

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
кафедра хімії високомолекулярних сполук

Кваліфікаційна робота
Бідного Іллі Олександровича

**Синтез нових метакрилових мономерів на основі фенілтриазоловмісних
азометинів та фенілтриазол азосполук**

на здобуття освітнього ступеня « Бакалавр »
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:
к. х. н., ст.н.с. Віталій СМОКАЛ
к.х.н, доц. Наталія ЮХИМЕНКО

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

“ _____ ” _____ 2023 р.

Ірина САВЧЕНКО

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Бідний Ілля - Синтез нових метакрилових мономерів на основі фенілтриазоловмісних азометинів та фенілтриазол азосполук – кваліфікаційна робота на здобуття освітнього ступеня бакалавра за спеціальністю 102 «Хімія» (спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук») – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м.Київ, 2023.

Дипломна робота викладена на 60 сторінках, вона містить 26 схем, 1 таблицю та 175 літературних посилань. Дипломна робота присвячена синтезу нових метакрилових мономерів на основі фенілтриазоловмісних азометинів та фенілтриазол азосполук.

В роботі синтезовано нові мономери на основі на основі заміщених фенілтриазолів:

- ✓ (E)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)феніл)діазеніл)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилат
- ✓ (E)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)бензиліден)аміно)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилат
- ✓ (E)-4-(((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)іміно)метил)феніл метакрилат
- ✓ (E)-4-((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)діазеніл)феніл метакрилат

Будову проміжних сполук, мономерів підтверджено методом ^1H ЯМР-спектроскопії.

ABSTRACT

Bidny Ilya - Synthesis of new methacrylic monomers based on phenyltriazole-containing azomethines and phenyltriazole azo compounds - Bachelor's Degree Qualification Thesis in Chemistry (Specialization: High-Molecular Compounds Chemistry) - Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2023.

The thesis is laid out on 60 pages, 26 schemes, 1 table and 175 literary references.

The work synthesized 4 new monomers based on substituted phenyl triazoles:

- (E)-tertbutyl 5-(4-((4-(methacryloxy)phenyl)diazenyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate
- (E)-tertbutyl 5-(4-((4-(methacryloxy)benzylidene)amino)phenyl)-1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate
- (E)-4-(((4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl)imino)methyl)phenyl methacrylate
- (E)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl)diazenyl)phenyl methacrylate

The structure of intermediate compounds and monomers was confirmed by the method of ^1H NMR spectroscopy.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I.	6
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	6
1.1. Основи Шиффа: фізико-хімічні властивості	6
1.2. Синтез Імінів	6
1.2.1. Отримання N-арил або алкілзаміщених імінів	6
1.2.1.1. Взаємодія альдегідів і кетонів з амінами	6
1.2.1.2. Аеробний окислювальний синтез при отриманні основ Шиффа	7
1.2.1.3. Приєднання металоорганічних реагентів до ціанідів	8
1.2.1.4. Взаємодія фенолів і фенол-ефірів з нітрилами.....	9
1.2.1.5. Реакція амідів металів.....	9
1.2.1.6. Інші методики.....	10
1.2.2. Одержання N-металоімінів як стабільних синтетичних еквівалентів N-незаміщеної Основи Шиффа.....	11
1.2.2.1. Через реакцію гексакілдісіліламіду металів I групи (Li, Na, K) з альдегідом або ненолізованими кетонами	11
1.2.2.2. Отримання N-силілімінів шляхом індукованого основою елімінації віцинального замісника з N-силіламіна	12
1.2.2.3. Одержання N-олово-імінів реакцією карбонільних сполук із трис(триметилстанніл)аміном.....	13
1.3. Значення основ Шиффа в органічному синтезі, біопроцесах та фармацевтичній хімії	14
1.3.1. Основи Шиффа як попередники незліченних різноманітних органічних процесів для виробництва проміжних продуктів	14
1.3.2. Основи Шиффа як проміжні продукти біопроцесів.....	15
1.3.3. Застосування основ Шиффа у фармацевтичних дослідженнях	17
1.3.3.1. Антипаразитарні основи Шиффа.....	17
1.3.3.2. Саліциліденаміни як біоактивні сполуки.....	18
1.3.3.3. Інші антибактеріальні основи Шиффа	19
1.3.3.4. Протигрибкові основи Шиффа	20
1.3.3.5. Противірусні основи Шиффа	21
1.3.3.6. Гібридні структури.....	22
1.4. Основи Шиффа схожі на вихідний тріазол	22
1.5. Азосполуки	25

1.5.1. Азосполуки: фізико-хімічні властивості:	25
1.5.2. Діазотування	26
1.5.3. Використання реакції: Діазотування:	26
1.5.4. Синтез Азосполук.....	27
1.5.5. Значення Азосполук в органічному синтезі, біопроцесах та фармацевтичній хімії:.....	28
1.5.6. Фармакологічна та прогнозована активність природних азосполук.....	29
1.6. Азосполуки схожі на схожі на 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазол.....	29
1.7. Біологічна активність 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазолу.....	30
РОЗДІЛ II. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	33
2.1. Синтез основ Шиффа.....	33
2.1.1. Синтез (Е)-4-(((4-(1Н-1,2,4-тріазол -5-іл)феніл)іміно)метил)фенолу.....	33
2.2. Синтез діазосполук	33
2.2.1 Синтез (Е)-4-(((4-(1Н-1,2,4-тріазол -5-іл)феніл)діазеніл)фенолу.....	33
2.3. Захист NH-тріазола ацилюванням Woc_2O	34
2.3.1 Синтез (Е)-третбутил 5-(4-((4-гідроксибензиліден)аміно)феніл)-1Н-1,2,4-тріазол -1-карбоксилату.....	34
2.4. Синтез метакрилового мономеру	34
2.4.1. Синтез (Е)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)бензиліден)аміно)феніл)-1Н-1,2,4-тріазол-1-карбоксилату	34
РОЗДІЛ III. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	36
3.1. Синтез нових сполук.....	36
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	45

