., Kožurková M., Paulíková H., Klika K.D. Novel carbohydrazide and hydrazone biomarkers based on 9-substituted acridine and anthracene fluorogens // Heterocycles. 2010. Vol. 80. № 2. P. 1047 – 1066.

14. Beal D.M., Bryans J.S., Johnson P.S, Newman J., Pasquinet C., Peakman T. M., Ryckmans T., Underwood T. J., Wheeler S. Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. № 45. P. 5913-5917.

15. Del Giudice M.R. Gatta F., Settimj G. New tetracyclic compounds containing the β -carboline moiety // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. № 4. P. 967-973.

16. Karthikeyan M.S., Prasad D.J., Mahalinga M., Holla B.S., Kumari N.S. Antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing oxadiazoles // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. № 1. P. 25-31.

17. Augustine J.K., Vairaperumal V., Narasimhan S., Alagarsamy P., Radhakrishnan A. Propylphosphonic anhydride (T3P): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles // Tetrahedron. 2009. Vol. 65. № 48. P. 9989-9996.

18. Desai N.C., Dodiya A.M. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives // *J. S.Chem. Soc.* 2014. Vol. 18. № 5. P. 425-431.
19. Kudelko, A.; Zieliński, W. Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethylorthoesters // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. № 1. P. 76–77.
20. Sharba A.H.K., Al-Bayati R.H., Aouad M., Rezki, N. Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene // *Molecules.* 2005. Vol. 10. № 9. P. 1161-1168.
21. Rajak H., Deshmukh R., Veerasamy R., Sharma A.K., Mishra P., Kharya M.D. Novel semicarbazones based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: One more step towards establishing four binding site pharmacophoric model hypothesis for anticonvulsant activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. № 14. P. 4168-4172.
22. Zoumpoulakis P., Camoutsis C., Pairas G., Soković M., Glamočlija J., Potamitis C., Pitsas A. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. № 4. P.1569-1583.
23. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N.A., Farag A.M., Fakhr I.M.I. Synthesis and reactions of 3-methylthiazolo[3,2-a]benzimidazole-2-carboxylic acid hydrazide: synthesis of some new pyrazole, 1,3-thiazoline, 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives pendant to thiazolo[3,2-a]benzimidazole moiety // *J. Chin. Chem. Soc.* 2007. vol. 54. № 6. P. 1573-1582.
24. Dolman S.J., Gosselin F., O’Shea P.D., Davies I.W. Superior Reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. № 25. P. 9548-9551.
25. Kiselyov A.S., Semenova M.N., Chernyshova N.B., Leitao A., Samet A.V., Kislyi K.A., Raihstat M.M., Oprea T., Lemcke H., Lantow M., Weiss D.G., Ikizalp N.N., Kuznetsov S.A., Semenov V.V. Novel derivatives of

1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. № 5. P. 1683-1697.

26. Farshori N.N., Banday M.R., Ahmad A., Khan A.U., Rauf A. Synthesis, characterization, and *in vitro* antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 20. №6. P. 1933–1938.

27. Kaur H., Kumar S., Vishwakarma P., Sharma M., Saxena K.K., Kumar A. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinyll/thiazolidinonylcarbazoles // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. № 7. P. 2777-2783.

28. Shaker R.M., Mahmoud A.F., Abdel-Latif F.F. Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged, bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2005. Vol. 180. № 2. P. 397-406.

29. Al-Araji S.M., Dawood R.S. Synthesis and characterization of new heterocyclic thioxanthone derivatives // J. Baghdad Sci. 2013. Vol. 10. № 3. P. 779-791.

30. Головлева С.М., Москвичев Ю.А., Алов Е.М., Кобылинский Д.Б., Ермолаев В.В. Синтез новых пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе производных арилсульфонил- и арилтиоуксусных и -пропионовых кислот // Химия гетероцикл. соединений. 2001. № 9. С. 1201-1206.

31. Газиева Г.А., Кравченко А.Н. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений // Успехи химии. 2012. Т. 81. №6. С. 494-523.

32. Физер Л. Реагенты для органического синтеза / Л. Физер, М. Физер / В 4 т., пер. с англ. М.: Мир, 1970. - Т. 3. - 477 с.

33. Jadhav V.B., Kulkarni M.V., Rasal V.P., Biradar S.S., Vinay M.D. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged

benzofuranylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. № 8. P. 1721-1729.

34. Chubb F.L., Nissenbaum J. Some hypoglycemic thiadiazoles // Can. J. Chem. 1959. Vol. 37. № 6. P. 1121-1123.

35. Патент 2524729 А1 США, МПК7 C07D285/135; C07D285/12. 2-Amino-5-benzyl-1, 3, 4-thiadiazole and acid salts thereof / Kyrides L.P., Steahly G.W., Zienty F.B. - № 58241245А; заявл. 03.12.1945; опубл. 10.03.1950.

