

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНЖЕНЕРНЫЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЯ

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ПО ПРОГРАММЕ БАКАЛАВРИАТА

СМЕТАНИНА НАТАЛЬЯ ВИТАЛЬЕВНА

ПРЕВРАЩЕНИЕ ПЕРЕКИСНЫХ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА АЛКЕНОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРАЗИДОВ КАПРИНОВОЙ И БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТ

Выполнил:
Студент(ка) 4 курса очной формы обучения
Направление подготовки (специальность)
04.03.02 «Химия, физика, механика материалов»
Направленность (профиль)
«Медицинские и биоматериалы»

Руководители:
с.н.с. лаборатории биорегуляторов насекомых
УФИХ РАН, к.х.н. Мясоедова Ю. В.
к.х.н., доцент кафедры ТХиМ Ямансарова Э.Т.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	5
Характеристика и биологическая активность некоторых гидразонов	5
1.1. Общая характеристика гидразонов	5
1.2. Гидразоны, проявляющие антибактериальную активность	6
1.3. Гидразоны, проявляющие противотуберкулезную активность	21
1.4. Гидразоны, проявляющие противогрибковую активность	25
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	30
2.1. Очистка и подготовка растворителей	30
2.2. Общая методика проведения эксперимента.	31
2.3. Озонолиз в тетрагидрофуране	31
2.4. Озонолиз в метаноле	32
2.5. Озонолиз в CH_2Cl_2	32
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	36
ВЫВОДЫ	41
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	42
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	44

ВВЕДЕНИЕ

Гидразоны – огромный класс соединений, содержащих группу -NH-N=CH- , присутствующую во многих биологически активных молекулах и отвечающую за их различные фармацевтические свойства, такие как антибактериальная, противотуберкулезная, противогрибковая, противоопухолевая, противовоспалительная, противосудорожная, противовирусная активность и антипротозойное действие. Поэтому синтез новых гидразонов из различных субстратов и с различными заместителями, а также оценка их биологической активности является актуальным направлением современной органической химии.

С другой стороны, большой интерес представляют вещества, выделяемые из возобновляемого растительного сырья. Так, распространенные по всему миру хвойные растения семейства сосновых *Pinaceae* дают множество полезных веществ, в том числе терпены и терпеноиды, которые находят применение в синтезе веществ с полезными свойствами. α -Пинен и 3-карен – это бициклические монотерпеновые соединения с эндоциклической тризамещенной двойной связью. Удобным и эффективным методом функционализации ненасыщенных соединений является их озонолитическое расщепление.

Целью данной работы является озонолитический синтез новых ацилгидразонов – производных каприновой и бензойной кислот – исходя из (-)- α -пинена и (+)-3-карена.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучение превращений пероксидных продуктов озонлиза (+)-3-карена и (-)- α -пинена под действием гидразидов каприновой и бензойной кислот в метаноле.
2. Синтез новых диацилгидразонов озонлизом (+)-3-карена и (-)- α -пинена в апротонных растворителях (CH_2Cl_2 , ТГФ) с последующей обработкой пероксидных продуктов гидразидами каприновой и бензойной кислот.

В результате проведенного исследования было установлено, что при восстановлении пероксидных продуктов, полученных озонлизом (-)- α -пинена и (+)-3-карена в метаноле, гидразидами каприновой и бензойной кислот образуются соответствующие кетозефиры. В CH_2Cl_2 или ТГФ аналогичные превращения приводят к образованию диацилгидразонов, полученных в

индивидуальном виде или в смеси с соответствующими кетокислотами. Показано, что диацилгидразоны каприновой кислоты преимущественно образуются в CH_2Cl_2 , а бензойной – в ТГФ.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Характеристика и биологическая активность некоторых гидразонов

1.1. Общая характеристика гидразонов

Гидразоны – класс органических соединений, которые привлекают внимание химиков и медиков, так как они содержат азометиновую группу ($-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$), связанную с карбонильной группой, отвечающей за их различные фармацевтические свойства и делает возможным синтез различных гетероциклических каркасов [1], таких как 1,3,4-оксадиазолины [2], азетидин-2-оны [3], кумарины [4], 1,3-тиазолидин-4-оны [5,6] и 1,3-бензотиазин-4-оны [7].

Основным способом синтеза гидразонов является нагревание производных гидразина, в том числе гидразидов карбоновых кислот, с различными альдегидами или кетонами в органических растворителях, таких как метанол, этанол, или бутанол [5-6,8-10].

Молекулярная структура синтезированных производных может быть легко подтверждена различными спектральными методами. В ИК спектрах для них наблюдаются три характерные полосы: пики около 1550 см^{-1} соответствуют присутствию группы $\text{C}=\text{N}$, карбонильная группа ($\text{C}=\text{O}$) дает характеристическую полосу около 1650 см^{-1} , NH -группу можно найти в области около 3050 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H гидразид-гидразонов можно наблюдать характерный синглетный сигнал в диапазоне δ 8–9 м.д. и второй синглетный сигнал около δ 10–13 м.д., что соответствует $=\text{CH}$ и NH -группам. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал для группы $=\text{CH}$ обычно появляется около δ 145–160 м.д., тогда как в диапазоне δ 160–170 м.д. можно наблюдать сигнал для карбонильной группы ($\text{C}=\text{O}$) [4, 9-10].

В последние годы многие биологически важные производные гидразонов с рядом функциональных групп были синтезированы из различных карбонильных соединений. Было обнаружено, что они обладают противоопухолевым [11-14], противовоспалительным [15], противосудорожным [16], противовирусным [17] и антипротозойным [18] действием. Наиболее часто в научной литературе встречается антимикробная активность данного класса соединений. Кроме того, широко используются химиотерапевтические агенты, такие как нитрофуразон [19], фуразолидон [20-21] и нитрофурантоин [22-23], которые содержат типичный гидразид-

гидразоновый фрагмент или гидразид-гидразоновый фрагмент, в котором карбонильная группа и атом азота включены в 1,3-оксазолидин-2-он или имидазолидин-2,4-дионовое кольцо (рис. 1).

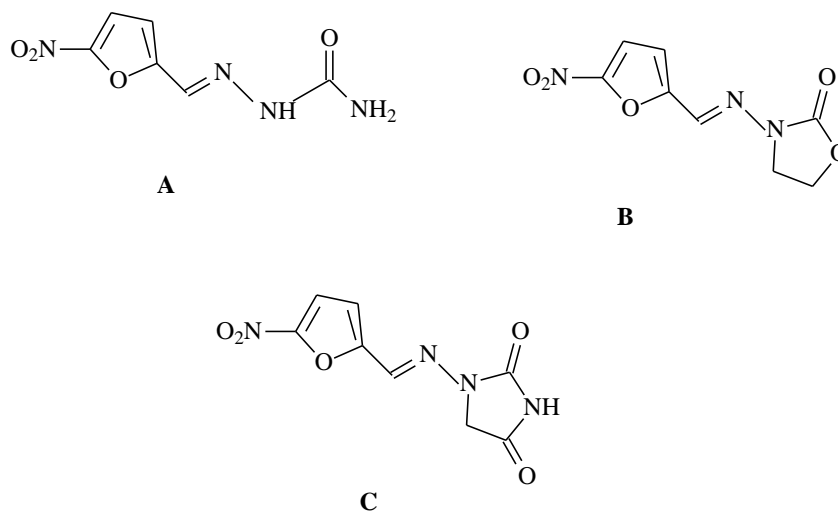


Рис. 1 Химическая структура лекарственных средств, содержащих гидразоновый фрагмент: нитрофуразон (А), фуразолидон (В) и нитрофурантоин (С)

1.2. Гидразоны, проявляющие антибактериальную активность

Поиск эффективных и нетоксичных химиотерапевтических агентов по-прежнему является очень важной проблемой из-за увеличения числа мультирезистентных бактериальных штаммов [24]. Лечение бактериальных инфекций вызывает сложности у пациентов с нарушенной иммунной системой или с другими сопутствующими заболеваниями [25]. Известно, что некоторые используемые в настоящее время антибактериальные агенты содержат гидразоновый фрагмент [19-23] (рис. 1). В связи с этим целесообразно искать новые антибактериальные средства среди различных производных гидразона.

Результаты скрининга *in vitro* синтезированных производных бензимидазола, которые содержат гидразоновый фрагмент, показали, что некоторые из соединений обладают значительной антимикробной активностью [26]. Среди синтезированных производных соединения **1** и **2** оказывали бактерицидное действие на рост *S. typhimurium* в два раза выше (для **1** МІС = 6,25 мкг/мл) или равное (для **2** МІС = 12,5 мкг/мл) активности хлорамфеникола, использованного в качестве положительного контроля, МІС которого равна 12,5 мкг/мл (рис. 2).

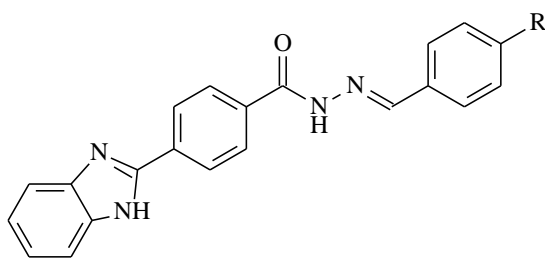


Рис. 2 Бензимидазолы, проявляющие интересную активность в отношении *S. typhimurium*. R = Cl (**1**); Br (**2**).

Активность этих соединений против других грамотрицательных бактериальных штаммов, таких как *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae* или *P. aeruginosa*, была хорошей (MIC = 25–100 мкг/мл). Активность грамположительных бактерий оценивали по четырем штаммам: *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. faecalis* и *B. subtilis*. Наилучшая активность, равная активности хлорамфеникола, была обнаружена в отношении *E. faecalis* (MIC = 12,5 мкг/мл). По сравнению с другими грамположительными бактериальными штаммами активность синтезированных соединений **1** и **2** была хорошей или умеренной (MIC = 25–200 мкг/мл) [26].

В другом исследовании авторы статьи [27] синтезировали новые гидразоны желчной кислоты и проверили их на антибактериальную активность в отношении трех грамотрицательных и трех грамположительных бактериальных штаммов (рис. 3).

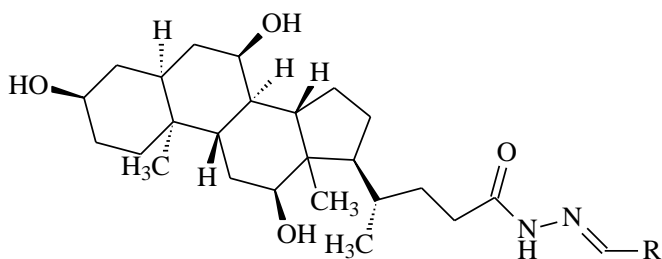


Рис. 3 Новые производные желчной кислоты с гидразоновым фрагментом. R = 4-ClC₆H₄ (**3**); 4-BrC₆H₄ (**4**); 4-NO₂C₆H₄ (**5**); 3-ClC₆H₄ (**6**); 4-Cl-3-NO₂C₆H₃ (**7**)

Активность производных (**3–7**) в отношении *E. coli* была высокой (MIC = 3,91–7,81 мкг/мл), но слабее, чем у контрольного соединения – цефиксима. Интересно, что ни одно из протестированных соединений не проявляло какой-либо активности в отношении *P. aeruginosa* и *E. aerogenes*. В свою очередь, активность против грамположительной бактерии *E. faecalis* для соединений **3** и **6**, **4** и **7** и **5** была почти в 16, 8 и 4 раза выше, соответственно, чем активность цефаклора и цефиксима. Значения MIC для тестируемых соединений против

двух других грамположительных бактерий *S. aureus* и *B. megaterium* также были хорошими, их можно сопоставить с химиотерапевтическими средствами, используемыми в качестве контроля (табл. 1) [27].

Таблица 1

Результаты антибактериального скрининга *in vitro* гидразонов 3-7

№ соединения	МИС (мг/мл)			
	Грамотрицательные бактерии	Грамположительные бактерии		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. megaterium</i>
3	3.91	62.5	1.96	31.25
4	3.91	62.5	3.91	7.82
5	7.81	31.25	7.82	31.25
6	3.91	31.25	1.96	31.25
7	7.81	31.25	3.91	31.25
Цефаклор	неактивен	31.25	31.25	31.25
Цефиксим	1.96	31.25	31.25	неактивен

Авторы [28] оценили новые гидразоны 4-хлорфенилсульфониловой кислоты на антибактериальную активность *in vitro*. Исследуемые соединения (**8**, **9** и **10**) показали умеренную или слабую антибактериальную активность на основе измерения зоны ингибирования роста (ZOI = 10–21 мм) против двух грамположительных (*B. subtilis* и *S. aureus*) и двух грамотрицательных (*E. coli* и *S. typhi*) бактериальных штаммов (рис. 4). В качестве контроля использовали ампициллин натрия (ZOI = 20–24 мм).

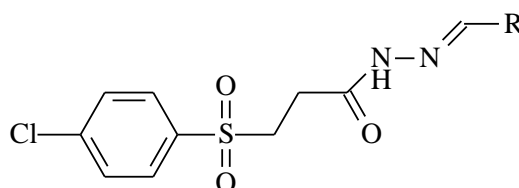


Рис. 4 Гидразоны 4-хлорфенилсульфоновой кислоты с антибактериальной активностью. R = 3-OCH₃-C₆H₄ (**8**); 3-OH-C₆H₄ (**9**); 4-OH-3OCH₃-C₆H₃ (**10**)

Наилучшая антибактериальная активность была продемонстрирована соединением **8** (ZOI = 21 мм) против *S. aureus* (контрольный ZOI = 22 мм) и соединением **10** (ZOI = 21 мм) против *E. Coli* (контрольный ZOI = 20 мм) (табл. 2) [28].