ВСТУП

Постійне розширення областей використання полімерних матеріалів, підвищення вимог до їх експлуатаційних характеристик, економічності та екологічної нешкідливості ставить завдання підвищення їх стійкості до дії зовнішніх факторів: високих температур, кисню, світла, озону, радіації та ін. Питання про термостабільність полімерів та шляхів її підвищення існують завжди, тому що виникають на кожній стадії існування полімерних матеріалів – при їх виробництві та зберіганні, при переробці у вироби та подальшому використанні. Розвиток виробництва стабілізаторів нерозривно пов'язаний з розвитком виробництва полімерів і має велике значення для науково-технічного прогресу та економічного потенціалу країни. Дослідження в області старіння та стабілізації полімерів, зокрема полістиролу, який використовується в різних галузях промисловості, є актуальним завданням і має практичне спрямування на пошук нових ефективних та економічних стабілізаторів.

РОЗДІЛ І.

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Основи Шиффа: фізико-хімічні властивості

Іміни, відомі як азометини або основи Шиффа, є сполуками, які представлені загальною формулою $R_3R_2C=NR_1$. Замісники R_2 і R_3 можуть бути алкілом, арилом, гетероарилом, воднем. Замісником у N-іміно ($C=N$) може бути алкіл, арил, гетероарил, водень або метал (зазвичай Si, Al, B, Sn).

Фізичні властивості та реакційна здатність імінів продовжують вивчатися більше ніж понад сто років. Фізико-хімічні властивості (IR, Raman, 1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР). Основні властивості Основ Шиффа включають їхню стійкість у водних розчинах, здатність до комплексування з металами та білками, а також можливість утворення кількох ізомерів залежно від структури вихідних сполук.

1.2. Синтез Імінів

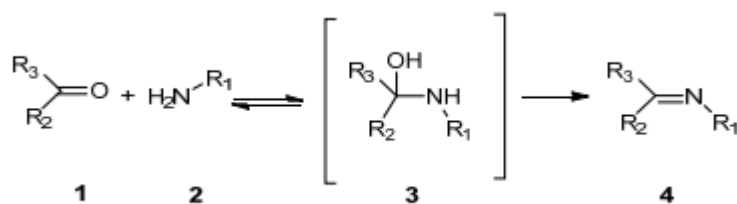
1.2.1. Отримання N-арил або алкілзаміщених імінів

1.2.1.1. Взаємодія альдегідів і кетонів з амінами

Існує різноманітні методи отримання імінів, одним з яких є оригінальна реакція, запропонована Шиффом. Цей метод полягає у взаємодії альдегіду або кетону з первинним аміном і відщепленні молекули води. Реакцію можна прискорити кислотним каталізом та здійснювати кип'ятінням суміші карбонільної сполуки та аміну у присутності дегідратуючих розчинників, таких як сульфат натрію або молекулярні сита. Також існують методи *in situ* з застосуванням дегідратуючих розчинників, наприклад, тетраметилортосилікату або триметилортоформіату. Для кислотного каталізу можуть використовуватись різні кислотні речовини, такі як мінеральні кислоти, такі як H_2SO_4 або HCl , органічні кислоти, такі як *p*-толуолсульфокислоти або піридиній *p*-толуолсульфонат, кислотні смоли, монтморилоніт або кислоти Льюїса, такі як

ZnCl₂, TiCl₄. Повідомлялося про SnCl₄, BF₃Et₂O, MgSO₄, Mg(ClO₄)₂ тощо. Ці методи дозволяють успішно отримувати іміни відповідної якості і чистоти.

Схема 1. Реакція Шиффа для отримання імінів.



Механізм:

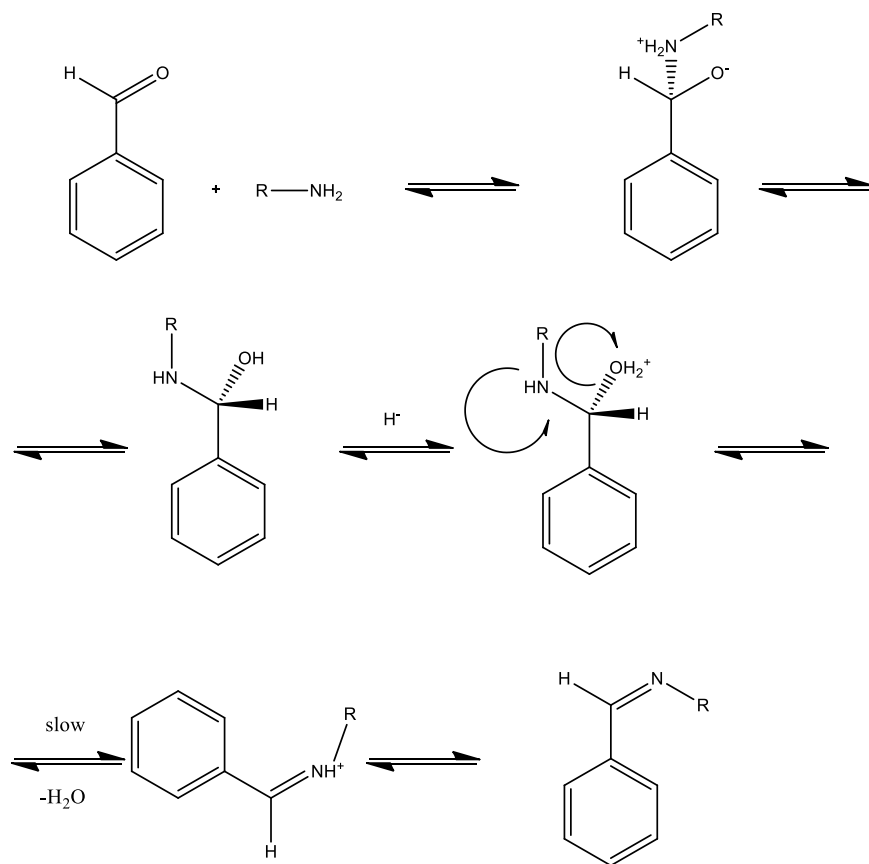
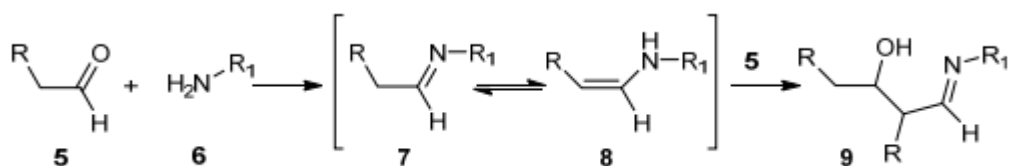