36. Banday M.R., Rauf A. Synthesis and evaluation of in vitro antibacterial activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles from fatty acids // Chin. Chem. Lett. 2008. Vol. 19. № 12. P. 1427-1430.

37. El-Sayed Ali T., El-Kazak A.M. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3-thiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles and 1,3-thiazines incorporating acridine and 1,2,3,4-tetrahydroacridine moieties // Eur. J. Chem. 2010. Vol. 1. № 1. P. 6-11.

38. Abou-Seri S.M. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4'-bis substituted diphenylamines as anticancer agents and potential epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. № 9. P. 4113-4121.

39. Foroumadi A., Mansouri S., Kiani Z., Rahmani A. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones // Eur. J. Med. Chem. 2003. Vol. 38. № 9. P. 851-854.

40. Bhat A.R., Tazeem, Azam A., Choi I., Athar F. 3-(1,3,4-Thiadiazole-2-yl)quinoline derivatives: Synthesis, characterization and anti-microbial activity // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. № 7. P. 3158-3166.

41. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей / М.Д. Машковский. М.: Новая волна, 2004. - 14 изд. - т. 1, 2. - 540 с, 608 с.

42. Вартамян Р.С. Синтез основных лекарственных средств / Р.С. Вартамян. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. - 845 с.

43. Marx I.E., DiMauro E.F., Cheng A., Human J., Emkey R., Hitchcock S.A., Huang L., Huang M.Y., Human J., Lee J.H., Li X., Martin M.W., White R.D., Freneau Jr. R. T., Patel V.F. Discovery of α -amidofluorides as potent and selective agonists of CB₂: Synthesis, SAR, and pharmacokinetic properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. № 1. P. 31-35.

44. Ahad A.M., Zuohe S., Cuny L.D., Moses S.A., Zhou L.L., Zhang S., Powis G., Meuillet E.J., Mash E.A. Development of sulfonamide AKT PH domain inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. № 6. P. 2046-2054.

45. Shakyal A.K., Patnaik G.K., Mishra P. Synthesis and biological evaluation of 2-[substituted acetyl]amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 1992. Vol. 27. №1. P. 67-71.

46. Dogan H.N., Duran A., Rollas S., Sener G., Uysal M.K., Gülen D. Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10. № 9. P. 2893-2898.

47. Werber C., Buccheri F., Vivona N. Reactivity of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Methylation reactions of some 2-amino-5-benzoyl-1,3,4-thiadiazoles // *J. Heterocycl. Chem.* 1975. Vol. 12. № 5. P. 841-844.

48. Rosenthal A.S., Dexheimer T.S., Gileadi O., Nguyen G.H., Chu W.K., Hickson I., Jadhav A., Simeonov A., Maloney D.J. Synthesis and SAR studies of 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine derivatives as potent inhibitors of bloom helicase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013 Vol. 23. № 20. P. 5660-5666.

49. Jacobsen E.J., Mitchell M.A., Hendges S.K., Belonga K.L., Skaletzky L.L., Stelzer L.S., Lindberg T.J., Fritzen E.L., Schostarez H.J., O'Sullivan T.J., Maggiora L.L., Stuchly C.W., Laborde A.L., Kubicek M.F., Poorman R.A., Beck J.M., Miller H.R., Petzold G.L., Scott P.S., Truesdell S.E., Wallace T.L., Wilks J.W., Fisher C., Goodman L.V., Kaytes P.S., Ledbetter S.R., Powers E.A., Vogeli G., Mott J.E., Trepod C.M., Staples D.J., Baldwin E.T., Finzel B.C. Synthesis of a series of stromelysin-selective thiadiazole urea matrix metalloproteinase inhibitors // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. № 9. P. 1525-1536.

50. Tomaščíková J., Imrich J., Danihel I., Böhm S., Kristian P., Písarčíková J., Sabol M., Klika K.D. Regioselectivity and tautomerism of novel five-membered ring nitrogen heterocycles formed via cyclocondensation of acylthiosemicarbazides // *Molecules*. 2008. Vol. 13. № 3. P. 501-518.

51. Trotsko N., Król J., Siwek A., Wujec M., Kosikowska U., Malm A. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-{[4-(4-halogenophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}acetyl-4-substituted thiosemicarbazides and products of their cyclization // *Heteroat. Chem.* 2012. Vol. 23. № 1. P. 117-121.

52. Moustafa O.S. Synthesis and some reactions of quinoxalinecarboazides // *J. Chin. Chem. Soc.* 2000. Vol. 47. № 2. P. 351-357.

53. Sung K., Lee A.R. Synthesis of [(4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic acid and their analogues as possible antiinflammatory agents // *J. Heterocycl. Chem.* 1992. Vol. 29. № 5. P. 1101-1109.