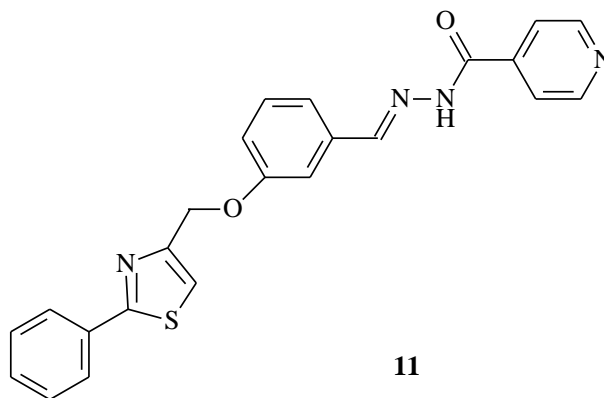
Таблица 2

Результаты исследований антибактериальной активности *in vitro* производных 4-хлорфенилсульфониловой кислоты

№ соединения	R	Зона ингибирования роста (мм)					
		Грамотрицательные бактерии		Грамположительные бактерии		Грибы	
		<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhi</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
8	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	19	21	10	10	31	20
9	3-OH-C ₆ H ₄	17	20	11	14	26	21
10	4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	19	16	21	19	26	18
Ампициллин натрия		24	22	20	21	–	–
Клотримазол		–	–	–	–	30	22

«–» – непригоден

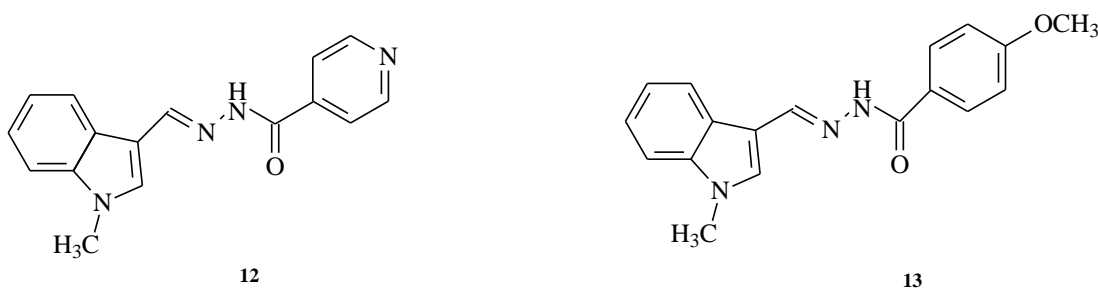
Среди аналогов изоникотиноилгидраза, которые были синтезированы авторами статьи [29], соединение **11** оказалось наиболее сильным антибактериальным средством. Это производное ZOI = 16 мм обладает сходной антибактериальной активностью ампициллина, ZOI которого 15 мм, против *S. aureus* (рис. 5).



11

Рис. 5 Аналог изоникотиноилгидразида со значительной активностью в отношении *S. aureus*

Активность в отношении других грамположительных (*B. cereus*) и грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *S. typhimurium*, *P. mirabilis* и *S. enterica*) была хорошей или умеренной (ZOI = 12–17 мм) по сравнению с химиотерапевтическими средствами, взятыми в качестве контроля: ампициллин, цiproфлоксацин, гентамицин и котримоксазол [29]. В другом исследовании индолы, содержащие гидразоновый фрагмент (**12**, **13**), синтезированные авторами [30], показали также хорошую или умеренную активность (MIC = 50–100 мкг/мл) против тестируемых бактериальных штаммов (рис. 6).

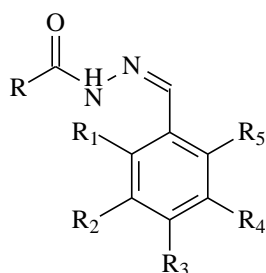


12

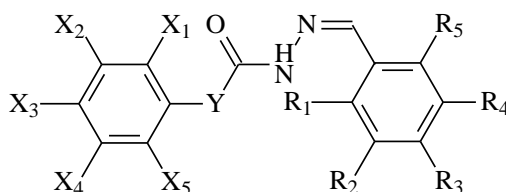
13

Рис. 6 Индолы, содержащие гидразоновый фрагмент

Авторы статьи [31] синтезировали и провели оценку антимикробных проб, а также проводили исследования QSAR для двадцати 3-этоксид-4-гидроксибензилиден-4-нитробензилиденгидразидов. Семь новых соединений (**14–20**) продемонстрировали наиболее высокую антибактериальную активность, по сравнению с цiproфлоксацином, используемый в качестве контроля, против *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli* (рис. 7) [31].



№ соединения	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
14	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH ₂ -	H	OEt	OH	H	H
15	CH ₃ (CH=CH) ₂ -	H	OEt	OH	H	H
16	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH ₂ -	H	H	NO ₂	H	H
17	CH ₃ (CH=CH) ₂ -	H	H	NO ₂	H	H



№ соединения	Y	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
18	CH=CH	H	H	H	H	H	H	H	NO ₂	H	H
19	—	H	CH ₃	H	H	H	H	H	NO ₂	H	H
20	—	H	H	CH ₃	H	H	H	H	NO ₂	H	H

Рис. 7 Новые 3-этокси-4-гидроксibenзилиден-4-нитробензилиденгидразид-гидразоны со значительной антибактериальной активностью

Два производных 1,2-дигидропиримидина (**21**, **22**), синтезированные авторами [32], имели значительную антибактериальную активность в отношении группы грамположительных бактерий, включая *B. subtilis*, *S. aureus* и *M. luteus*, и грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli* и *P. picketti* (рис. 8). Значения МИС против данных бактериальных штаммов находились в

диапазоне от 0,08 до 1 мкг/мл, что можно оценить как очень сильную антибактериальную активность.

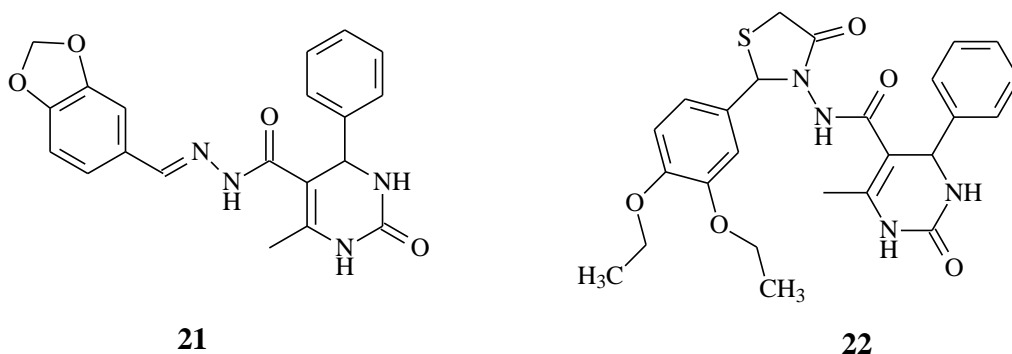


Рис. 8 Производные 1,2-дигидропиримидина с антибактериальной активностью

Самое низкое значение МИС было представлено соединением **21** против *M. luteus* (МИС = 0,08 мкг/мл) [32].

Авторы статьи [33] синтезировали новые гидразоны конденсацией 2,4-диарил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов с гидразидом 4-аминобензойной кислоты (рис. 9).

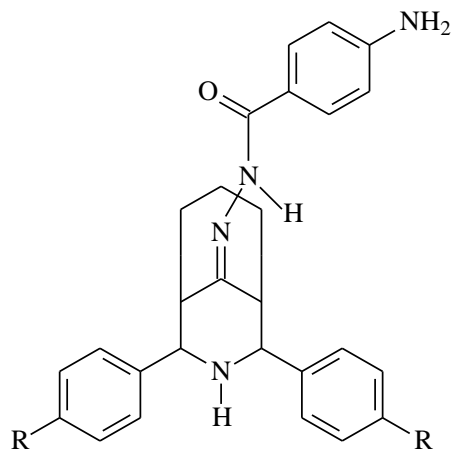


Рис. 9 Новые гидразоны, полученные из гидразида 4-аминобензойной кислоты. R = Br (**23**); Cl (**24**); OCH₃ (**25**)

Полученные соединения были исследованы на антибактериальную активность *in vitro* против восьми бактериальных штаммов (грамотрицательных: *S. thypimurium*, *E.coli*, *V. cholerae*, *S. typhi*, *P. aeruginosa* и *K. pneumonia* и грамположительных: *B. subtilis* и *S. aureus*). Среди синтезированных производных два соединения **23** и **24** показали хорошую или

умеренную активность против всех бактериальных штаммов (MIC = 50-200 мкг/мл) (табл. 3) [33].

Таблица 3

Результаты антибактериального скрининга *in vitro* производных гидразида 4-аминобензойной кислоты

№ соединения	MIC (мг/мл)							
	Грамотрицательные бактерии						Грамположительные бактерии	
	<i>S. typhimurium</i>	<i>E. coli</i>	<i>V. cholerae</i>	<i>S. typhi</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>
23	200	100	200	50	50	200	200	50
24	200	50	100	200	100	200	50	50
Стрептомицин	25	50	50	25	50	20	12.5	25

В другом исследовании авторы[34] получили серию гетеробициклических метилтиадиазолгидразонов и изучили их активность *in vitro* против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Активность синтезированных соединений **26** и **27** (рис. 10) в отношении *B. subtilis* была в два раза выше, чем активность стрептомицина, который использовали в качестве положительного контроля. Активность соединений **26** и **27** против *S. aureus* была хорошей (MIC = 25–50 мкг/мл).

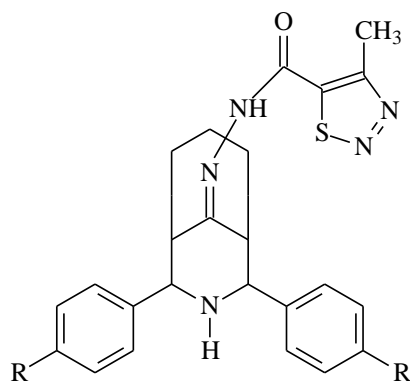


Рис. 10 Метилтиадиазолы со значительной активностью в отношении *B. Subtilis*
R = F (**26**); Br (**27**)

По отношению к грамотрицательным бактериям соединения **26**, **27** также проявили высокую активность: выше, чем активность стрептомицина в два раза против *K. pneumoniae*, а против *P. aeruginosa*, соединение **27** показало активность, равную стрептомицину (MIC = 12,5 мкг/мл). Активность ингибирования роста *E. coli* также была в два раза выше (MIC = 12,5 мкг/мл) по сравнению с контролем (MIC = 25 мкг/мл) [34].

Авторы статьи [35] синтезировали ряд новых производных имидазола, содержащих гидразоновый фрагмент, и проверили их на антибактериальную активность в отношении группы бактериальных штаммов. Два из синтезированных соединений (**28** и **29**) показали лучшую активность в отношении *S. epidermidis* ATCC 12228 (MIC = 4 мкг/мл) (рис. 11).

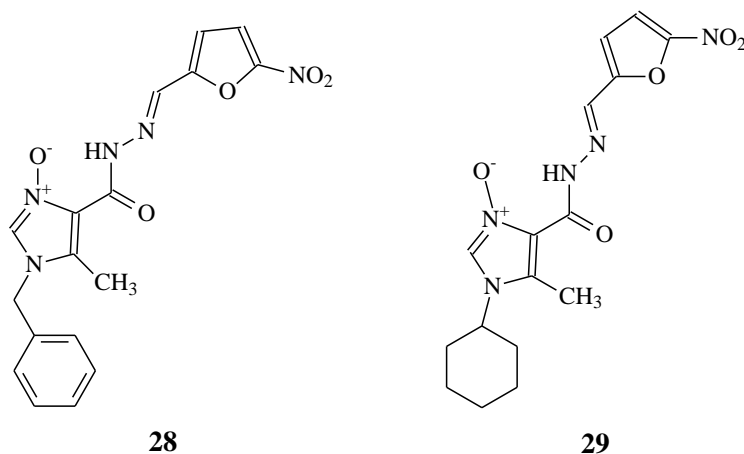


Рис. 11 Новые производные имидазола, содержащие гидразоновый фрагмент

Активность данных соединений против бактерии *S. epidermidis* ATCC 12228 была в два раза выше, чем активность нитрофурантоина (MIC = 8 мкг/мл). Значения MIC против других бактериальных штаммов (*S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 29213 и *S. aureus* ATCC 29213) также были низкими и составили от 11 до 27 мкг/мл [35].

Инфекция, вызванная *P. aeruginosa*, является серьезной проблемой, особенно для пациентов со слабой иммунной системой, в связи с чем, авторы [36] осуществили синтез гидразонов 2,5-дифторбензойной кислоты (рис. 12).

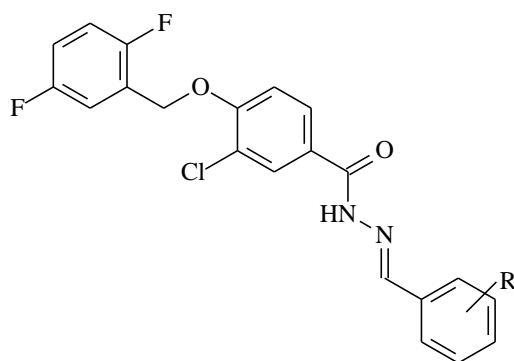


Рис. 12 Новые производные 2,5-дифторбензойной кислоты. R = 4-CF₃ (**30**); 2-CF₃ (**31**); 2,4-диF (**32**)

Среди новых производных соединение **30** показало лучшую активность (ZOI = 21 мм) против *P. aeruginosa* MTCC 424, чем ампициллин, используемый в качестве контроля (ZOI = 20 мм). Два других синтезированных соединения (**31**, **32**) показали достаточно хорошую активность (ZOI = 21–24 мм) в отношении *E.coli* MTCC 443, *S. aureus* MTCC 96 и *S. pyogenes* MTCC 442. Активность данных соединений оказалась выше или сопоставима с активностью ампициллина (ZOI = 19–22 мм), взятого за контроль (табл. 4) [36].