Схема 2. Альдолоподібна конденсація аліфатичних альдегідів.

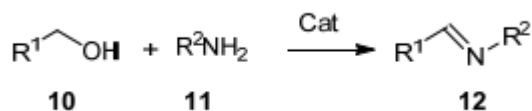


[3,5,11,16,17,18,19,20,21–27, 28,29-36]

1.2.1.2. Аеробний окислювальний синтез при отриманні основ Шиффа

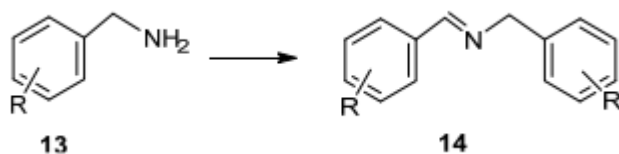
Оскільки альдегіди та кетони здебільшого отримують із відповідних спиртів за допомогою окисного процесу, нещодавно було розроблено пряме отримання імінів з амінів та спиртів за допомогою тандемних окисних процесів (схеми 3 та 4) [37–44].

Схема 3. Окислювальний синтез імінів зі спиртів і амінів.



Дотримуючись цього загального підходу, Huang і Largeron представили м'який та ефективний метод окислення амінів (схема 4) [39,45].

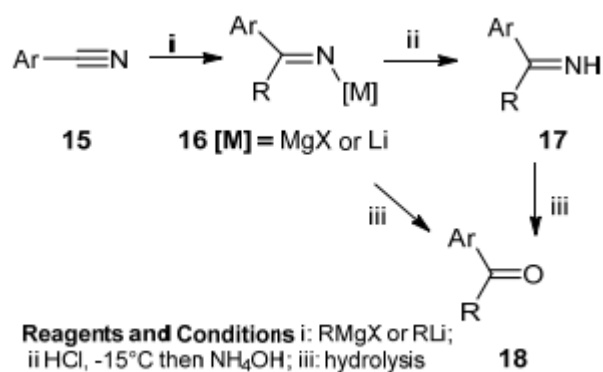
Схема 4. Окислювальний синтез імінів з амінів.



1.2.1.3. Приєднання металоорганічних реагентів до ціанідів

Додавання реагентів Грін'єра або літієорганічних реагентів до арилціанідів може призвести до незаміщених кетімінів, які, у свою чергу, можуть бути утворені до відповідних кетонів залежно від умов гідролізу, що використовуються для розкладання металоімінового проміжного продукту 16 (схема 5). Реакцію також поширили на аліфатичні ціаніди [46], що дає дуже високі виходи кетімінів за умови, що проміжний продукт Mg-імін обробляється безводним метанолом [47]. Також повідомлялося про використання гетероариллітієвих реагентів, що дають відповідні кетіміни [48].

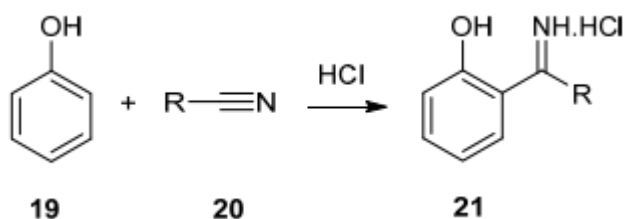
Схема 5. Приєднання до ціанідів металоорганічних реагентів.



1.2.1.4. Взаємодія фенолів і фенол-ефірів з нітрилами

Алкіл- і арилціаніди плавно реагують з фенолами та їх простими ефірами, утворюючи кетиміни з дуже хорошими виходами в присутності кислотного каталізатора (схема 6) [49–51]. Реакцію проводять шляхом змішування нітрилу та фенолу в ефірі та насичення розчину газоподібним HCl, тоді як для менш реакційноздатних фенолів необхідно використовувати ZnCl₂.

Схема 6. Синтез кетимінів з фенолів і нітрilів.



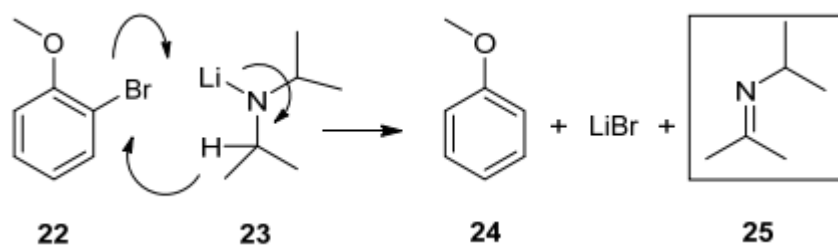
1.2.1.5. Реакція амідів металів

Кетимін утворюється реакціями приєднання лужних металів (або солей амідів кальцію) до ароматичних кетонів [Рівняння (1)]. Сфера застосування цієї реакції була значно розширена [52]:



Цікавою реакцією є окиснення металоамідів, що містять α-водень, 2-броманізолом [53] з утворенням імінів (схема 7).