54. Abd alla M.S.M., Hegab M.I., Abo Taleb N.A., Hasabelnaby S.M., Goudah A. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some condensed [4-(3,4-dimethylphenyl)-1(2H)-oxo-phthalazin-2-yl]acetic acid hydrazide // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. № 4. P. 1267-1277.

55. Гольдин Г.С., Поддубный В.Г., Кирьянова А.Н. Синтез кремнийорганических производных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов // *Журн. общ. хим.* 1980. Т.50. Вып. 4. С. 860-863.

56. Goswami B.N., Katakya S.J.C., Baruah J.N. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. Vol. 21. № 4. P. 1225-1229.

57. Li Y.D., Mao W.T., Fan Z.J., Li J.J., Fang Z., Ji X.T., Hua X.W., Zong G.N., Li F.Y., Liu C.L., Yu J.H. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole containing 1,2,3-thiadiazole derivatives // *Chin. Chem. Lett.* 2013. Vol. 24. № 12. P. 1134-1136.

58. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфильд // В 8 т., пер. с англ. М.: Иностранная литература, 1955. - Т.4. - 539 с.

59. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей / Ф.И. Ершов [и др.] - М.: СПб., 1998. - 109 с.

60. Szulc Z., Mlochowski J., Palus J. Synthesis of carbocyclic derivatives of 9 (10H)-acridinone, 9H-carbazole and 10H-phenothiazine 5,5-dioxide as potential immunomodulating agents // J. prakt. Chem. 1988. № 6. P. 1023-1029.

61. Szulc Z. Synthesis of halogen derivatives of 9-охо-10-acridineacetic acid as potential interferon inducers // J. prakt. Chem. 1987. № 4. P. 741-744.

62. Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 in vitro // Antiviral Res. 2003. Vol. 58. № 2. P. 131–137.

63. Патент 2135474 С1 РФ, МПК⁷ С07D219/06, С07Н5/06, А61К31/435. Соли 1-дезоксид-1-N-метиламиногексаспиртов с N-акридонуксусной кислотой, обладающие иммуномодулирующей активностью, и лекарственное средство на их основе / Травкин О.В. – № 98115355/04; заявл. 19.08.1998; опубл. 27.08.1999. Бюл. № 6.

64. Патент 2203671 С1 РФ, МПК⁷ А61К31/706, А61К31/7008, А61К9/32, А61Р31/12. Противовирусный лекарственный препарат для перорального применения / Алексева Л.Е., Коваленко А.Л. – № 2002107929/14; заявл. 25.03.2002; опубл. 10.05.2003. Бюл. № 8.

65. Патент 2480206 С1 РФ, МПК⁷ А61Р7/04, А61Р31/06, А61К31. Способ иммунокоррекции основного курса лечения деструктивных форм туберкулеза легких / Коломиец В. М., Масленников А. А., Гусева В. А., Рублева Н. В. – № 2012115329/15; заявл. 17.04.2012; опубл. 27.04.2013. Бюл. № 12.

66. Патент 2504374 С1 РФ, МПК⁷ А61К31/435, А61К31/63, А61Р31/12, А61Р11/02. Способ неспецифической этиологической противовирусной терапии при воспалительных и гиперпластических заболеваниях носоглотки у детей / Сидорова Е. А. – 2012123209/15; заявл. 05.06.2012; опубл. 20.01.2014. Бюл. № 2.

67. Патент 2414221 С2 РФ, МПК⁷ А61К31/473, А61Р17/02. Фармацевтическая композиция на основе циклоферона местного и наружного применения для лечения гнойно-деструктивных поражений слизистой и кожи, общесистемных заболеваний при иммунодефицитных состояниях / Межбурд Е. В., Косякова Н. И., Мурашев А. Н. – 2008147791/15; заявл. 12.04.2008; опубл. 20.03.2011. Бюл. № 8.

68. Патент 2404773 С2 РФ, МПК⁷ А61К31/473, А61К31/706, А61К9/00, А61Р37/00, А61Р31/00. Фармацевтическая композиция на основе акридонуксусной кислоты и ее соединений для лечения гнойно-деструктивных поражений слизистой и кожи, общесистемных заболеваний при иммунодефицитных состояниях / Межбурд Е. В., Косякова Н. И., Мурашев А. Н. – 2008147792/15; заявл. 12.04.2008; опубл. 27.11.2010. Бюл. № 33.

69. Патент 2010/0144780 А1 США, МПК⁷ А61К31/473, С07D219/06, А61Р31/12, А61Р33/00, А61Р37/02. Salts and mixture of 9-oxoacridine-10-acetic acid with 1-alkylamino-1-desoxy-polyols, pharmaceutical compositions containing said agents and treatment methods / Surkov K.G. - № 12/094,479; заявл. 17.11.2006; опубл. 10.06.2010.