Таблица 4

Измеренные зоны ингибирования роста гидразонов 2,5-дифторбензойной кислоты

№ соединения	Зона ингибирования роста (мм)			
	Грамотрицательные бактерии		Грамположительные бактерии	
	<i>E. coli</i> MTCC 443	<i>P. aeruginosa</i> MTCC 424	<i>S. aureus</i> MTCC 96	<i>S. pyogenes</i> MTCC 442
30	24	21	22	21
31	23	22	24	21
32	24	21	23	21
Ампициллин	22	20	21	19

Авторы статьи [37] синтезировали новые гидразоны никотиновой кислоты конденсацией гидразида никотиновой кислоты с различными кетонами (рис. 13).

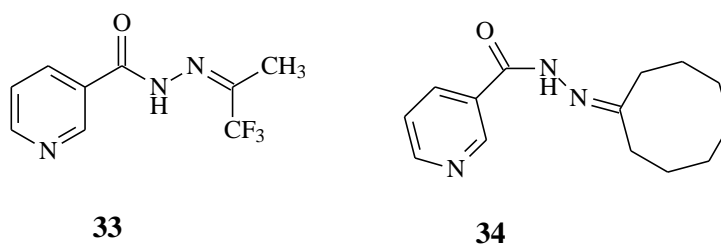


Рис. 13 Новые гидразоны никотиновой кислоты

Полученные производные подвергали скринингу *in vitro* на антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Результаты антимикробного анализа показали, что синтезированные производные обладают хорошей антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных бактериальных штаммов. Особенно сильной активностью против *P. aeruginosa* обладали соединения **33** и **34** (MIC = 0,22 и 0,19 мкг/мл, соответственно). Активность этих соединений против *K. pneumoniae* также была высокой (**33**: MIC = 3,12 мкг/мл, **34**: MIC = 14,00 мкг/мл). Ингибирующая активность данных производных в отношении грамположительных бактерий *S. pneumoniae* (**33**: MIC = 3,12 мкг/мл) и против *S. aureus* (**34**: MIC = 7,03 мкг/мл) также была значительна [37].

Авторы [38] синтезировали новые гидразоновые производные 4-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоновой кислоты, которые могут быть использованы в качестве потенциальных антибактериальных агентов (рис. 14).

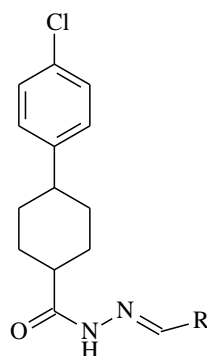


Рис. 14. Новые гидразоновые производные 4-(4-хлорфенил)-циклогексанкарбоновой кислоты. R = 2,4-диф-С₆Н₃ (**35**); 2,6-диф-С₆Н₃ (**36**); 3,4-диф-С₆Н₃ (**37**)

Некоторые из полученных соединений (**35**, **36** и **37**) показали хорошую антибактериальную активность (MIC = 32-64 мкг/мл) против панели из четырех бактериальных штаммов, а именно *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* и *P. aeruginosa* (табл. 5).

Результаты скрининга *in vitro* производных 35-37

№ соединения	МИС (мг/мл)			
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
35	64	64	32	32
36	64	64	32	32
37	64	64	32	32
Ципрофлоксацин	5	5	5	5

К сожалению, значения МИС синтезированных соединений были выше, чем активность ципрофлоксацина – антибиотика, используемого в качестве контроля [38].

2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-уксусная кислота была использована в качестве исходного материала для синтеза новых гидразоновых производных [39]. Среди ряда синтезированных производных два (**38** и **39**) обладали интересной антибактериальной активностью, измеренной по диаметру зоны ингибирования роста по отношению к двум грамотрицательным (*E. coli* и *P. aeruginosa*) и двум грамположительным (*S. aureus* и *S. pyogenes*) штаммам бактерий (рис. 15). Соединения (**38** и **39**), согласно полученным результатам антимикробной активности, имели такие же значения зоны ингибирования (ZOI = 19-22 мм), что и ампициллин, использованный в качестве положительного контроля (ZOI = 19-22 мм) [39].

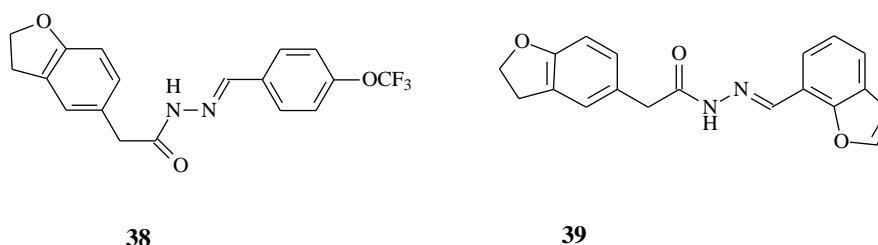


Рис. 15 Производные 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-уксусной кислоты с интересными антибактериальными свойствами

В исследовании, осуществленном авторами статьи [40], были синтезированы новые производные гидразона анакардиновой кислоты и подвергнуты антибактериальному скринингу. Полученные соединения были протестированы в отношении двух грамположительных (*S. aureus* и *S. pyogenes*) и двух грамотрицательных (*P. aeruginosa* и *E. coli*) бактериальных штаммов (рис. 16).

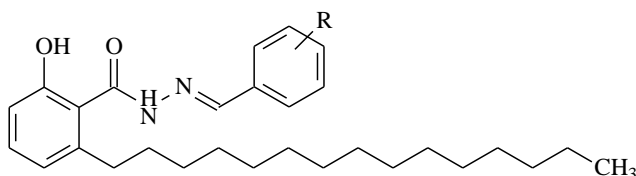


Рис. 16 Новые производные анакардиевой кислоты.
R = 3,4-диОСН₃ (**40**); 3,4,5-триОСН₃ (**41**); 4-SO₂СН₃ (**42**)

Антибактериальную активность оценивали измерением зоны ингибирования роста. Антимикробный анализ показал, что три из синтезированных производных (**40**, **41** и **42**) обладали лучшей антибактериальной активностью (ZOI = 20-24 мм), чем активность ампициллина, поскольку их зоны ингибирования были больше, чем у контрольного антибиотика (ZOI = 18-20 мм) (табл. 6) [40].

Таблица 6

Зона ингибирования роста тестируемых производных **40-42**

№ соединения	Зона ингибирования роста (мм)					
	Грамотрицательные бактерии		Грамположительные бактерии		Грибы	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
40	24	23	21	22	11	12
41	22	22	20	21	18	23
42	23	22	20	20	18	20
Ампициллин	20	20	18	19	—	—
Гризеофульвин	—	—	—	—	24	28

«—» – непригоден

Авторы [41] синтезировали ряд новых производных пексацина и оценили их антибактериальную активность *in vitro* против четырех грамположительных бактериальных штаммов и двух грамотрицательных бактериальных штаммов методом диффузии в агаре (рис. 17).

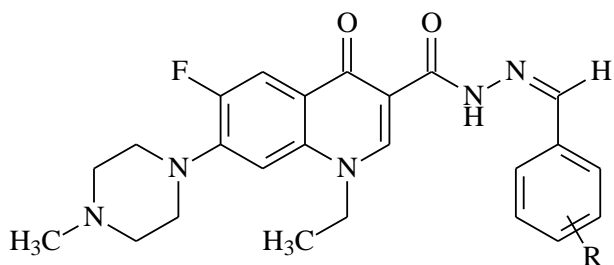


Рис. 17 Новые производные пексацина. R = 2,6-диCl (**43**); 4-NO₂ (**44**); 3,4,5-триOCH₃ (**45**); 5-Br-2-OH (**46**); 2,5-диOCH₃ (**47**); 3-OH (**48**)

На основании данных измерения зоны ингибирования роста анализ антибактериальной активности показал, что соединения **46** и **47** (ZOI = 24 и 26 мм соответственно) обладали более высокой антибактериальной активностью по сравнению с ципрофлоксацином (ZOI = 23 мм) против *B. sphaericus*. Против другого штамма *B. subtilis* соединение **47** имело большую зону ингибирования (ZOI = 23 мм), чем вещество, принятое за контроль (ZOI = 22 мм). Соединение **47** также показало более высокую активность против *P. aeruginosa* (ZOI = 25 мм), чем ципрофлоксацин (ZOI = 21 мм) (табл. 7) [41].

Таблица 7

Измеренные зоны ингибирования роста производных пексацина

№ соединения	Зона ингибирования роста (мм)					
	Грамположительные бактерии				Грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. sphaericus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>
43	20	15	16	30	15	10
44	18	16	15	20	14	11
45	19	22	17	15	21	12
46	19	24	15	12	14	16
47	18	26	23	15	25	17

48	21	21	16	14	14	15
Ципрофлоксацин	20	23	22	18	21	17

Новые производные 1,2,3-триазолкарбогибрида, синтезированные авторами статьи [42], были протестированы против четырех штаммов бактерий (рис. 18).

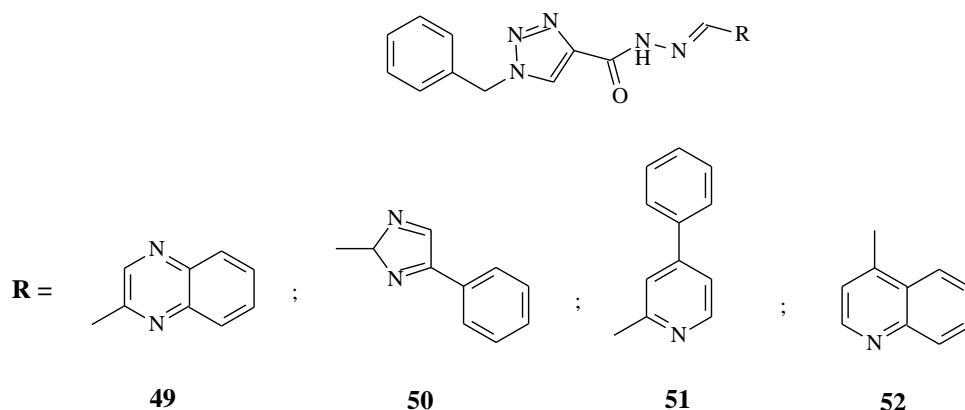


Рис. 18 Производные *N*-замещенного-1-бензил-1Н-1,2,3-триазолкарбогибрида с потенциальной антибактериальной активностью

Измеренные зоны ингибирования роста для полученных соединений были аналогичны зонам ципрофлоксацина, который использовали в качестве контроля. В случае соединения **50** его зона ингибирования против *S. aureus* MTCC 96 (ZOI = 23 мм) была больше, чем для контрольного соединения (ZOI = 22 мм). Аналогичная ситуация для соединений **49** и **52**, их зоны ингибирования (ZOI = 23 мм) были больше, чем для ципрофлоксацина (ZOI = 22 мм) против *S. pyogenes* MTCC 442 (табл. 8) [42].

Таблица 8

Значения зоны ингибирования роста производных **49-52**

№ соединения	Зона ингибирования роста (мм)			
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>S. aureus</i> MTCC 96	<i>S. pyogenes</i> MTCC 442	<i>E. coli</i> MTCC 443	<i>P. aeruginosa</i> MTCC 424
49	21	23	27	26
50	23	22	26	25

51	22	21	25	26
52	22	23	24	23
Ципрофлоксацин	22	22	28	27

Авторы [43] получили новые производные бензогидразида и проверили их антибактериальную активность *in vitro* (рис. 19).

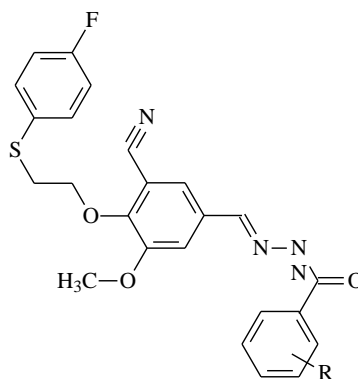


Рис. 19 Бензогидразидные производные с интересной антибактериальной активностью. R = OH (**53**); 3,4,5-триОСН₃ (**54**)

Наибольшую активность, но слабее, чем у взятого за контроль стрептомицина, показали соединения **53** и **54** против грамположительных бактерий: *S. aureus* MTCC 902 и *B. subtilis* MTCC 441 (ZOI = 18-21 мм) и грамотрицательных бактерий: *E. coli* MTCC 2692 и *P. aeruginosa* MTCC 2453 (ZOI = 5–13 мм) [43].

1.3. Гидразоны, проявляющие противотуберкулезную активность

Несмотря на то, что туберкулез является поддающимся лечению заболеванием и излечимым, он все еще остается основной причиной смерти и заболеваний по данным статьи [44], что подтверждает актуальность поиска и разработки новых противотуберкулезных средств. Обзор научной литературы показывает, что несколько гидразонов, синтезированных в течение последних 6 лет, обладают хорошей противотуберкулезной активностью [45]. Кроме того, согласно статье [46] 2-гидрокси-1-нафтальдегид-изоникотиноилгидразон может действовать как новый ингибитор метионин-аминопептидаз из *M. tuberculosis*.

Среди ряда гидразонов, синтезированных авторами [47], соединения **55-58** показали значения MIC от 1,5 до 12,5 мкг/мл, что указывает на их достаточно высокую активность в отношении *M. tuberculosis* (рис. 20) [47].