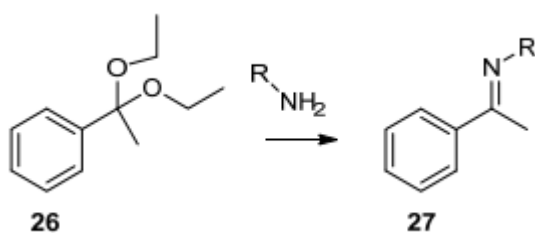
Схема 7. Окиснення амідів металів до імінів 2-броманізолом.



1.2.1.6. Інші методики

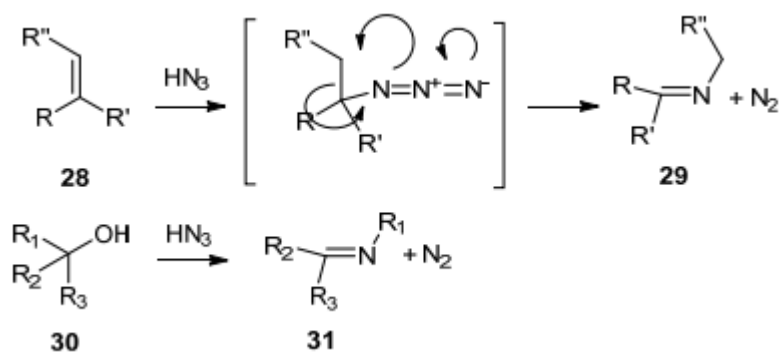
Кетимін можна отримати з високим виходом, використовуючи діетилкеталі арилкетону та арилами́ни, тоді як алкілами́ни дають лише низькі виходи (схема 8) [54]. Так само іміни можуть реагувати з амінами з вищою температурою кипіння, утворюючи продукти обміну. Останній можна дистилювати, приводячи до рівноваги до утворення бажаного продукту [55].

Схема 8. Синтез кетимінів із кеталів.



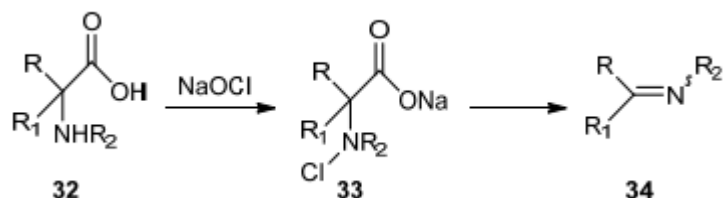
Олефіни і третинні спирти можуть бути перетворені в кетиміни [56] реакцією азотоводневої кислоти в сірчану кислоту (схема 9).

Схема 9. Реакція олефінів і третинних спиртів із азотоводневою кислотою.



Іміни також можуть утворюватися при взаємодії амінокислот з гіпохлоритом натрію (схема 10). Першою стадією цієї реакції є утворення проміжного продукту хлораміну, що призводить до елімінації іміну вуглекислого газу та хлориду натрію [57].

Схема 10. Перетворення α -амінокислот на іміни



1.2.2. Одержання N-металоімінів як стабільних синтетичних еквівалентів N-незаміщеної Основи Шиффа

N-металоіміни - це вид металоорганічних сполук, пов'язаних з основами Шиффа. За останні десятиліття вони стали популярними в синтезі, оскільки є стабільними аналогами відповідних основ Шиффа. Дослідження азадієну вже проведені групами Барлуенги, Госеза та Панунзіо. Зазвичай ці мономерні сполуки є досить стабільними в безводних умовах. Ці сполуки можна вважати захищеною та стабілізованою формою відповідних імінів аміаку, які легко тримеризуються до триазинів через легку гідролізацію зв'язку метал-азот. Навіть якщо деякі металоіміни можна виділити дистиляцією при низькому тиску, для синтетичних цілей зручніше готувати їх на місці безпосередньо перед використанням, оскільки можна визначити їх структуру за допомогою комбінованого використання ІЧ, ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР та мас-спектроскопічних методів.

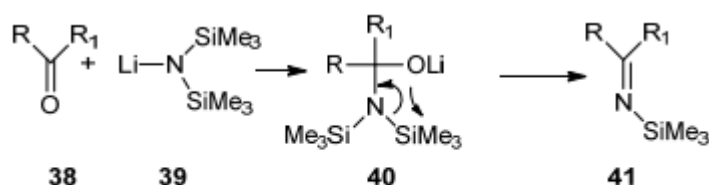
[11,59-69]

1.2.2.1. Через реакцію гексалкілдісіліламіду металів I групи (Li, Na, K) з альдегідом або ненолізованими кетонами

Серед різних металоімінів N-триалкілдісіліміни слід вважати найпопулярнішими та найбільш використовуваними проміжними продуктами при отриманні азотовмісних органічних сполук, з особливим наголосом на потенційно біоактивних [67,86]. Силіміни були вперше отримані Роховом

[84], починаючи з ароматичних альдегідів і неенолізованих кетонів шляхом обробки карбонільних сполук одним еквівалентом гексаметилдисилиламідю літію в тетрагідрофурані [86]. Реакція протікає за послідовністю приєднання-елімінації, ймовірно, за участю чотирьох центрів циклічного перехідного стану (схема 11).

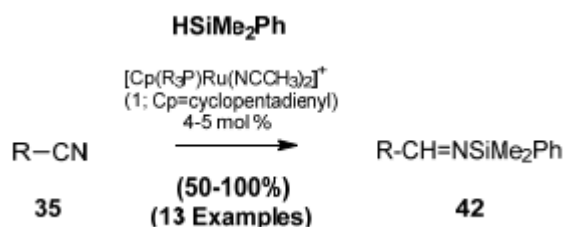
Схема 11. Одержання N-силілімінів реакцією гексалкілдісіліламідю літію.