70. Katt W.P., Ramachandran S., Erickson J.W., Cerione R.A. Dibenzophenanthridines as Inhibitors of Glutaminase C and Cancer Cell Proliferation // Mol Cancer Ther. 2012. Vol.11. № 6. P. 1269-1278.

71. Singh P., Kaur J., Kaur P., Kaur S. Search for MDR modulators: design, syntheses and evaluations of N-substituted acridones for interactions with *p*-glycoprotein and Mg²⁺ // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. № 6. P. 2423-2427.

72. Sepulveda C.S., Fascio M.L., Mazzucco M.B., Palacios M.L.D., Pellon R.F., Garcia C.C., Accorso N.B.D., Damonte E.B. Synthesis and evaluation of N-substituted acridones as antiviral agents against haemorrhagic fever viruses // Antiviral Chem. Chemother. 2008. Vol. 19. № 1. P. 41-47.

73. Delmas F., Avellaneda A., Giorgio D., Robin C., De Clereq E., Timon-David P., Galy J.P. Synthesis and antileishmanial activity of (1,3-benzothiazol-2-yl) amino-9-(10H)-acridinone derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2004. Vol. 39. № 8. P. 685-690.

74. Gao C., Jiang Y., Tan C., Zu X., Liu H., Cao D. Synthesis and potent antileukemic activities of 10-benzyl-9(10H)-acridinones // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. № 18. P. 8670-8675.

75. Stankiewicz-Drogon A., Palchykovska L.G., Kostina V.G., Alexeeva I.V., Shved A.D., Boguszewska-Chachulska A. M. New acridone-4-carboxylic acid derivatives as potential inhibitors of Hepatitis C virus infection // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. № 19. P. 8846-8852.

76. Maslat A.O., Abussaud M., Tashtoush H., Al-Talib M. Synthesis antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 2002. Vol. 54. № 1. P. 55-59.

77. Stone G.W., Zhang Q., Castillo R., Doppalapudi V R., Bueno A.R., Lee J.Y., Li Q., Sergeeva M., Khambatta G., Georgopapadakou N.H. Mechanism of action of NB 2001 and NB 2030, novel antibacterial agents activated by β -lactamases, antimicrobial agents chemotherapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. № 2. P. 477-483.

78. Liu F., Luo X., Song B., Bhadury P.S., Jin L., Xue W., Hu D. Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole moiety // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. № 7. P. 3632-3640.

79. Yar M.S., Siddiqui A.A., Ali M.A. Synthesis and anti tuberculostatic activity of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives // *J. Chin. Soc.* 2007. Vol. 54. № 1. P. 5-8.

80. Harfenist M., Heuser D.J., Joyner C.T., Batchelor J.F., White H.L. Selective inhibitors of monoamine oxidase. 3. Structure – activity relationship of tricyclics bearing imidazoline, oxadiazole, or tetrazole groups // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. № 9. P. 1857-1863.

81. Gilani S.J., Khan S.A., Siddiqui N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. № 16. P. 4762–4765.

82. Liu K., Lu X., Zhang H.J., Sun J., Zhu H.L. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-(benzylthio)-5-aryloxadiazole derivatives as anti-tumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 47. № 1. P. 473–478.

83. Kashaw S.K., Gupta V., Kashaw V., Mishra P., Stables J.P., Jain N.K. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3*H*)-ones // *Med. Chem. Res.* 2010. Vol. 19. № 3. P. 250-261.

84. Salgın-Göksen U., Gökhan-Kelekçi N., Göktaş Ö., Köysal Y., Kılıç E., Işık Ş., Aktay G., Özalp M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. № 17. P. 5738-5751.

85. Jatav V., Mishra P., Kashaw S., Stables J.P. Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3*H*)-ones // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. № 1. P. 135-141.

86. Sherman WR. 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,5-triazines // *J. Org. Chem.* 1961. Vol. 26. № 1. P. 88-95.

87. Каплан Г.И., Кукаленко С.С. Триазолы и их пестицидная активность // *Современные проблемы химии и химической промышленности.* М.: НИИТЭХИМ. 1983. вып. 2 (140). – 36 с.

88. Brodie A. Aromatase inhibitors in breast cancer // *Trends Endocrin. Met.* 2002. Vol. 13. No.2. P. 61-65.

89. Heeres J., Hendrickx R., Van Cutsem J. Antimycotic azoles. 6. Synthesis and antifungal properties of terconazole, a novel triazoleketal // *J. Med. Chem.* 1983. Vol. 26. № 4. P. 611-613.

90. Общая органическая химия / Бартон Д., Оллиса У.Д. Т. 9. Кислородсодержащие, серосодержащие и другие гетероциклы / Под ред. Н.К. Кочеткова. - М.: Химия, 1985. - 800 с.

91. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Яр ЗарХтун, Климова Л.Г. Синтез и исследование антибактериальной активности некоторых фторзамещенных производных акридонов // Фторные заметки: сетевой журн. - 2013. - № 2(87).

http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2_2013/letters/rusindex.html

(дата обращения 26.06.2013).

92. David-Cordonnier M-H., Hildebrand M-P., Baldeyrou B., Lansiaux A., Keuser C., Benzschawel K., Lemster T., Pindur U. Design, synthesis and biological evaluation of new oligopyrrole carboxamides linked with tricyclic DNA-intercalators as potential DNA ligands or topoisomerase inhibitors // Eur. J. Med. Chem. 2007. Vol. 42. № 6. P. 752-771.

93. Самко А.В. Синтез, свойства и биологическая активность этокси- и нитро - замещенных 9-акридиноил-10-N- и акридинил-9-тиоуксусных кислот: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Самко Анатолий Васильевич. – М., 1995. – 24 с.

94. Rollas S., Küçükgülzel G.Ş. Biological activities of hydrazone derivatives // Molecules. 2007. Vol. 12. № 8. P. 1910-1939.

95. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И., Троепольская Т.В., Строение гидразонов // Успехи химии. 1970. том. 39. вып. 6. С. 961-989.

96. Rando D.G., Sato D.N., Siqueira L., Malvezzi A., Leite C.Q.F., Amaral A.T., Ferreira F.I., Tavares L.C. Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-Nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series // Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol.10. № 3. P. 557–560.

97. Попков С.В., Алексеенко А.Л., Тихомиров Д.С. Синтез, строение и фунгицидная активность замещенных N2-фенилалкилиден-2-(азол-1-ил)ацетгидразидов // Химия и химическая технология. 2007. том. 50 вып. 6. С. 98-101.

98. Флегонтов С.А., Титова З.С., Бузыкин Б.И., Китаев Ю.П. Гидразоны сообщение 49. Пространственное строение бензоилгидразонов ароматических альдегидов // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1976. - № 3. - С. 559-565.

99. Demirbas N., Karaoglu S. A., Demirbas A., Sancak K. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. 2004. Vol. 39. № 9. P. 793–804.

100. Syakaev V.V. NMR study of conformation and isomerization of aryl- and heteroarylaldehyde 4-tert-butylphenoxyacetylhydrazones // J. Mol. Struct. 2006. Vol. 788. № 1. P. 55-62.

101. Mamolo M.G., Falagiani V., Zampieri D., Vio L., Banfi E. Synthesis and antimycobacterial activity of 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide derivatives // Il Farmaco. 2001. Vol. 56. № 8. P. 587–592.

102. Wyrzykiewicz E., Prukah D. New isomeric N-substituted hydrazone of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes // J. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 35. № 2. P. 381–387.

103. HyperChem 6.03. Trial version: [сайт]. URL: <http://www.hyper.com>.

104. Тарасова Р.И., Трубникова Г.Г., Багаутдинова Д. Б., Москва В.В. Синтез продуктов метаболического распада гидразида дифенилфосфинелуксусной кислоты (фосфабензида) // Журн. общ. хим. 1996. Т.66. Вып. 3. С. 524.

105. Silva Jr F. P., Ellena J., Ferreira M., Mascarenhas Y.P., De Souza M.V.N., Vasconcelos T.R.A., Wardell J.L., Wardell S.M.S.V. Experimental and theoretical structure characterization of two isoniazid derivatives: 2,4-Difluoro-N¹-isonicotinoylbenzohydrazide and 2,4-dichloro- N¹-isonicotinoylbenzohydrazide hydrochloride // J. Mol. Struct. 2006. Vol. 788. № 1. P. 63–71.

106. Преч Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных // пер. с англ. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2006. - 438 с.

107. Калдрикян М.А., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г. Алкилирование и аминодирование новых 4,5-замещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тионов // Журн. орган. химии. 2013. Т.49. вып. 10. С. 1571-1574.

108. Dos Santos Filho J.M., De Lima J.G., Leite L.F.C.C. // Synthesis, characterization and anti-inflammatory evaluation of 1,2,4-oxadiazoles combined with thiosemicarbazide and 1,3,4-oxadiazole moieties // J. Heterocycl. Chem. 2009. Vol. 46. № 4. P. 722-727.

109. Akhter M., Husain A., Azad B., Ajmal M. Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. № 6. P. 2372–2378.

110. Овербергер Дж. Органические соединения со связями азот-азот / Дж. Овербергер, Ж.-П., Ансельм, Д.Г. Ломбардино. - Л.: Химия, 1970. - 364 с.

111. Греков А.П. Органическая химия гидразина // Киев: Техника, 1966. - 235 с.