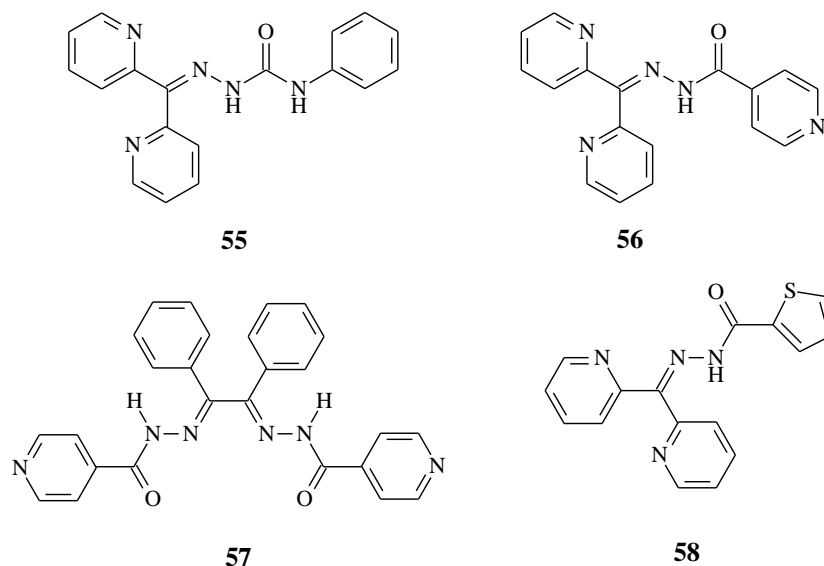


Рис. 20 Гидразоны с интересной противотуберкулезной активностью

Авторы статьи [48] протестировали на противотуберкулезную активность ряд новых гидразонов **59-62** 5-нитро-2-фуроевой кислоты. Новые соединения получали реакцией конденсации 5-нитро-2-фуридного гидразида с соответствующими альдегидами и кетонами (рис. 21).

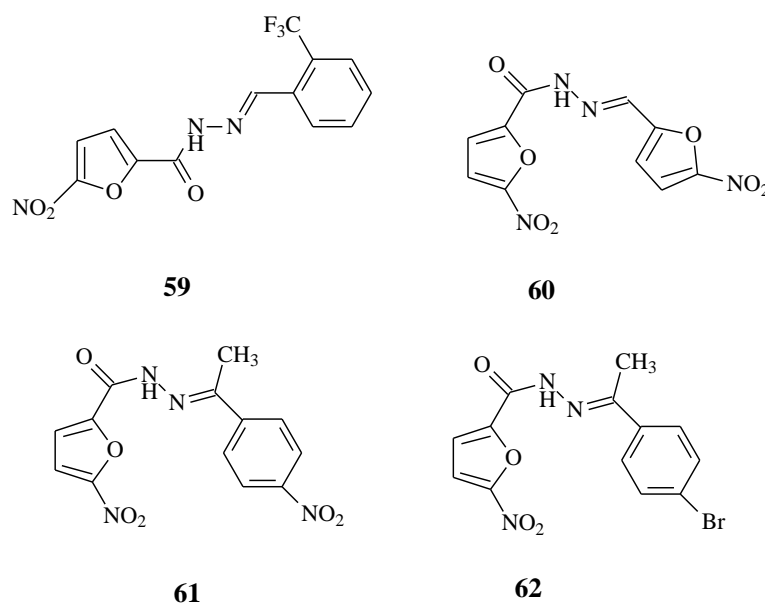
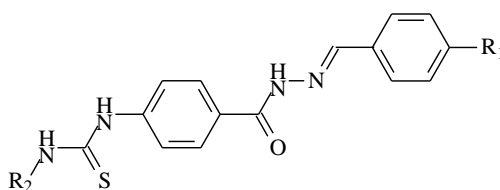


Рис. 21 Новые производные 5-нитро-2-фуроевой кислоты с сильной противотуберкулезной активностью *in vitro*

Скрининг полученных соединений **59–62** *in vitro* выявил высокую противотуберкулезную активность. Причем самые лучшие значения выявлены для соединений **59** и **60**: значения МИС составили 4,76 и 2,65 мкМ, соответственно (для сравнения значения МИС известных противотуберкулезных препаратов – изониазида (0,72 мкМ) и рифампицина 0,48 мкМ)) [48].

Новые тиомочевины, содержащие гидразоновый фрагмент, были синтезированы и протестированы против *M. tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294) авторами [49] (рис. 22).



№ соединения	R ₁	R ₂
63	F	C ₆ H ₅
64	F	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
65	F	CH ₂ C ₆ H ₄
66	F	4-Br-C ₆ H ₄
67	F	4-Cl-C ₆ H ₄
68	F	4-F-C ₆ H ₄
69	F	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
70	CF ₃	C ₆ H ₅
71	CF ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
72	CF ₃	4-Br-C ₆ H ₄
73	CF ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
74	CF ₃	4-F-C ₆ H ₄
75	CF ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄

Рис. 22 Новые тиомочевины с активностью против *M. tuberculosis H37Rv*

В противотуберкулезных анализах эти соединения показали более низкую активность (МИС > 6,25 мкг/мл), чем рифампицин, используемый в качестве контроля [49].

В исследовании авторов [50] была проведена оценка антибактериальной активности *in vitro* 23-х гидразонов, синтезированных из изоникотинового

гидразида, в отношении одного штамма *M. tuberculosis*, чувствительного к изониазиду и трех клинических изолятов, устойчивых к изониазиду (рис. 23).

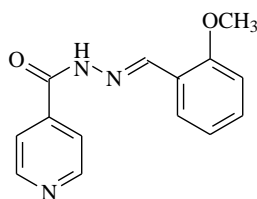


Рис. 23 Гидразон, полученный из изоникотинового гидразида

Интересно, что 13 производных показали хорошую активность против устойчивых к изониазиду штаммов. Наилучшая активность (лучше, чем у изониазида в отношении штамма, чувствительного к изониазиду) показало соединение **76** (MIC = 0,98 мкг/мл) [50].

Авторы статьи [51] оценили ряд производных индола, содержащих гидразоновый фрагмент, на противотуберкулезную активность *in vitro* (рис. 24).

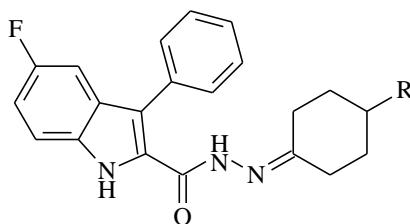


Рис. 24 Производные индола с противотуберкулезной активностью. R = H (**77**); CH₃ (**78**); C₂H₅ (**79**); C₃H₇ (**80**); C₆H₅ (**81**)

Антимикобактериальную активность проверяли в отношении *M. tuberculosis H37Rv ATCC 27294* с использованием рифампицина в качестве контроля. Однако синтезированные соединения показали более слабую активность (MIC > 6,25 мкг/мл), чем эталонное вещество (MIC = 0,125 мкг/мл) [51].

Авторы [52] разработали и синтезировали ряд производных индола **82-85** и оценили их по двум штаммам *M. tuberculosis* (*H37Rv* и *CN-40*) (рис. 25).

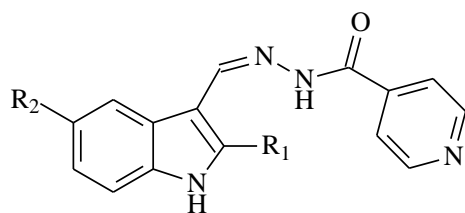


Рис. 25 Новые производные индола, обладающие значительной противотуберкулезной активностью. **82**: $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{H}$; **83**: $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$; **84**: $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{Cl}$; **85**: $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$

Исходя из полученных результатов, оказалось, что производное **85** с MIC = 0,05 мкг/мл является наиболее перспективным против штамма *M. tuberculosis H37Rv*. Его активность была равна активности изониазида, используемого в качестве положительного контроля в этом анализе. Кроме того, соединение **85**, в отличие от изониазида, проявило значительную активность в отношении изониазид резистентного штамма *M. tuberculosis CN-40*. Другие полученные производные также продемонстрировали высокую противотуберкулезную активность (табл. 9) [52].

Таблица 9

Значения MIC для производных индола **82-85**

№ соединения	MIC (мг/мл)	
	<i>M. tuberculosis H37Rv</i>	<i>M. tuberculosis CN-40</i>
82	0.1	10
83	0.15	2-5
84	0.1	2-5
85	0.05	2-5

1.4. Гидразоны, проявляющие противогрибковую активность

Грибковые инфекции по-прежнему остаются серьезной проблемой, хотя на существует много доступных лекарств [53]. Далее представлены несколько примеров гидразонов, которые обладают значительной противогрибковой активностью.

Производные бензимидазола, имеющие гидразоновый фрагмент [26], также подвергались скринингу на противогрибковую активность против трех

видов дрожжей: *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. Активность соединений **1** и **2** против этих грибов была хорошей (MIC = 50-100 мкг/мл). В случае *C. tropicalis* MIC синтезированных соединений была равна 50 мкг/мл и оказалась равной MIC кетоконазола, использованного в качестве контроля [26].

Аналогичное исследование было выполнено авторами [28]. Новые гидразоны 4-хлорфенилсульфониловой кислоты были синтезированы и испытаны на противогрибковую активность на основе измерения зоны ингибирования роста против *C. albicans* и *A. niger*. Три из синтезированных соединений (**8**, **9** и **10**) показали интересную противогрибковую активность по сравнению с клотримазолом, который был взят в качестве положительного контроля. В случае соединения **8** противогрибковая активность (ZOI = 31 мм) была выше, чем активность клотримазола (ZOI = 30 мм) против *C. albicans* [28].

Соединения, синтезированные авторами статьи [30] (**12**, **13**) были подвергнуты противогрибковым исследованиям против *C. albicans*. Выявленная противогрибковая активность была сильной для обоих соединений (**12**: MIC = 6,25 мкг/мл и **13**: 12,5 мкг/мл), но слабее, чем для флуконазола (MIC = 0,78 мкг/мл) [30].

Производные **23-25** [33] были протестированы на панели из пяти штаммов грибов, включая *C. albicans*, *F. oxysporum*, *A. usavus*, *A. niger* и *C. neoformans*. Измеренные параметры MIC против этих грибов (MIC = 50-200 мкг/мл) были намного выше, чем активность амфотерицина В, который использовали в качестве контрольного вещества (MIC = 25-50 мкг/мл), и активность этих соединений можно оценить как хорошую только против *A. niger* (MIC = 50-100 мкг/мл) и как умеренную против других грибов (MIC = 100-200 мкг/мл) (табл. 10) [33].

Таблица 10

Данные исследований *in vitro* противогрибковой активности производных **23-25**

№ соединения	MIC (мг/мл)				
	<i>C. albicans</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. neoformans</i>
23	200	100	100	50	100
24	100	200	100	50	200
25	200	100	50	100	200
AmphotericinB	25	25	50	50	25

Новые гетеробициклические метилтиадиазолгидразоны, синтезированные авторами [34], также были протестированы на противогрибковую активность против *Aspergillus spp.* и *C. albicans*. Активность соединений **26** и **27** в отношении *A.favus* и *A.niger* была в два раза выше (MIC = 12,5 мкг/мл), чем противогрибковая активность контрольного вещества – флуконазола (MIC = 25 мкг/мл). MIC против *C. albicans* для синтезированных соединений также были в два раза выше (MIC = 6,25 мкг/мл), чем значение MIC для флуконазола (12,5 мкг/мл) [34].

Производные гидразона анакардиновой кислоты были подвергнуты *in vitro* противогрибковым анализам против *C. albicans* и *A. niger* [40]. Три из полученных соединений (**40**, **41** и **42**) продемонстрировали противогрибковую активность от хорошей до умеренной (ZOI = 11-20 мм) на основании измерения зоны ингибирования роста по сравнению с гризеофульвином, использованным в качестве контроля (ZOI = 24-28 мм) [40].

Пирролидиноны с гидразоновыми фрагментами, синтезированные авторами [54], показали высокую (**86**: MIC = 15,6 мкг/мл) или хорошую (**87**: 31,2 мкг/мл) активность в отношении *C. tenuis* (рис. 26), тогда как активность в отношении *A. niger* была ниже (MIC = 500 мкг/мл) [54].

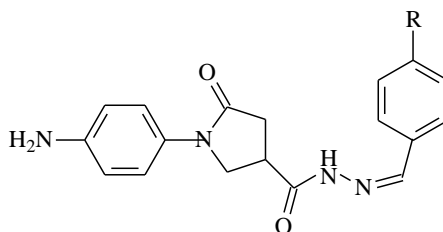


Рис. 26 Пирролидиноны с гидразоновыми фрагментами с противогрибковой активностью. R = N(CH₃)₂ (**86**); Cl (**87**)

В случае соединений **88** и **89** противогрибковая активность в отношении *C. tenuis* и *A. niger* была намного лучше (рис. 27).

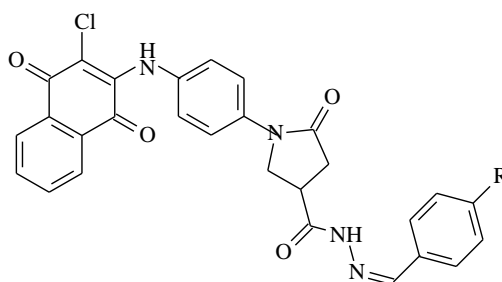


Рис. 27 Гидразоны со значительной противогрибковой активностью в отношении *C. tenuis* и *A. niger*. R = N(CH₃)₂ (**88**); Cl (**89**)

Соединения **88** и **89** против *C. tenuis* показали значения MIC 1,9 и 0,9 мкг/мл соответственно. Кроме того, против *A. niger* соединение **88** показало сильную активность (MIC = 3,9 мкг/мл), а соединение **89** – умеренную (MIC = 125 мкг/мл) [54].

Гидразоны бензойной кислоты, синтезированные авторами статьи [55], показали хорошую противогрибковую активность против *Candida spp.* (рис. 28).

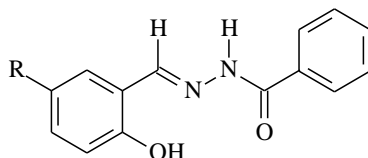


Рис. 28 Гидразоны бензойной кислоты с противогрибковой активностью. R = H (**90**); CH₃ (**91**); OCH₃ (**92**); Cl (**93**)

Активность соединений **90–93** была очень сильной (MIC₈₀ = 0,5-4 мкг/мл) против *C. albicans*. Также *C. glabrata* была очень чувствительна к полученным производным бензойной кислоты (MIC₈₀ = 0,5-1,0 мкг/мл) (табл. 11) [55].