R= Alkyl or Aryl; R₁= H, Alkyl or Aryl

Кетони, що містять атом водню в α -положенні карбонільної групи, не можуть утворювати силіліміни, оскільки в цьому випадку сильноосновний металоорганічний реагент атакує α -водень, утворюючи відповідний енолят літію. Передбачається, що альдегіди, які можна енолізувати, поводитимуться так само [85]. Незважаючи на це, отримання таких силілімінів легше, ніж можна було очікувати [87]. За останні кілька років було описано кілька конкурентних методів одержання N-алкілсилілімінів, окрім наведених вище. Нещодавно Ніконов і його співробітники [88] повідомили про гарне отримання N-силілальдімінів 42 за допомогою хемоселективного гідросилілювання нітрилів 35, яке каталізується комплексом рутенію (схема 12).

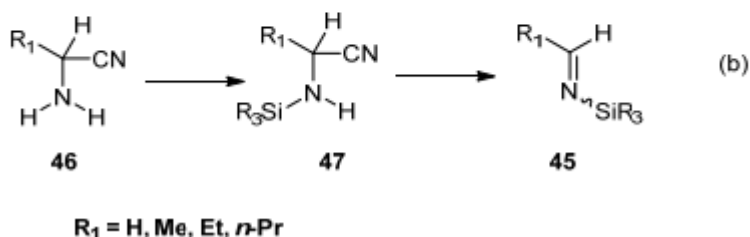
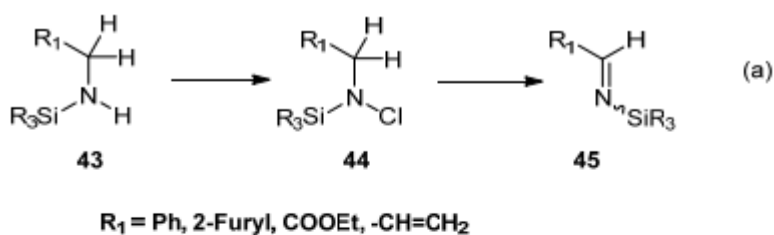
Схема 12. N-алкілсиліліміни гідросилілюванням нітрилу.



1.2.2.2. Отримання N-силілімінів шляхом індукованого основою елімінації віцінального замісника з N-силіламіна

За аналогією з класичним одержанням основ Шиффа, силіліміни 45 можна одержати видаленням сусідніх замісників, як показано на (схемі 13).

Схема 13. Утворення силілімінів шляхом елімінації віцинальних груп. (а) з N-хлорсиліламінів; (б) з α -ціаносиліламінів.



[89-90]

1.2.2.3. Одержання N-олово-імінів реакцією карбонільних сполук із трис(триметилстанніл)аміном

Цей метод дозволяє отримати іміни олова з енолізованих і неенолізованих альдегідів і кетонів з хорошим виходом і в дуже м'яких умовах (схема 14) [91]. Реакція включає реакцію приєднання-усунення типу, описаного для процедури Рохова. Металоорганічним агентом у цьому випадку є трис(триметилстанніл)аміни, які можна легко отримати з хлориду триметилолова та амідю літію. Оскільки трис(триметилстанніл)амін не проявляє сильних основних властивостей, α -депротонування повністю пригнічується, що дозволяє легко отримувати оловоіміни навіть у випадку енолізованих кетонів і альдегідів. Цікавою особливістю тетин-імінів є можливість вступати в реакції трансметалізації з триалкілсилілхлоридами (наприклад, хлор-трет-бутилдиметилсиланом) з утворенням відповідного N-силіліміну та трис(триметилолово)онійхлориду, який спонтанно випадає в осад із розчину. Видалення цього осаду шляхом фільтрації дозволяє приготувати майже чистий розчин силілімінів [91].

Схема 14. Синтез N-оловоімінів.



R= Alkyl or Aryl; R₁= H, Alkyl or Aryl

[91]

1.3. Значення основ Шиффа в органічному синтезі, біопроцесах та фармацевтичній хімії

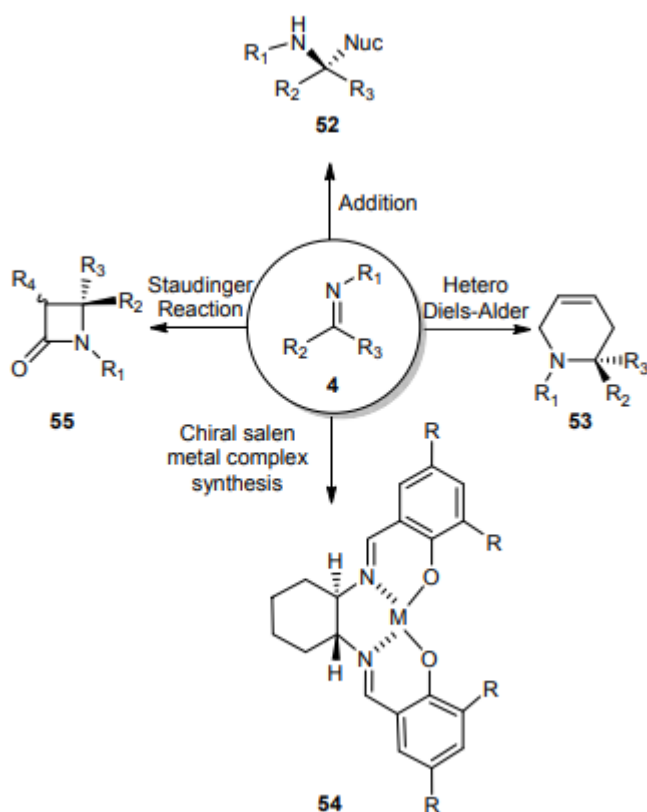
1.3.1. Основи Шиффа як попередники незліченних різноманітних органічних процесів для виробництва проміжних продуктів