112. Иоффе Б.В. Химия органических производных гидразина / Б.В. Иоффе, М.А. Кузнецов, А.А. Потехин. - Л.: Химия, 1978. - 224 с.

113. Mullican M.D., Wilson M.W., Connor D.T., Kostlan C.R., Schrier D.J., Dyer R.D. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally active, nonulcerogenic antiinflammatory agents // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. № 8. P. 1090-1099.

114. Келарев В.И., Швехгеймер Г.А., Лунин А.Ф. Синтез и свойства азолов и их производных 36. Синтез 2-амино-1,3,4-окса(тия)диазолов и 1,2,4-триазолинттионов -3, содержащих индольные радикалы // Химия гетероцикл. соедин. 1984. № 9. С. 1271-1276.

115. Келарев В.И., Караханов Р.А., Гасанов С.Ш., Морозова Г.В., Куатбекова К.Ш. Синтез производных 1,3,4-окса(тия)диазола и

1,2,4-триазола, содержащих 3-индолметильные радикалы // Журн. общ. хим. 1993. № 29. С. 388-395.

116. Ftilop F., Semega E., Dombi G., Bernath G. Synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. № 4. P. 951-955.

117. Niu P., Kang J., Tian X., Song L., Liu H., Wu J., Yu W., Chang J. Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-amino-1,3,4-thiadiazoles via sequential condensation and I₂-mediated oxidative C–O/C–S bond formation // J. Org. Chem. 2015. Vol. 80 № 2. P. 1018–1024.

118. Общая органическая химия./Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора. / Под ред. О. И. Сазерленда. - Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова.- М.: Химия, 1983. - 728 с.

119. Orgzall I., Mikat J., Lorenz B., Dietel R., Knochenhauer G., Schulz B. Raman and i.r. spectroscopic investigation of aromatic 1,3,4-oxadiazole polymers and oligomers // Polymer. 1997. Vol. 38. № 7. P. 1537-1543.

120. Zeng Q., Bourbeau M.P., Wohlhieter G.E., Yao G., Monenschein H., Rider J.T., Lee M.R., Zhang S., Lofgren J., Freeman D., Li C., Tominey E., Huang X., Hoffman D., Yamane H., Tasker A.S., Dominguez C., Viswanadhan V.N., Hungate R., Zhang X. 2-Aminothiadiazole inhibitors of AKT1 as potential cancer therapeutics // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 20. № 5. P. 1652–1656.

121. Hilfiker M. A., Wang N., Hou X., Du Z., Pullen M.A., Nord M., Nagilla R., Fries H.E., Wu C.W., Sulpizio A.C., Jaworski J., Morrow D., Edwards R.M., Jin J.. Discovery of novel aminothiadiazole amides as selective EP3 receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. № 15. P. 4292–4295.

122. Atta K.F.M., Farahat O.O.M., Ahmed A.Z.A. Marei M.G. Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo [2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles // Molecules. 2011. Vol. 16. № 7. P. 5496-5506.

123. Нахманович А.С., Глотова Т.Е., Комарова Т.Н., Сигалов М.В., Романенко Л.С. Синтез производных 1,3,4-тиадиазола реакцией тиосемикарбазида, его 1- и 4-замещенных с некоторыми 1-бром-2-ацилацетиленами // Химия гетероцикл. соединений. 1990. вып. 26. № 10. С. 1421-1423.

124. Mavrova A.Ts., Wesselinova D., Tsenov Y.A., Denkova P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. № 1. P. 63-69.

125. Küçükgülzel Ş.G., Küçükgülzel İ., Tatar E., Rollas S., Şahin F., Güllüce M., De Clercq E., Kabasakal L. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents // Eur. J. Med. Chem. 2007. Vol. 42. № 7. P. 893-901.

126. Серков С.А., Сигаи Н.В., Костиков Н.Н., Булатов П.В., Епишина М.А. Синтез и противомикробная активность амидов фенилтио- и бензилсульфонилюксусных кислот на основе 2-амино-5-алкил(арилалкил)-1,3,4-тиадиазолов // Хим. фар. журнал. 2014. Т.48. №1. С. 24-25.

127. Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсенян Ф.Г. Синтез и противоопухолевая активность 5-метилбезофурилзамещенных 1,2,4-триазолов и триазиолинтионов-5 // Хим. фар. журнал. 2014. Т. 47. №4. С. 13-16.

128. Shaker R.M., The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis // Arkivoc. 2006. Vol. 9. P. 59-112.

129. Rao C.N.R., Venkataraghavan R. The C=S stretching frequency and the "-N-C=S bands" in the infrared. // Spectrochim. Acta. 1962. Vol. 18. № 4. P. 541-560.

130. Reynolds G.A., Van Allan J.A. The synthesis of polyazaindenes and related compounds // J. Org. Chem. 1959. Vol. 24. № 10. P. 1478-1486.