Таблица 11

Значения MIC₈₀ гидразонов бензойной кислоты **90-93**

№ соединения	MIC ₈₀ (мг/мл)	
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
90	2	1
91	1	1
92	4	0.5
93	0.5	0.5

В случае гидразонов 4-нитробензойной кислоты противогрибковая активность в отношении вышеупомянутых штаммов грибов была наиболее хорошей (рис. 29).

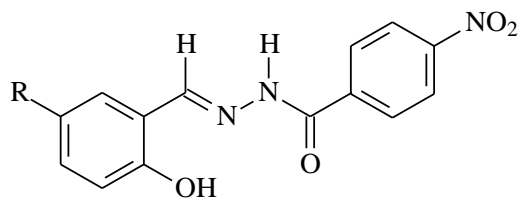


Рис. 29 Гидразоны 4-нитробензойной кислоты с противогрибковой активностью.
R = H (**94**); CH₃ (**95**)

Значения MIC₈₀ для соединений **94** и **95** составили 0,5 мкг/мл против *C. albicans*, тогда как для соединения **95** оно было 0,125 мкг/мл против *C. glabrata*. Значение MIC₈₀ для соединения **94** против *C. glabrata* также было очень низким (MIC₈₀ = 0,5 мкг/мл) [55].

Соединения **96** и **97** – гидразоновые производные 4-гидроксibenзойной кислоты – проявили активность только в отношении *C. glabrata* (рис. 30). Значения MIC₈₀ против этого гриба составляли 4 и 1 мкг/мл для соединений **96** и **97** соответственно [55].

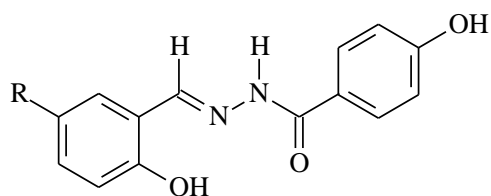


Рис. 30 Гидразоновые производные 4-гидроксibenзойной кислоты.
R = H (**96**); CH₃ (**97**)

Вывод. Анализ литературных данных показал, что соединения, содержащие гидразоновый фрагмент, часто проявляют различные виды биологической активности, например, антибактериальную, противотуберкулезную и противогрибковую. Таким образом, синтез новых соединений с гидразоновым фрагментом и изучение их биологической активности является актуальной задачей.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

При проведении исследования использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ИК спектры снимали с помощью прибора IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое.

ЯМР спектры записывали на спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочие частоты: 125.47 МГц (^{13}C), 500.13 МГц (^1H)] в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС (тетраметилсилан).

ГЖХ выполняли на приборе Chrom-5 [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-DMCS (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50-300°C], газ-носитель – гелий.

Оптическое вращение измеряли с помощью поляриметра PerkinElmer 241-МС.

Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (использовали шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250°C, температура испарителя 230°C, температура нагревателя 200°C. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД.

Контроль за прохождением реакций осуществляли методом ТСХ, которую проводили на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 (70-230) марки Lancaster (Великобритания).

В работе использовали (-)- α -пинен (*ee* 86%) «Acros Organics» и (+)- Δ^3 -карен (*ee* 100%), химическая чистота каждого 97%.

Данные элементного анализа соответствовали вычисленным для всех соединений. Производительность озонатора 40 ммоль $\text{O}_3/\text{ч}$.

2.1. Очистка и подготовка растворителей

Метанол (т. кип. 64,5 °C). Основной примесью метанола является вода. Ее большую часть можно удалить с помощью перегонки, что обусловлено не возможностью образования азеотропных смесей с водой. Для того чтобы получить очень сухой метанол, необходимо выдерживать растворитель над молекулярными ситами 3А или 4А, либо пропускать через колонку, которая заполнена этими ситами, и затем сушить над гидридом кальция. Также остаточную воду можно удалить с использованием метилата магния

последующей схеме: кипятить с обратным холодильником смесь, состоящую из 50 мл метанола, 5 г Mg в виде стружки и 0,5 г сублимированного йода до того момента, когда раствор обесцветится и прекратится выделение водорода. Затем нужно добавить 1 л метанола, кипятить с обратным холодильником и перегонять [56].

Хлористый метилен (т. кип. 40,8 °С). Растворитель необходимо промыть концентрированной серной кислотой, водным раствором карбоната натрия и водой, а затем высушить над хлористым кальцием. Чистый сухой хлористый метилен получают после перегонки над P₂O₅.

Тetraгидрофуран (т. кип. 66°С). Растворитель обязательно следует проверять на наличие перекисей и соответствующим образом обрабатывать; следы перекисей удаляют кипячением 0,5%-ной суспензии Cu₂Cl₂ в тетрагидрофуране в течение 30 мин, после чего растворитель перегоняют. Затем тетрагидрофуран сушат над гранулами КОН, кипятят с обратным холодильником и перегоняют над литийалюминийгидридом или гидридом кальция. Такой метод позволяет получить очень сухой растворитель.

2.2. Общая методика проведения эксперимента.

Барботировали озono-кислородную смесь через раствор 3.6 ммоль алкена **1** или **2** в 20 мл абс. MeOH или ТГФ или CH₂Cl₂ при 0°С до поглощения 4 ммоль O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли 11 ммоль гидразидов каприновой **3** или бензойной **4** кислот при 0°С, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (контроль осуществляли с помощью йод-крахмальной пробы), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали.

2.3. Озонолиз в тетрагидрофуране

При обработке гидразидом **4** из α-пинена **1** после хроматографирования остатка (1.35 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.55 г (37%) ацилгидразона **9** и 0.30 г (48%) кетокислоты **8**.

Из 3-карена **2** получили 1.08 г (73%) гидразона **12**.

При обработке гидразидом **3** из α-пинена **1** после хроматографирования остатка (1.17 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.57 г (31%) ацилгидразона **7** и 0.44 г (66%) кетокислоты **8**.

Из 3-карена **2** после хроматографирования остатка (1.68 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.66 г (45%) ацилгидразона **10** и 0.20 г (30%) кетокислоты **11**.

2.4. Озонолиз в метаноле

При обработке гидразидом **3** из α -пинена **1** получили 0.42 г (67%) кетоэфира **5**.

Из 3-карена **2** 0.38 г (60%) кетоэфира **6**.

При обработке гидразидом **4** из α -пинена **1** получили 0.43 г (68%) метилового эфира **5**.

Из 3-карена **2** 0.33 г (53%) метилового эфира **6**.

Метил [(1R,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]ацетат 5. R_f 0.44 (гексан – метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1), $[\alpha]_D^{23}$ -24.8° (CH₂Cl₂, с 0.73). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1705 (C=O), 1735 (CO₂Me). Спектр ЯМР¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.31, 0.83 (3H, уш.с, 2CH₃), 1.88 (1H, д.т, ²J = -10.9, ³J = 10.3, H'-4), 2.02 [3H, с, C(O)CH₃], 2.04 (д.д, ²J = -14.2, ³J = 7.4, CH₂CO₂CH₃, H''), 2.29 (1H, д.т, ²J = -10.9, ³J = 7.4, H''-4), 2.20-2.45 (2H, м, H-1, CH₂CO₂CH₃, H'), 2.60 (1H, д.д, J = 10.3, 7.4, H-3), 3.63 (с, 3H, OCH₃). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃, δ , м.д., ¹J(¹³C-¹H), Гц): 16.75, 24.31 (кв, 2CH₃), 22.55 (т, J = 135.2, C-4), 29.67 (кв, C(O)CH₃), 34.62 (т, CH₂CO₂CH₃), 37.51 (д, J = 134.1, C-1), 42.72 (с, C-2), 50.93 (кв, OCH₃), 53.65 (д, J = 134.9, C-3), 172.61 (с, CH₂CO₂CH₃), 206.87 (с, C=O).

Метил [(1S,3R)-2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]ацетат 6. R_f 0.36 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ -19.9 (CHCl₃, с 16.5). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.97 (1H, ддд, ³J = 10.2, 6.3, 1.2, H-1), 1.12, 0.91 (3H, уш.с, 2CH₃), 1.05 (1H, ддд, ³J = 10.2, 5.1, 1.2, H-2), 2.16 (3H, с, CH₃), 2.24 (1H, дд, ²J = -11.5, ³J = 7.2, CH₂CO₂CH₃, H''), 2.33 [1H, дд, ²J = -15.9, ³J = 6.8, CH₂C(O)CH₂, H''], 2.37 (1H, дд, ²J = -11.5, ³J = 6.8, CH₂CO₂CH₃, H'), 2.41 [1H, дд, ²J = -15.9, ³J = 5.1, CH₂C(O)CH₃, H'], 3.18 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР¹³C [CDCl₃, δ , м.д., ¹J(¹³C-¹H), Гц]: 14.82, 28.31 (уш.кв, 2CH₃), 17.07 (с, C-2), 21.02 (д, J = 161.1, C-1), 21.66 (д, J = 161.9, C-3), 29.45 [кв, CH₂C(O)CH₃], 29.85 (т, J = 125.1, CH₂CO₂CH₃), 39.16 [т, J = 124.7, CH₂C(O)CH₃], 51.65 (кв, OCH₃), 173.71 (с, CH₂CO₂CH₃), 208.45 (с, C=O).

ИК и ЯМР спектры соединений **5** и **6** идентичны описанным в [57].

2.5. Озонолиз в CH₂Cl₂

При обработке гидразидом **3** из α -пинена **1** после хроматографирования остатка (1.81 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 1.30 г (70%) ацилгидразона **7** и 0.17 г (25%) кетокислоты **8**.

Из 3-карена **2** получили 1.6 г (87%) гидразона **10**.

При обработке гидразидом **4** из α -пинена **1** после хроматографирования остатка (1.50 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.30 г (20%) ацилгидразона **9** и 0.40 г (60%) кетокислоты **8**.

Из 3-карена **2** после хроматографирования остатка (1.30 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.79 г (54%) ацилгидразона **12** и 0.15 г (23%) кетокислоты **11**.

(3-Ацетил-2,2-диметилциклобутил)уксусная кислота 8. R_f 0.21 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 4:1), $[\alpha]_D^{20}$ -39.8 ° (CH_2Cl_2 , с 0.82). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3330 (ОН), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.83 с (3H, *цис*- CH_3), 1.29 с (3H, *транс*- CH_3), 1.83–1.92 м (1H, *цис*- C^4H_2), 1.94 д.д (1H, *транс*- C^4H_2 , J 10.1, 10.7 Гц), 2.03 с (3H, CH_3CO), 2.12–2.36 м (1H, C^1H , 2H, CH_2COOH), 2.83 д.д (1H, C^3H , J 10.1, 7.5 Гц), 9.70 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.78 кв. (*цис*- CH_3), 22.12 т (C^4H_2), 29.68 кв. (CH_3CO), 30.26 кв. (*транс*- CH_3), 35.95 т (CH_2COOH), 37.10 д (C^1H), 42.94 с (C^2), 52.88 д (C^3H), 178.28 с (COOH), 208.27 с (C=O).

(2,2-Диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил)уксусная кислота 11. R_f 0.19 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 4:1), $[\alpha]_D^{20}$ -14 ° (CH_2Cl_2 , с 2.23). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3331 (ОН), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.94 с (3H, *цис*- CH_3), 0.98 д.д (1H, C^1H , J 10.2, 6.3 Гц), 1.09 д.д (1H, C^3H , J 10.2, 5.1 Гц), 1.10 с (3H, *транс*- CH_3), 2.04 с. (3H, CH_3CO), 2.11–2.20 м (2H, CH_2COOH), 2.30–2.38 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.12 кв (*цис*- CH_3), 17.09 с (C^2), 20.90 д (C^1H), 22.27 д (C^3), 28.41 кв (*транс*- CH_3), 30.78 т (CH_2COCH_3), 30.78 кв (CH_2COCH_3), 32.96 т (CH_2COOH), 177.02 с (COOH), 212.38 с (C=O).

ИК и ЯМР спектры соединений **8** и **11** идентичны описанным в [58].

Деканогидразид N' -(1E)-2-[(1R,3R)-3-[(1E)-N-деканоилэтангидразоноил]-2,2-диметилциклобутил]этилидена 7. R_f 0.08 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 113–114 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -0.3 ° (CH_2Cl_2 , с 0.74). ИК-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.79 (3H, с, H-9), 0.85 (6H, т, J = 6.5 Гц, H-10', 10''), 1.15 (3H, с, H-10), 1.18–1.40 (26H, м, H-4, 4'-9', 4''-9''), 1.61–1.72 (4H, м, H-3', 3''), 1.78 (3H, с, H-6), 1.96–2.05 (5H, м, H-3, 2', 2''), 2.21–2.35 (2H, м, H-7), 2.60–2.70 (1H, м, H-1), 7.40–7.70 (1H, м, H-8), 9.60 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 50.36 (CH, C-1), 24.49 (C, C-2), 37.69 (CH, C-3), 21.49 (CH_2 , C-4), 152.02 (C=N, C-5), 16.18 (CH_3 , C-6), 29.39 (CH_2 , C-7), 148.46 (CH=N, C-8), 17.15 (CH_3 , C-9), 30.19 (CH_3 , C-10), 177.72 (2C, C-1', 1''), 42.83 (42.95) (2 CH_2 , C-2', C-2''), 24.80 (2 CH_2 , C-3', 3''), 31.82 (2 CH_2 , C-4', 4''), 32.38 (2 CH_2 , C-5', 5''), 29.24 (4 CH_2 , C-6', 6'', 7', 7''), 33.89 (2 CH_2 , C-8', 8''), 22.61 (2 CH_2 , C-9', 9''), 14.06 (2 CH_2 , C-10', 10''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[M+H]^+$ 505

(100.0). Найдено, %: С 70.48; Н 11.26; N 11.74. $C_{29}H_{54}N_4O_2$. Вычислено, %: С 70.97; Н 11.08; N 11.42. *M* 504.79.