Будучи універсальним попередником для органічного синтезу, ми можемо ідентифікувати, занадто спрощено, чотири різні типи реакцій, у яких основи Шиффа знайшли надзвичайно важливе застосування: (а) додавання металоорганічних реагентів або гідридів до зв'язку C=N для отримання сполук структури 52; (b) гетерореакція Дільса-Альдера з утворенням шестичленних азотомісних гетероциклічних сполук загальної формули 53; (c) скелети для нарощування каркасів, як дуже відомий каркас salen, який буде використовуватися як «привілейований ліганд» [92] для утворення відповідних хіральных комплексів salenmetal 54; (d) Реакція Штаудінгера з кетеном для утворення біологічно важливого β-лактамного кільця 55 (Діаграма 1). У пункті (c) необхідно підкреслити, що ми повідомляємо лише про застосування хіральных саленових комплексів [92–96]. Для різних комплексних каталізаторів, таких як салофен [97,98], або для використання основ Шиффа, відмінних від саленового хребта. [92,99–105]

Ті самі критерії були використані для всіх застосувань, наведених у діаграмі 1. Відповідно ми згрупували посилання, наведені в: (а) Відновлення зв'язку C=N, зосереджене на асиметричному утворенні вуглець-вуглець зв'язок

[60,106–109]; б) гетерореакції Дільса-Альдера з утворенням гетероциклічних сполук [110–116]; (с) Використання хіральних комплексів саленового металу в асиметричному синтезі [92–96,117,118]; (d) Реакції Штаудінгера для отримання β -лактамів [4,119–122]. У наступних абзацах ми підкреслимо важливість імінів, вперше відкритих Уго Шиффом, надаючи читачеві відповідну інформацію, що підкреслює важливість основ Шиффа та їх застосування у широкому спектрі галузей органічної та фармацевтичної хімії. [60,92-122]

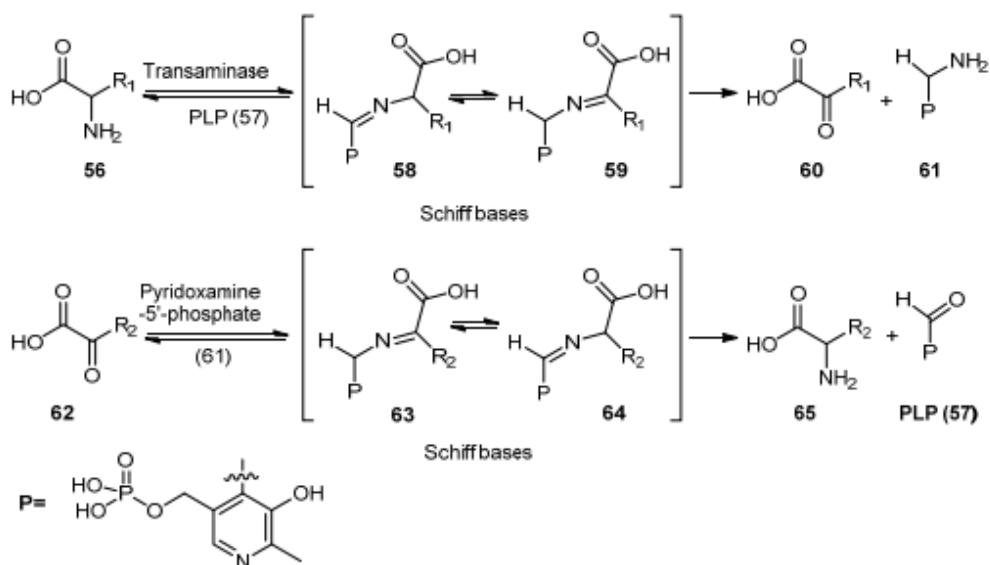
Діаграма 1. Застосування основ Шиффа в органічному синтезі.



1.3.2. Основи Шиффа як проміжні продукти біопроектів

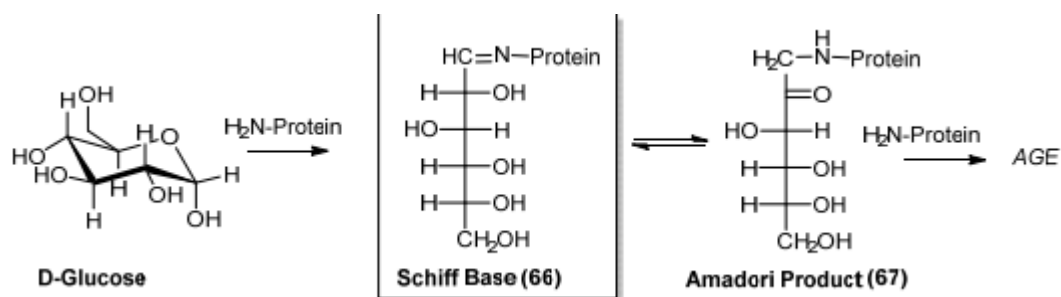
Важливість основ Шиффа, як проміжних продуктів у біопроектів дуже добре встановлена: досить згадати один із самих основних процесів життя: реакцію трансамінування (схема 15) [123].

Схема 15. Реакція трансамінування через основи Шиффа від амінокислоти до кетокислоти і навпаки.



Інші важливі біопроцеси, які останнім часом привертають увагу хіміків і біологів, пов'язані з глікацією альбуміну, що призводить до утворення важливих біомаркерів, які є прогностичними ознаками діабету II типу [124], або з реакцією між цукрами та біологічно значущими речовинами. аміни з утворенням основ Шиффа. Ці проміжні основи Шиффа 66, у свою чергу, еволюціонують до кінцевих продуктів прогресивної глікації (AGE) через сполуки Амадори (схема 16).

Схема 16. Глікація білка глюкозою.