131. Malbec F., Milcent R., Barbier G. Dérivés de la dihydro-2,4 triazole-1,2,4-thione-3 et de l' amino-2 thiadiazole-1,3,4 á partir de nouvelles

thiosemicarbazones d'esters // J. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 21. № 6. P. 1689-1698.

132. Koprur M., Çetin A., Cansız A. 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism // Molecules. 2005. Vol. 10. № 2. P. 475-480.

133. Gürsoy A., Terzioglu N., Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials // Eur. J. Med. Chem. 1997. Vol. 32. № 9. P. 753-757.

134. Shiradkar M., Thomas J., Kanase V., Dighe R. Studying synergism of methyl linked cyclohexylthiophenes with triazole: Synthesis and their cdk5/p25 inhibition activity // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. № 6. P. 2066-2074.

135. Sharma P.M.V., Purohit M.G. Novel synthesis of 5-substituted-3-phenylindole-2-(1,2,4-triazole) derivatives // Synth. Commun. 2008. Vol. 38. № 9. P. 1381-1388.

136. Kalluraua, Balakrishna, Gunada, Prashantha. Synthesis of some triheterocyclicthiazole derivatives of biological interest // Ind. J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 8. №3. P. 241-242.

137. Штефан Е.Д., Введенский В.Ю. Таутомерия гетероциклических тиолов. Пятичленные гетероциклы (обзор). // Успехи химии. 1996. Т. 65. №4. С. 326-333.

138. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE // Химия гетероцикл. соединений. 2014. № 3. С. 483-499.

139. Lagunin A., Poroikov V. PharmaExpert: knowledge-based computer system for interpretation of biological activity spectrum for substance. New sletter of the QSAR and modelling society // 2002. № 13. P. 23-25.

140. Государственная фармакопея СССР. Изд. XI. Вып.2. // М.: Медицина, 1990. - 398 с.

141. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. // Черкассы.-1984.- С.15.

142. Чурилов И.С. Синтез гетероциклических соединений на основе ω -(азол-1-ил)алкановых кислот и их производных: Дис. ... канд. хим. наук. Москва. 2008. - 201 с.

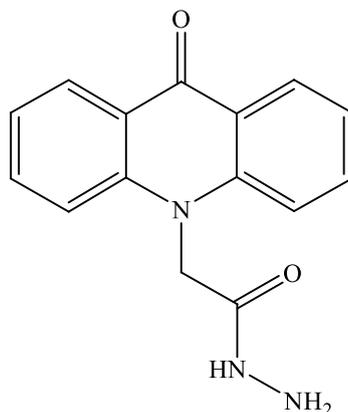
143. Palomino J.C., Martin A., Camacho M., Guerra H., Swings J., F. Portaels // Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. №. 8. P. 2720–2722.

144. Zhang M., Sala C., Hartkoorn R.C., Dhar N., Mendoza-Losana A., Cole S.T. Streptomycin-starved *Mycobacterium tuberculosis* 18b, a drug discovery tool for latent tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. 2012. Vol. 56. № 11. P. 5782–5789.

145. Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф. Бактерионосительство или латентный туберкулез? // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5. С. 22-24.

Приложение 1

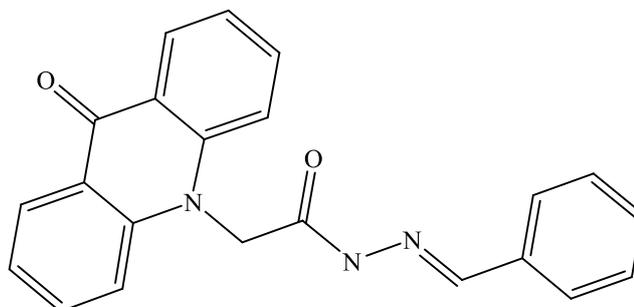
Прогноз биологической активности для
2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогидразида
в программе PASS Professional 2010.1



P_a	P_i	Вид биологической активности
0.769	0.021	Nootropic
0.681	0.027	Antineoplastic (lymphoma)
0.653	0.005	Antituberculosic
0.652	0.016	Anticonvulsant
0.641	0.006	Antimycobacterial
0.568	0.069	Antineurotoxic
0.520	0.095	Autism spectrum disorders treatment
0.472	0.078	Antiviral (Picornavirus)
0.517	0.146	Neuroprotector
0.376	0.043	Antiviral (Adenovirus)
0.427	0.119	Alopecia treatment
0.506	0.201	Kidney function stimulant
0.426	0.123	Antibacterial activity enhancer
0.476	0.174	Ankylosing spondylitis treatment
0.393	0.098	Antihypoxic
0.490	0.196	Phobic disorders treatment
0.350	0.108	Antibacterial, ophthalmic
0.287	0.061	Antibacterial
0.464	0.259	Immunostimulant (HIV)