Бензогидразид *N'*-(1*E*)-2-{(1*R*,3*R*)-3-[(1*E*)-*N*-бензоилэтангидразиноил]-2,2-диметилциклобутил}этилидена 9. R_f 0.07 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 136-137°C. $[\alpha]_D^{20} +4.3^\circ$ (CH_2Cl_2 , c 0.31). ИК-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР 1H (500.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, с, Н-9), 1.10-1.20 (2H, м, Н-4), 1.25 (3H, с, Н-10), 1.85 (3H, с, Н-6), 2.00-2.10 (1H, м, Н-3), 2.15-2.40 (3H, м, Н-1, 7), 7.35-7.43 (2H, м, Н-4', 4'', 6', 6''), 7.45-7.52 (H, м, Н-8), 7.75-7.83 (4H, м, Н-3', 3'', 7', 7''), 7.84-7.90 (2H, м, Н-5', 5''), 10.50 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 54.19 (CH, C-1), 29.36 (C, C-2), 37.47 (CH, C-3), 22.99 (CH₂, C-4), 151.20 (C=N, C-5), 16.86 (CH₃, C-6), 34.87 (CH₂, C-7), 143.36 (CH=N, C-8), 19.13 (CH₃, C-9), 30.13 (CH₃, C-10), 168.36 (170.44) (2C, C-1', 1''), 133.36 (2C, C-2', 2''), 127.21 (127.43) (4CH, C-4', 4'', 6', 6''), 128.63 (128.70) (4CH, C-3', 3'', 7', 7''), 130.34 (2C, C-5', 5''). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): $[M+H]^+$ 405 (100.0). Найдено, %: С 71.65; Н 6.64; N 13.91. $C_{24}H_{28}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71.26; Н 6.97; N 13.85. *M* 404.51.

Деканогидразид *N'*-(1*E*)-2-{(1*S*,3*R*)-3-[(2*E*)-2-(деканоилгидразино)-этил]-2,2-диметилциклопропил}-1-метилэтилидена 10. R_f 0.08 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 117-118°C. $[\alpha]_D^{20} -1^\circ$ (CH_2Cl_2 , c 0.28). ИК-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР 1H (500.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.71 (3H, с, Н-9), 0.85 (6H, с, Н-10', 10''), 1.09 (3H, с, Н-10), 1.20-1.35 (22H, м, Н-1, 3, 5'-9', 5''-9''), 1.60-1.72 (8H, м, Н-3', 3'', 4', 4''), 1.90 (3H, с, Н-6), 2.20-2.27 м (2H, м, Н-4), 2.45-2.50 (4H, м, Н-2', 2''), 2.53-2.63 (2H, м, Н-7), 7.23-7.40 (1H, м, Н-8), 9.52 (2H, уш.с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 24.70 (CH, C-1), 21.93 (C, C-2), 22.63 (CH, C-3), 27.44 (CH₂, C-4), 157.76 (C=N, C-5), 15.21 (CH₃, C-6), 20.68 (CH₂, C-7), 142.97 (CH=N, C-8), 11.05 (CH₃, C-9), 27.22 (CH₃, C-10), 177.76 (177.89) (2C, C-1', 1''), 34.37 (34.21) (2CH₂, C-2', C-2''), 27.22 (2CH₂, C-3', 3''), 31.45 (2CH₂, C-4', 4''), 29.00 (30.54) (2CH₂, C-5', 5''), 29.26 (29.65) (4CH₂, C-6', 6'', 7', 7''), 31.84 (2CH₂, C-8', 8''), 22.76 (2CH₂, C-9', 9''), 14.07 (2CH₂, C-10', 10''). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): $[M+H]^+$ 505 (100.0). Найдено, %: С 70.48; Н 11.26; N 11.74. $C_{29}H_{54}N_4O_2$. Вычислено, %: С 70.97; Н 11.08; N 11.42. *M* 504.79.

Бензогидразид *N'*-(1*E*)-2-{(1*S*,3*R*)-3-[(2*E*)-2-(бензоилгидразино)-этил]-2,2-диметилфциклопропил}-1-метилэтилидена 12. R_f 0.07 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 139-140°C. $[\alpha]_D^{20} +0.8^\circ$ (CH_2Cl_2 , c 0.56). ИК-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР 1H (500.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, с, Н-9), 1.08 (3H, с, Н-10), 1.20-1.43 (2H, м, Н-1, 2), 1.50-1.70 (2H, м, Н-7), 1.87 (3H, с, Н-6), 2.20-2.35 (2H, м, Н-4),

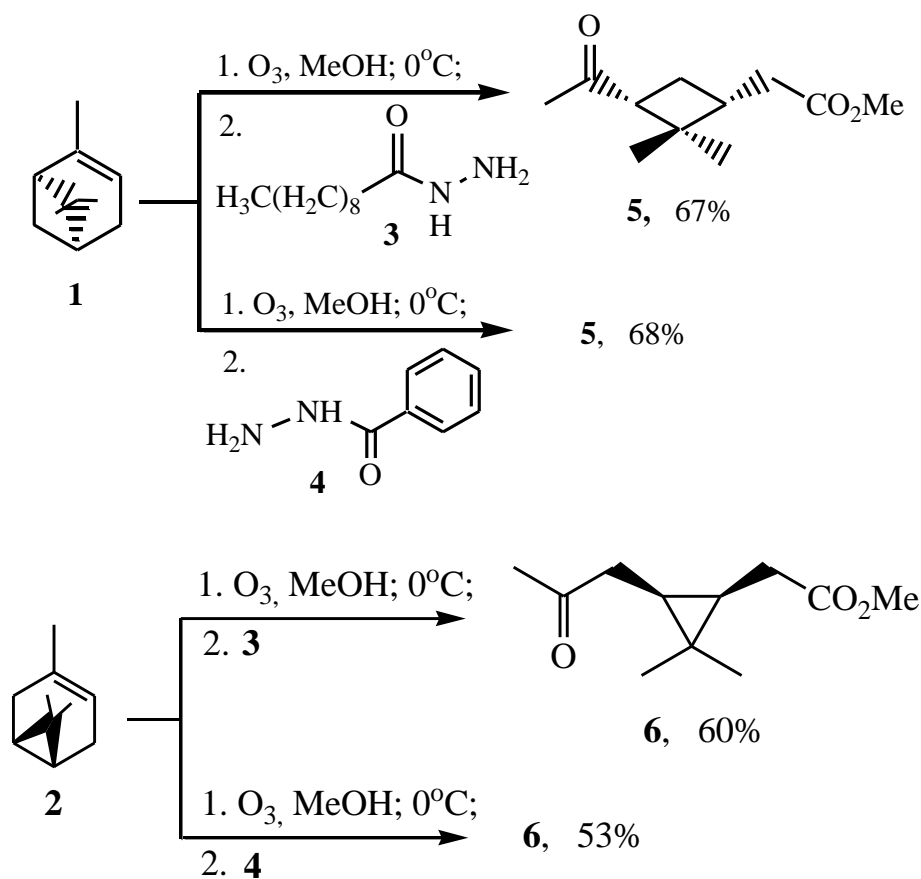
7.32-7.43 (2H, м, H-4', 4'',6', 6''), 7.45-7.52 (H, м, H-8), 7.70-7.83 (4H, м, H-3', 3'', 7', 7''), 7.85-7.90 (2H, м, H-5', 5''), 9.95 (2H, уш.с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 24.54 (CH, C-1), 21.92 (C, C-2), 21.43 (CH, C-3), 29.32 (CH₂, C-4), 153.32 (C=N, C-5), 15.24 (CH₃, C-6), 22.59 (CH₂, C-7), 136.13 (CH=N, C-8), 14.10 (CH₃, C-9), 28.77 (CH₃, C-10), 171.42 (2C, C-1',1''), 131.51 (132.19) (2C, C-2', 2''), 127.47 (127.57) (4CH, C-4', 4'',6', 6''), 128.64 (128.65) (4CH, C-3', 3'',7', 7''), 130.20 (2C, C-5', 5''). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): [M+H]⁺ 405 (100.0). Найдено, %: C 71.65; H 6.64; N 13.91. C₂₄H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: C 71.26; H 6.97; N 13.85. M 404.51.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

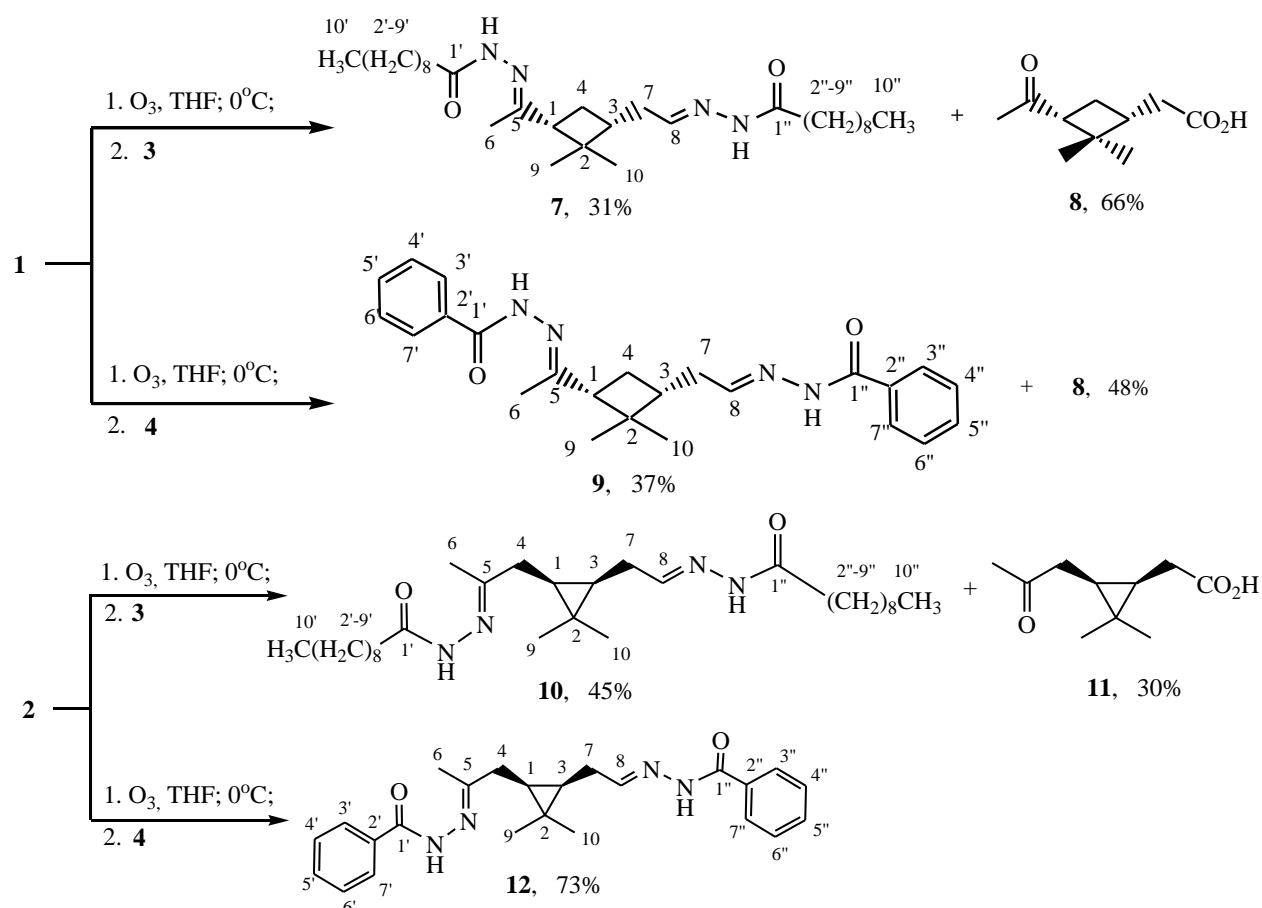
Перспективным направлением современной органической химии, обусловленным повышенным интересом к продуктам лесохимической отрасли, является получение новых веществ из возобновляемого растительного сырья. Например, распространенные по всему миру хвойные растения семейства сосновых *Pinaceae* дают множество полезных веществ, в том числе терпены и терпеноиды. Данные соединения привлекательны для применения в большом количестве химических превращений за счет наличия нативной биологической активности, а также благодаря своей структуре (например, монотерпены – это ациклические, циклические или полициклические системы, содержащие ненасыщенные связи и различные функциональные группы). С другой стороны, гидразиды карбоновых кислот, а также их производные обладают рядом полезных свойств [59-61] и широко используются в синтезе биологически активных соединений [62,63]. В связи с этим целью данной работы является разработка метода озонолитического синтеза новых молекул с монотерпеновым и ацилгидразонным фрагментами исходя из (-)- α -пинена **1** и (+)-3-карена **2**.

Синтез осуществляли одnoreакторным озонолитическим превращением в ацилгидразонные производные с использованием для восстановления промежуточно образующихся пероксидных продуктов озонолиза избытка (3 экв.) гидразидов алифатической каприновой **3** и ароматической бензойной **4** кислот без выделения промежуточных карбонильных соединений. Известно, что существенное влияние на строение образующихся пероксидных продуктов озонолиза оказывает растворитель [64], поэтому превращения выполнялись в протонодонорном (MeOH) и апротонных (CH₂Cl₂, ТГФ) растворителях.