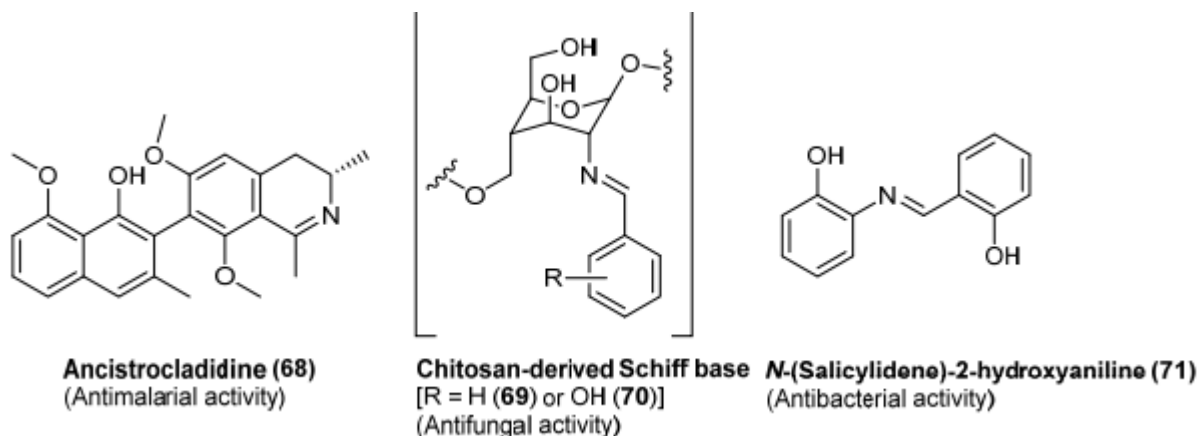
AGE беруть участь у багатьох патологічних станах, таких як серцево-судинні захворювання [125], хвороба Альцгеймера [126] тощо. Незважаючи на те, що ці сполуки є дуже важливими, глибоке обговорення запровадить читача в конкретну наукову область, яка виходить за рамки цього огляду. У наступних

абзацах буде зосереджено увагу на важливості відкриття Шиффа та наведено деякі приклади з'єднань, що представляють бази Шиффа як фармацевтичні гарнізони.

1.3.3. Застосування основ Шиффа у фармацевтичних дослідженнях

Є численні публікації, що висвітлюють використання основ Шиффа в терапевтичних або біологічних цілях як потенційних кандидатів на ліки або діагностичних зондів і аналітичних інструментів. Активність основ Шиффа як протипухлинних сполук [127,128], включаючи радіоактивні нуклідні комплекси, антибактеріальних [129–135], протигрибкових [25,136,137], протівірусних засобів [138], була широко вивчена. Крім того, основи Шиффа присутні в різних природних, напів-синтетичних та синтетичних сполук (декілька прикладів див. рис. 1), і було продемонстровано, що вони важливі для їхньої біологічної активності [139,140].

Рисунок 1. Деякі приклади біологічно активних основ Шиффа.



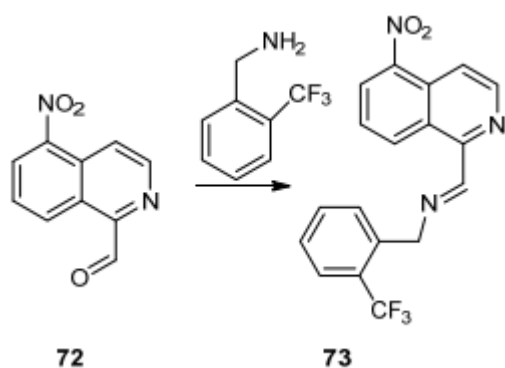
[25,127-140]

1.3.3.1. Антипаразитарні основи Шиффа

Малярія є важким захворюванням людей та інших тварин. Викликається найпростішими з роду Plasmodium. Воно ініціюється укусом інфікованої самки комара Anopheles, яка вводить плазмодій через слину в кровоносну систему. У крові протисти подорожують до печінки, де дозрівають і розмножуються. Типовими симптомами малярії є лихоманка та головний біль, які у важких випадках можуть прогресувати до коми та, зрештою, до смерті. Було показано, що іміногрупа основ Шиффа відіграє важливу роль у забезпе-

ченні протималярійної активності. Наприклад, анцистрокладидин (68, рис. 4), як вторинний метаболіт, що виробляється рослинами, що належать до сімейств *Ancistrocladaceae* і *Dioncophyllaceae*, має у своїй структурі імінну групу. Сполука виявила потужну активність проти *P. falciparum* K1. Деякі нові похідні альдиміну та гідразону ізохіноліну, отримані шляхом взаємодії 1-форміл-5-нітроізохіноліну з амінами (схема 18), показали активність проти стійкого до ахлорохіну штаму *Plasmodium falciparum* (ACC Niger). Зокрема, відповідна основа Шиффа формил-5-нітроізохіноліну (E)-N-((5-нітроізохінолін-1-іл)-метиле)-1-(2-(трифторметил)-феніл)метанаміну (73, схема 17) показала IC₅₀ 0,7 мкг/мл проти *P. фальціпарій* [137].

Схема 17. Синтез деяких 5-нітроізохінолінів основами Шиффа.



1.3.3.2. Саліциліденаміни як біоактивні сполуки

Біологічна активність похідних саліциліденбензиламіну була широко вивчена [121–123]. Комплекси основ Шиффа, отримані з 4-гідроксисаліцилальдегіду та амінів, мають сильну протиракову дію, наприклад, проти асцитної карциноми Ерліха (ЕАС) [141]. N-(саліциліден)-2-гідроксіанілін, у свою чергу, виявив активність проти *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv [136]. Антибактеріальну активність ряду основ 5-хлорсаліцилальдегіду Шиффа (скаффолди 74 і 75, рис. 2) вивчали проти кількох штамів, включаючи *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* [142]. Комплекси Cu(II) і Cd(II) 76 (рис. 3) більш високофункціоналізованих саліциліденбензиламінів виявляють вищу активність по відношенню до вільних молекул [143].

Рисунок 2. Основи 5-хлорсаліцилальдегіду Шиффа.