Приложение 2

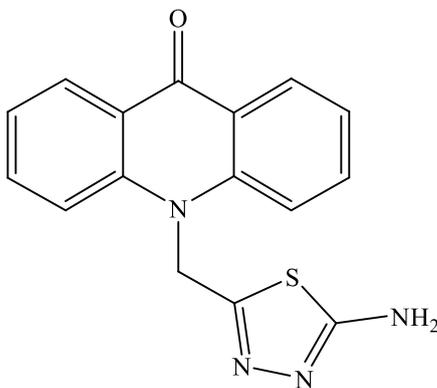
Прогноз биологической активности для
 N'-бензилиден-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогидразида
 в программе PASS Professional 2010.1



P _a	P _i	Вид биологической активности
0.736	0.004	Antituberculosic
0.735	0.004	Antimycobacterial
0.734	0.014	Antineoplastic (lymphoma)
0.725	0.031	Nootropic
0.663	0.011	Antiviral (Picornavirus)
0.642	0.013	Antineoplastic (renal cancer)
0.584	0.012	Antibacterial activity enhancer
0.528	0.014	Chemosensitizer
0.509	0.017	Antiprotozoal
0.507	0.038	Anticonvulsant
0.535	0.072	Antineoplastic (gastric cancer)
0.448	0.013	Antineoplastic (multiple myeloma)
0.525	0.090	Antacid
0.436	0.018	Antiepileptic
0.505	0.094	Antineurotoxic
0.401	0.002	Posttraumatic stress disorder treatment
0.388	0.038	Antiviral (Poxvirus)
0.385	0.038	Antiviral (Adenovirus)
0.331	0.004	Antileprosy
0.357	0.031	Antidote
0.443	0.120	Antineoplastic (hematological cancer)
0.456	0.135	Antineoplastic (liver cancer)
0.350	0.039	Antibacterial

Приложение 3

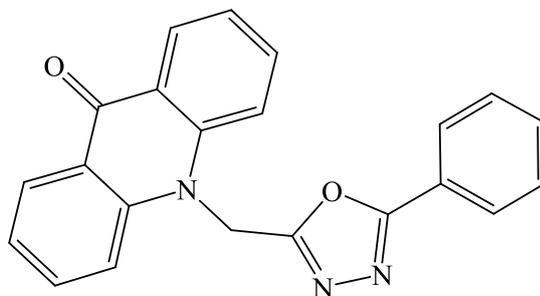
Прогноз биологической активности для
5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин
в программе PASS Professional 2010.1



P _a	P _i	Вид биологической активности
0.617	0.020	Anticonvulsant
0.519	0.014	Antimycobacterial
0.392	0.003	Female sexual dysfunction treatment
0.414	0.025	Antituberculosic
0.504	0.119	Antiviral (Arbovirus)
0.375	0.004	Antischistosomal
0.402	0.035	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.379	0.036	Antidiabetic
0.391	0.049	Antiulcerative
0.377	0.043	Antiprotozoal (Amoeba)
0.335	0.009	Antiprotozoal (Trichomonas)
0.435	0.114	Alopecia treatment
0.343	0.041	Antibacterial
0.336	0.037	Cell adhesion molecule inhibitor
0.337	0.070	Antiviral (Adenovirus)
0.395	0.134	Antiviral (Picornavirus)
0.304	0.060	Antiparkinsonian
0.429	0.195	Potassium sparing diuretic

Приложение 4

Прогноз биологической активности для
2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола
в программе PASS Professional 2010.1



P _a	P _i	Вид биологической активности
0.923	0.002	Antineoplastic (myeloid leukemia)
0.773	0.006	Antineoplastic (lung cancer)
0.536	0.009	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.521	0.033	Antianginal
0.527	0.085	Antineurotoxic
0.426	0.021	Antiischemic
0.574	0.176	Immunostimulant (HIV)
0.434	0.060	Antipruritic
0.372	0.015	Antineurogenic pain
0.508	0.152	Ankylosing spondylitis treatment
0.553	0.209	Immunomodulator (HIV)
0.510	0.197	Kidney function stimulant
0.355	0.060	Antiallergic
0.278	0.020	Myocardial ischemia treatment
0.393	0.136	Antiviral (Picornavirus)
0.284	0.029	Prostate cancer treatment
0.308	0.063	Antidiabetic
0.454	0.218	Phobic disorders treatment
0.312	0.092	Antiviral (Adenovirus)
0.332	0.141	Antibacterial, ophthalmic
0.239	0.067	Anesthetic general
0.290	0.127	Leukopoiesis inhibitor
0.363	0.206	Antibacterial activity enhancer
0.210	0.159	Antimycobacterial
0.207	0.161	Antituberculosic