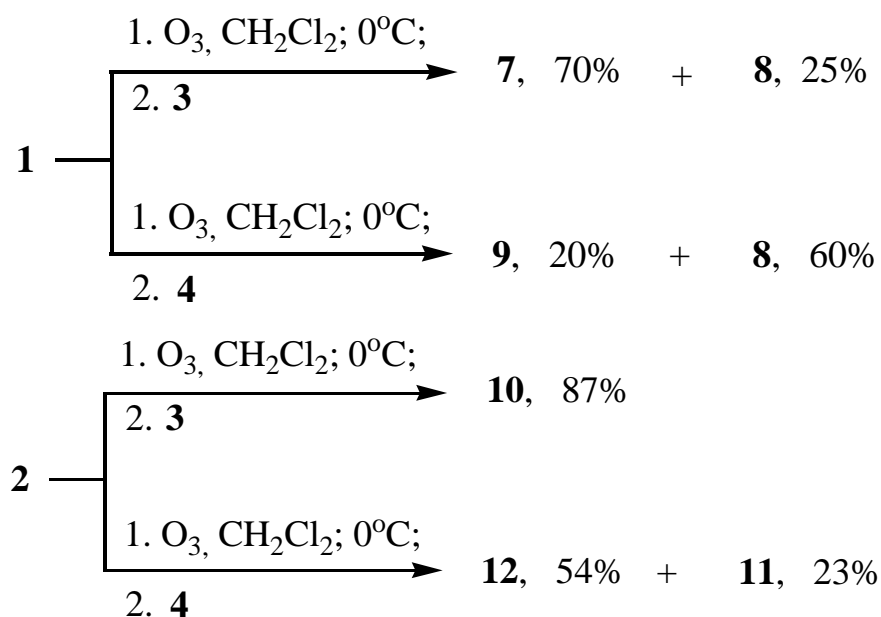
Установлено, что при проведении реакции в метаноле образование ациклических соединений с ацилгидразонными фрагментами каприновой и бензойной кислот не происходит: из монотерпенов **1** и **2** получены со средними выходами циклобутан- и циклопропансодержащие кетоэфиры **5** и **6** – синтоны для различных биологически активных соединений [65-69].



Проведением озонлиза и восстановления в апротонных растворителях (тетрагидрофуране и хлористом метиле) были получены целевые диацилгидразоны **7**, **9**, **10** и **12**. Так, при обработке пероксидов, образующихся при озонлизе терпенов **1** и **2** в ТГФ, гидразидом **3**, были получены ацилгидразоны **7** и **10** в смеси с кетокислотами **8** и **11**, соответственно. При действии гидразида бензойной кислоты **4** на пероксидные продукты α -пинена **1** в ТГФ дигидразон **9** образуется в смеси с кетокислотой **8**, тогда как при аналогичных превращениях 3-карена **2** селективно и с высоким выходом получается ацилгидразон **12**.

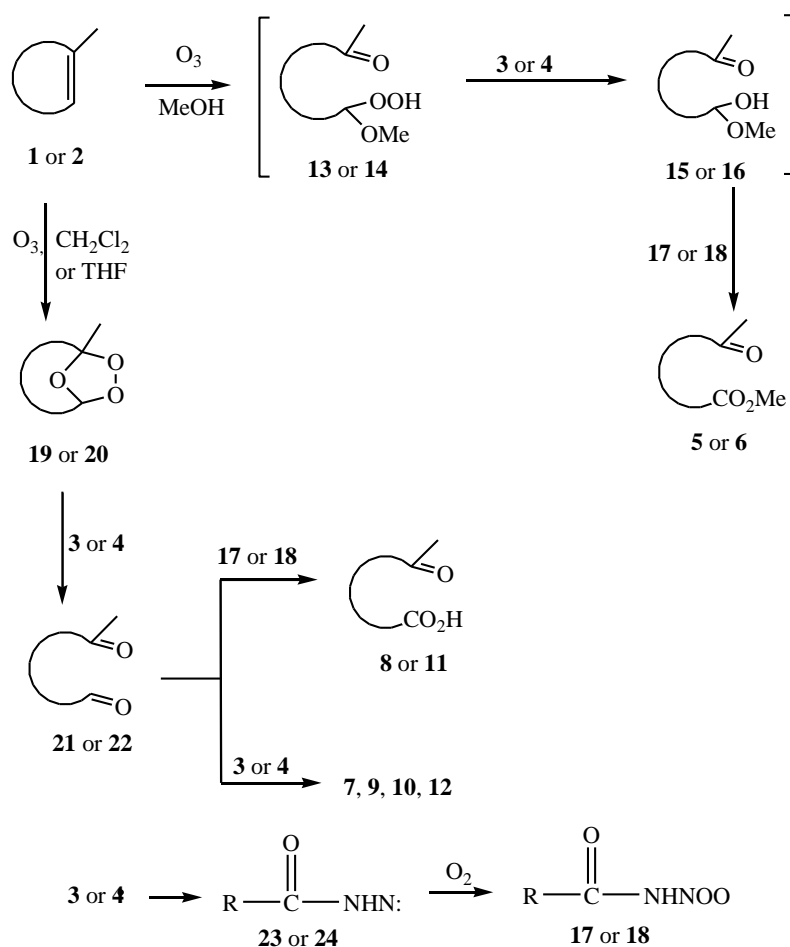


Из субстрата **1** при использовании гидразида каприновой кислоты **3** в хлористом метилена дигидразон **7** получен с большим преобладанием в смеси с кетокислотой **8**, а дигидразон **10** из субстрата **2** – в виде единственного продукта. При применении гидразида бензойной кислоты **4** в CH_2Cl_2 целевые гидразоны **9** и **12** образуются в смеси с кетокислотами **8** и **11**, соответственно.



Отмечаем, что кетокислота **8** является ценным хиральным строительным блоком в синтезе феромона виноградного мучнистого червеца *Planococcus citri* (*Risso*) – опасного вредителя цитрусовых [70].

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что при действии гидразидов кислот (каприновой **3** или бензойной **4**) на пероксидные продукты (**13** или **14**) озонлиза тризамещенных алкенов (**1** или **2**) в метаноле, сложноэфирная группа в кетоэфирах (**5** или **6**) образуется в результате доокисления полуацеталей (**15** или **16**) продуктами окисления – разложения самих реагентов – нитрозооксидами (**17** или **18**), через стадии образования соответствующих нитренов (**23** или **24**) [71]. Аналогично можно объяснить образование кетокислот (**8** или **11**) доокислением первоначально образующихся кетоальдегидов (**21** или **22**) теми же нитрозооксидами (**17** или **18**) из пероксидных продуктов озонлиза в ТГФ или CH_2Cl_2 – озонидов (**19** или **20**). Кроме того, кетоальдегиды (**21** или **22**) могут образовывать целевые диацилгидразоны **7, 9, 10, 12** в результате реакции конденсации с гидразидами кислот (**3** или **4**).



Таким образом, при восстановлении пероксидных продуктов, полученных озонлизом (-)- α -пинена и (+)- β -карена в метаноле, гидразидами каприновой и бензойной кислот образуются соответствующие кетоэфиры. В апротонных растворителях аналогичные превращения приводят к образованию диацилгидразонов, полученных в индивидуальном виде или в смеси с соответствующими кетокислотами, причем диацилгидразоны каприновой кислоты преимущественно образуются в CH_2Cl_2 , а бензойной кислоты – в ТГФ.

ВЫВОДЫ

1. При обработке гидразидами каприновой или бензойной кислот пероксидных продуктов, полученных озонлизом (-)- α -пинена и (+)-3-карена в метаноле, образуются соответствующие кетоэфиры – метил [(1*R*,3*R*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]ацетат и метил [(1*S*,3*R*)-2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]ацетат.
2. Диацилгидразоны – производные каприновой или бензойной кислот – образуются в индивидуальном виде или в смеси с (3-ацетил-2,2-диметилциклобутил) либо (2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил) уксусными кислотами при озонлизе (-)- α -пинена и (+)-3-карена в апротонных растворителях.
3. При обработке пероксидных продуктов озонлиза (-)- α -пинена и (+)-3-карена гидразидами кислот отмечено преимущественное образование производных каприновой кислоты в CH_2Cl_2 , а бензойной – в ТГФ.

Я подтверждаю, что настоящая
работа написана лично мной
и не нарушает интеллектуальные
права третьих лиц.

 / Светлана Матвеевна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

A. flavus: *Aspergillus flavus*

A. niger: *Aspergillus niger*

B. megaterium: *Bacillus megaterium*

B. sphaericus: *Bacillus sphaericus*

B. subtilis: *Bacillus subtilis*

C. albicans: *Candida albicans*

C. glabrata: *Candida glabrata*

C. tropicalis: *Candida tropicalis*

C. tenuis: *Candida tenuis*

C. neoformans: *Cryptococcus neoformans*

E. aerogenes: *Enterobacter aerogenes*

E. faecalis: *Enterococcus faecalis*

E. coli: *Escherichia coli*

F. oxysporum: *Fusarium oxysporum*

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

L. monocytogenes: *Listeria monocytogenes*

M. luteus: *Micrococcus luteus*

M. tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*

P. mirabilis: *Proteus mirabilis*

P. vulgaris: *Proteus vulgaris*

P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*

P. picketti: *Pseudomonas picketti*

S. enterica: *Salmonella enterica*

S. typhi: *Salmonella typhi*

S. typhimurium: *Salmonella typhimurium*

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

V. cholerae: *Vibrio cholera*

ATCC: American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых культур)

ZOI: Zone of inhibition (Зона ингибирования роста)

MIC: Minimal inhibitory concentration (Минимальная ингибирующая концентрация)

MTCC: Malaysian Timber Certification Council (Малазийский совет по сертификации древесины)

QSAR: Quantitative Structure–Activity Relationship (Количественные соотношения структура–свойство)

ГЖХ: Газо-жидкостная хроматография

ИК спектры: Инфракрасные спектры

ИЭР: Инертно-эмульсионный раствор

МТБЭ: Метил-трет-бутиловый эфир

ПЭ: Петролейный эфир

ТГФ: Тетрагидрофуран

ТСХ: Тонкослойная хроматография

ХИАД: Химическая ионизация при атмосферном давлении

ЯМР: Ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rollas S, Küçükgülzel ŞG. Biological activities of hydrazone derivatives // *Molecules*. 2007. N 12. p. 1910–1939.
2. Doğan HN, Duran A, Rollas S, Şener G, Armutak Y, Keyer-Uysal M. Synthesis and structure elucidation of some new hydrazones and oxadiazolines anticonvulsant activities of 2-(3-acetyloxy-2-naphthyl)-4-acetyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazolines // *Med Sci Res*. 1998. N 26. p. 755–758.
3. Kalsi R, Shrimali M, Bhalla TN, Barthwal JP. Synthesis and anti-inflammatory activity of indolyl azetidinones // *Indian J Pharm Sci*. 2006. N 41. p. 353–359.
4. Mohareb RM, Fleita DH, Sakka OK. Novel synthesis of hydrazide–hydrazone derivatives and their utilization in the synthesis of coumarin, pyridine, thiazole and thiophene derivatives with antitumor activity // *Molecules*. 2011. N 16. p. 16–27.
5. Popiołek Ł, Biernasiuk A, Malm A. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides // *Phosphorus Sulfur*. 2015. N 190. p. 251–260.
6. Popiołek Ł, Stefańska J, Kiełczykowska M, Musik I, Biernasiuk A, Malm A, Wujec M. Synthesis, dissociation constants, and antimicrobial activity of novel 2,3-disubstituted-1,3-Thiazolidin-4-one derivatives // *J Heterocycl Chem*. 2016a. N 53. p. 393–402.
7. Popiołek Ł, Biernasiuk A, Malm A. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of new Furan/Thiophene-1,3-Benzothiazin-4-one hybrids // *J Heterocycl Chem*. 2016b. N 53. p. 479–486.
8. Bala S, Uppal G, Kajal A, Kamboj S, Sharma V. Hydrazones as promising lead with diversity in bioactivity-therapeutic potential in present scenario // *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013. N 18(1). p. 65–74.
9. Popiołek Ł, Biernasiuk A. Hydrazone-hydrazones of 3-methoxybenzoic acid and 4-tert-butylbenzoic acid with promising antibacterial activity against *Bacillus* spp // *J Enzym Inhib Med Chem*. 2016a. p. 62–69.
10. Popiołek Ł, Biernasiuk A. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of hydrazide-hydrazones of 2-substituted acetic acid // *Chem Biol Drug Des*. 2016b. N 88. p. 873–883.
11. Kumar D, Kumar NM, Ghosh S, Shah K. Novel bis(indolyl)hydrazide–hydrazones as potent cytotoxic agents // *Bioorg Med Chem Lett*. 2012. N 22. p. 212–215.
12. Yadagiri B, Holagunda UD, Bantu R, Nagarapu L, Guguloth V, Polepally S, Jain N. Rational design, synthesis and anti-proliferative evaluation of novel benzosuberone tethered with hydrazide–hydrazones // *Bioorg Med Chem Lett*. 2014. N 24. p. 5041–5044.

13. Machakanur SS, Patil BR, Badiger DS, Bakale RP, Gudasi KB, Bligh SWA. Synthesis, characterization and anticancer evaluation of novel tri-arm star shaped 1,3,5-triazine hydrazones // *J Mol Struct*. 2012. N 1011. p. 121–127.
14. Nasr T, Bondock S, Youns M. Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide–hydrazone derivatives // *Eur J Med Chem*. 2014. N 76. p. 539–548.
15. Kumar V, Basavarajaswamy G, Rai MV, Poojary B, Pai VR, Shruthi N, Bhat M. Rapid ‘one-pot’ synthesis of a novel benzimidazole-5-carboxylate and its hydrazone derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents // *Bioorg Med Chem Lett*. 2015. N 25. p. 1420–1426.
16. Çakır B, Dağ Ö, Yıldırım E, Erol K, Şahin MF. Synthesis and anticonvulsant activity of some hydrazones of 2-[(3H)-oxobenzoxazolin-3-yl-aceto]hydrazide // *J Fac Pharm Gazi*. 2001. N 18. p. 99–106.
17. Şenkardes S, Kaushik-Basu N, Durmaz İ, Manvar D, Basu A, Atalay R, Küçükgülzel ŞG. Synthesis of novel diflunisal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors // *Eur J Med Chem*. 2016. N 10. p. 301–308.
18. Siddiqui AISM, Macedo TS, Moreira DRM, Leite ACL, Soares MBP, Azam A. Design, synthesis and biological evaluation of 3-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionic acid hydrazones as antiprotozoal agents // *Eur J Med Chem*. 2014. N 75. p. 67–76.
19. McCalla DR, Reuvers A, Kaiser C. Mode of action of nitrofurazone // *J Bacteriol*. 1970. N 104. p. 1126–1134.
20. Chatterjee SN, Ghosh S. Mechanism of action of furazolidone: inter-strand cross-linking in DNA & liquid holding recovery of *Vibrio cholerae* cells // *Indian J Biochem Biophys*. 1979. N 16(3). p. 125–130.
21. Ali BH. Some pharmacological and toxicological properties of furazolidone // *Vet Res Commun*. 1983. N 6. p. 1–11.
22. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens // *J Antimicrob Chemother*. 1994. N 33. p. 23–30.
23. Munoz-Davila MJ. Role of old antibiotics in the Era of antibiotic resistance. Highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract infections // *Antibiotics*. 2014. N 3. p. 39–48.
24. Moellering Jr RC. Discovering new antimicrobial agents // *Int J Antimicrob Agents*. 2011. N 37. p. 2–9.
25. Coates A, Hu Y, Bax R, Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs // *Nat Rev Drug Discov*. 2002. N 1 p. 895–910.
26. Özkay Y, Tunah Y, Karaca H, Işıkdag İ. Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety // *Eur J Med Chem*. 2010. N 45. p. 3293–3298.

27. Rasras AJM, Al-Tel TH, Al-Aboudi AF, Al-Qawasmeh RA. Synthesis and antimicrobial activity of cholic acid hydrazone analogues // *Eur J Med Chem*. 2010. N 45. p. 2307–2313.
28. Kumar LV, Naik PJ, Khan PS, Reddy AB, Sekhar TCh, Swamy GN. Synthesis, characterization and biological evaluation of some new hydrazide hydrazones // *Der Pharm Chem*. 2011a. N 3(3). p. 317–322.
29. Moldovan C, Oniga O, Meda R, Tipericiu B, Verite P, Pîrnău A, Crişan O, Bojiţă M. Synthesis and antimicrobial screening of novel 2,3 or 4-[2-aryl-thiazolyl-methoxy (oxo-ethoxy)]-benzaldehyde isonicotinoyl hydrazide analogs // *Farmacia* 2011. N 59(5). p. 659–668.
30. Shirinzadeh H, Altanlar N, Yucel N, Ozden S, Suzen S. Antimicrobial evaluation of indole-containing hydrazone derivatives // *Z Naturforsch*. 2011. N 66c. p. 340–344.
31. Kumar D, Kapoor A, Thangadurai A, Kumar P, Narasimhan B. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of 3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene/4-nitrobenzylidene hydrazides // *Chin Chem Lett*. 2011b. N 22. p. 1293–1296.
32. Al-Sharifi H, Patel HS. Synthesis, spectral investigation and biological evaluation of novel hydrazones derivative of substituted 1,2-dihydropyrimidine ring // *Der Pharm Sin*. 2012. N 3(3). p. 305–311.
33. Xavier JFF, Krishnasamy K, Sankar C. Synthesis and antibacterial, antifungal activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-4-aminobenzoyl hydrazones // *Med Chem Res*. 2012. N 21. p. 345–350.
34. Kodisundaram P, Amirthaganesan S, Balasankar T. Antimicrobial evaluation of a set of heterobicyclic methylthiadiazole hydrazones: synthesis, characterization, and SAR studies // *J Agric Food Chem*. 2013. N 16. p. 11952–11956.
35. Pieczonka AM, Strzelczyk A, Sadowska B, Mlostoń G, Stączek P. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of hydrazones derived from 3-oxido-1H-imidazole-4-carbohydrazides // *Eur J Med Chem*. 2013. N 64. p. 389–395.
36. Narisetty R, Chandrasekhar KB, Mohanty S, Rao MR, Balram B. Synthesis and Antimicrobial evaluation of some novel hydrazone derivatives of 2,5-difluorobenzoic acid // *J Appl Chem*. 2013. N 2(6). p. 1489–1498.
37. Morjan RY, Mkadmh AM, Beadham J, Elmanama AA, Mattar MR, Raftery J, Pritchard RG, Awadallah A, del M, Gardiner JM. Antibacterial activities of novel nicotinic acid hydrazides and their conversion into N-acetyl-1,3,4-oxadiazoles // *Bioorg Med Chem Lett*. 2014. N 24. p. 5796–5800.
38. Satyanarayana GV, Rao VL, Chary MT, Ram B, Balram B, Chinmaiye V. Synthesis and antimicrobial activity of novel hydrazone derivatives of 4-(4-chlorophenyl)cyclohexanecarboxylic acid // *J Appl Chem*. 2014. N 3(3). p. 1232–1238.
39. Kaki GR, Sreenivasulu B, Islam A, Nageshwar D, Korupolu R, Rao BV. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of hydrazone derivatives of 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5yl)acetic acid // *J Appl Chem*. 2014. N 3(4). p. 1481–1487.

40. Rambabu N, Dubey PK, Ram B, Balram B. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel hydrazone derivatives of anacardic acid // *Der Pharma Chem.* 2015. N 7(4). p. 90–97.
41. Tejeswara RA, Polkam N, Rayam P, Sridhara J, Garikapati NS, Kotapalli SS, Ummanni R, Anireddy JS. Design, synthesis and biological activity evaluation of novel pefloxacin derivatives as potential antibacterial agents // *Med Chem Res.* 2016. N 25. p. 977–993.
42. Sreedhar P, Srinivas G, Raju RM. Synthesis and antibacterial activity of N-substituted-1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-carbohydrazone derivatives // *Pharm Chem.* 2016. N 8(10). p. 173–178.
43. Dommati L, Satyanarayana B, Hela PG, Ram B, Srinivas G. Synthesis and antibacterial activity of (E)-N'-[4-{2-(4-fluorophenylthio)ethoxy}-3-cyano-5-methoxybenzylidene]-substituted benzohydrazide derivatives // *Asian J Chem.* 2016. N 28(7). p. 1584–1588.
44. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines, 4th edn / World Health Organization. Geneva, 2010.
45. Unissa AN, Hanna LE, Swaminatha S. A note on derivatives of isoniazid, Rifampicin, and pyrazinamide showing activity against resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Chem Biol Drug Des.* 2016. N 87. p. 537–550.
46. John SF, Aniemeke E, Ha NP, Chong CR, Gu P, Zhou J, Zhang Y, Graviss E, Liu JO, Olaleye OA. Characterization of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde isonicotinoyl hydrazine as a novel inhibitor of methionine aminopeptidases from *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis.* 2016. N 101. p. S73-S77
47. Pavan FR, Maia PI da S, Leite SRA, Deflon VM, Batista AA, Sato DN, Franzblau SG, Leite CQF. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazone: anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity // *Eur J Med Chem.* 2010. N 45. p. 1898–1905.
48. Sriram D, Yogeewari P, Vyas DRK, Senthilkumar P, Srividya PB. 5-Nitro-2-furoic acid hydrazones: design, synthesis and in vitro antimycobacterial evaluation against log and starved phase cultures // *Bioorg Med Chem Lett.* 2010. N 20. p. 4313–4316.
49. Çıkla P, Küçükgülzel SG, Küçükgülzel İ, Rollas S, De Clercq E, Pannecougue Ch, Andrei G, Snoeck R, Şahin F, Bayrak ÖF. Synthesis and evaluation of antiviral, antitubercular and anticancer activities of some novel thioureas derived from 4-aminobenzohydrazide hydrazones // *Marmara Pharm J.* 2010. N 14. p. 13–20.
50. Coelho TS, Cantos JB, Bispo MLF, Gonçalves RSB, Lima CHS, da Silva PEA, Souza MV. *In vitro* anti-mycobacterial activity of (E)-N'-(monosubstituted-benzylidene) isonicotinohydrazide derivatives against isoniazid-resistant strains // *Infect Dis Rep.* 2012. N 4(1): e13.
51. Cihan-Üstündağ G, Çapan G. Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents // *Mol Divers.* 2012. N 16. p. 525–539.

52. Velezheva V, Brennan P, Ivanov P, Koronienko A, Lyubimov S, Kazarian K, Nikonenko B, Majorov K, Apt A. Synthesis and antituberculosis activity of indole-pyridine derived hydrazides, hydrazide-hydrazones, and thiosemicarbazones // *Bioorg Med Chem Lett*. 2016. N 26. p. 978–985.
53. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology // *Mayo Clin Proc*. 2011. N 86(8). p. 805–817.
54. Rutkauskas K, Mickevičius V, Kantminienė K, Stasevych M, Komarovska-Porokhnyavets O, Musyanovych R, Novikov V. Synthesis and antimicrobial activity of 1,3-disubstituted pyrrolidinones with hydrazone and naphthoquinone moieties // *Chemija*. 2013. N 24(1). p. 74–80.
55. Backes GL, Neumann DM, Jursic BS. Synthesis and antifungal activity of substituted salicylaldehyde hydrazones, hydrazides and sulfohydrazides // *Bioorg Med Chem*. 2014. N 22. p. 4629–4636.
56. Гордон А., Форд Р. Спутник химика / М.: Изд-во «Мир», 1976. 541 с.
57. Г. Ю. Ишмуратов, Ю. В. Легостаева, Л. П. Боцман, М. П. Яковлева, О. О. Шаханова, Р. Р. Муслухов, Г. А. Толстиков. Исследование превращений перекисных продуктов озонлиза природных олефинов под действием азотсодержащих органических соединений в метаноле // *Химия природ. соедин*. 2009. N 45. С. 272.
58. Г. Ю. Ишмуратов, Ю. В. Легостаева, Л. Р. Гарифуллина, Л. П. Боцман, Р. Р. Муслухов, Г. А. Толстиков, Исследование превращений перекисных продуктов озонлиза олефинов при действии гидрохлоридов гидросиламина и семикарбазида в уксусной кислоте // *Журн. орг. химии*. 2014. N 50. С. 1095.
59. Э. Б. Миминошвили, Гидразидокомплексы металлов // *Журн. структ. химии*. 2009. N 50. С. 174.
60. О. А. Нуркенов, Ж. Б. Сатпаева, И. А. Щепеткин, С. Д. Фазылов, Т. М. Сейлханов, С. Б. Ахметова, Синтез новых гидразонов на основе гидразидов о- и п-гидроксибензойных кислот // *Журн. общ. химии*. 2017. N 87. С. 1295.
61. Г. В. Афанасьева, Т. И. Бычкова, В. Г. Штырлин, А. Р. Шакирова, Р. Р. Гарипов, Ю. И. Зявкина, А. В. Захаров, Комплексообразование и лигандный обмен в водных и водно-этанольных растворах меди (II) и никеля (II) с гидразидами некоторых ароматических кислот // *Журн. общ. химии*. 2006. N 76. С. 365.
62. Л. А. Шемчук, В. П. Черных, О. С. Крыськив, Синтез 2-*R*-3-гидрокси-[1,2,4]триазино-[6,1-*B*]хиназолин-4,10-дионов // *Журн. орг. химии*. 2006. N 42. С. 768.
63. И. В. Машевская, Р. Р. Махмудов, Л. В. Куслина, И. Г. Мокрушин, С. Н. Шуров, А. Н. Масливец, Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с гидразидами бензойных кислот // *Хим.-фарм. журн*. 2011. N 45. С. 12.

64. Г. Ю. Ишмуратов, Ю. В. Легостаева, Л. П. Боцман, Г. А. Толстиков, Превращение перекисных продуктов озонлиза олефинов // Журн. орг. химии. 2010. N 46. С. 1591.
65. J. Caturelli, M. F. Martini, L. Fabian, G. Y. Moltrasio, A. G. Moglioni, Synthesis and spectroscopic characterization of cyclobutyl hydantoins // J. Mol. Struct. 2018. N 1171. p. 495.
66. G. P. Sarmiento, P. D. Rouge, L. Fabian, D. Vega, R. M. Ortuno, G. Y. Moltrasio, A. G. Moglioni, Efficient synthesis of chiral Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines from α -pinene and verbenone / Tetrahedron: Asymmetry, 2011. N 22. p. 1924.
67. A. G. Moglioni, E. Garcia-Exposito, G. P. Aguado, T. Parella, V. Branchadell, G. Y. Moltrasio, R. M. Ortuno, Divergent Routes to Chiral Cyclobutane Synthons from (-)- α -Pinene and Their Use in the Stereoselective Synthesis of Dehydro Amino Acids // J. Org. Chem. 2000. N 65. p. 3934.
68. M. H. Bolli, C. Müller, B. Mathys, S. Abele, M. Birker, R. Bravo, D. Bur, P. Hess, Ch. Kohl, D. Lehmann, O. Nayler, M. Rey, S. Meyer, M. Scherz, G. Schmidt, B. Steiner, A. Treiber, J. Velker, Th. Weller, Novel S1P1 receptor agonists – Part 1: From pyrazoles to thiophenes // J. Med. Chem. 2013. N 56 (23). p. 9737.
69. K. Gajcy, J. Pekala, B. Frackowiak-Wojtasek, T. Librowski, S. Lochynski, Stereochemistry of terpene derivatives. Part 7: Novel rigidified amino acids from (+)-3-carene designed as chiral GABA analogues / Tetrahedron: Asymmetry, 2010. N 21. p. 2015.
70. J. L. Wolk, Z. Goldschmidt, Short stereoselective synthesis of (+)-cisplanococyl acetate, sex pheromone of the citrus mealybug Planococcus citri (Risso) // J. Synth. Org. Chem. 1986. N 4. p. 347.
71. Г. Ю. Ишмуратов, Ю. В. Легостаева, Л. Р. Гарифуллина, Л. П. Боцман, Р. Р. Муслухов, Н. М. Ишмуратова, Г. А. Толстиков, Исследование превращений перекисных продуктов озонлиза олефинов в тетрагидрофуране при взаимодействии с гидрохлоридами гидроксилamina и семикарбазида // Журн. орг. химии. 2014. Т. 50 (7). С. 948.

Сур / Светлана Наталья Витальевна