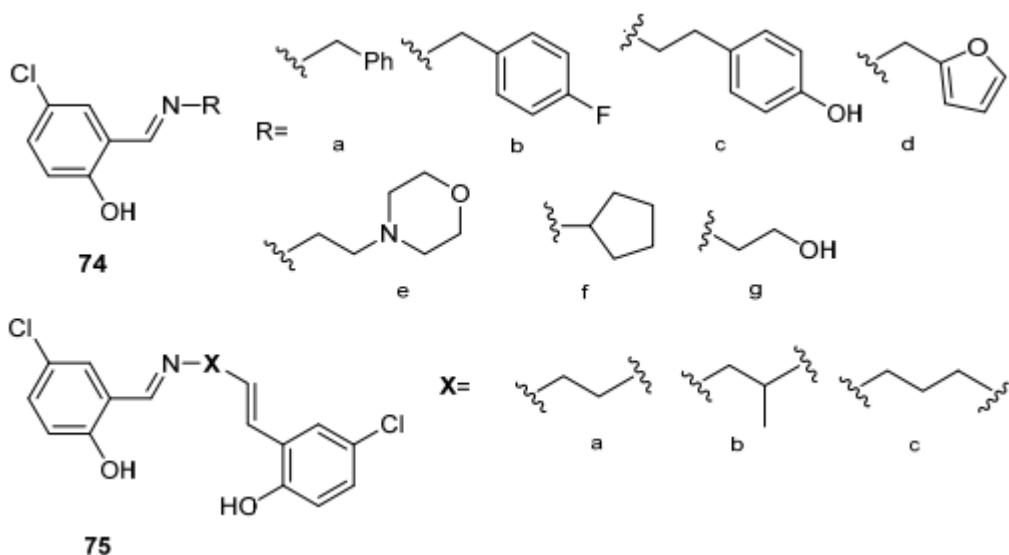
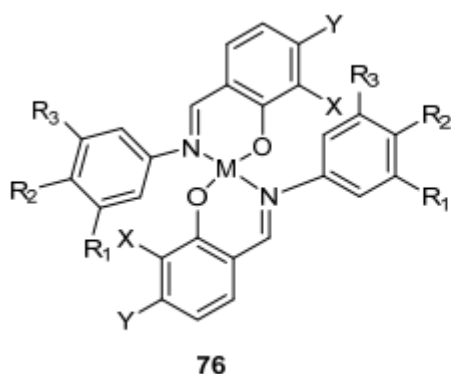


Рисунок 3. Комплекси саліциліденбензиламінів Cu(II) та Cd(II).



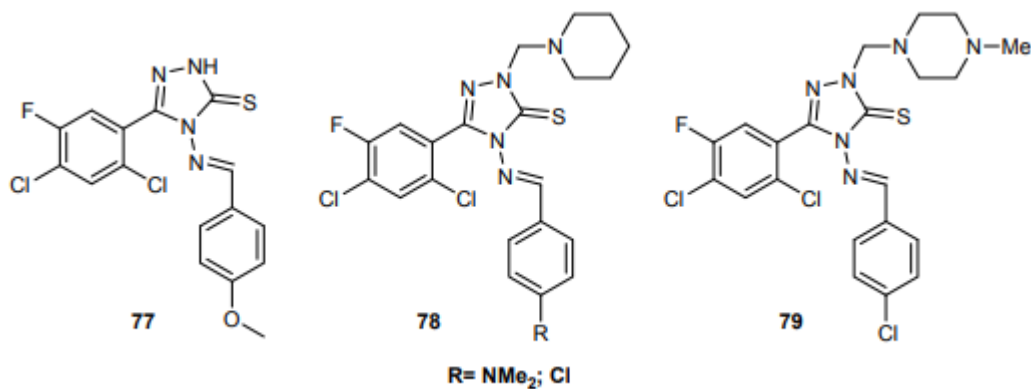
	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃
a	OH	OH	H	Br	H
b	OH	OH	tBu	OH	tBu
c	OH	H	H	Me	H
d	OH	H	H	Br	H
e	H	OH	tBu	OH	tBu

M= Cu, Cd

1.3.3.3. Інші антибактеріальні основи Шиффа

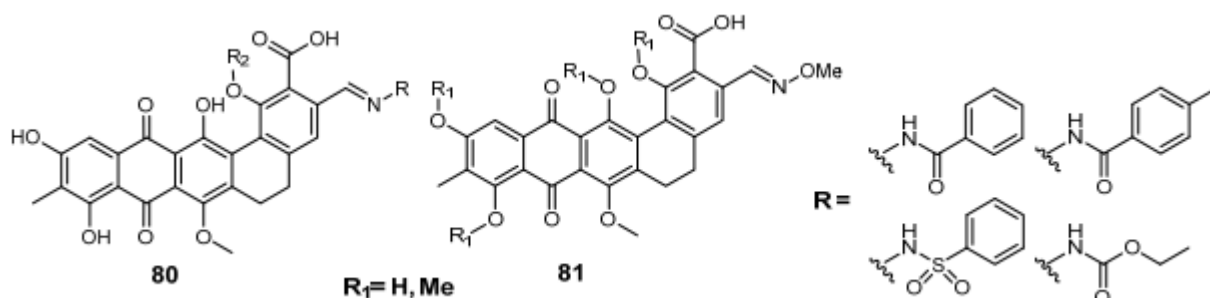
Основи Шиффа, що характеризуються 2,4-дихлор-5-фторфенільним фрагментом (рис. 4), повністю пригнічують ріст *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella pneumoniae* із значеннями МІК у діапазоні від 6,3 до 12,5 мкг/мл, які порівняно з ципрофлоксацином [134].

Рисунок 4. Хімічна структура 2,4-дихлор-5-фторфенілових основ Шиффа.



Вторинні метаболіти рослини *Actinomadura rubra*, мадурагідроксилактони, були перетворені у відповідні основи Шиффа 80 (рис. 8) [144]. Сполуки, отримані з мадурагідроксилактону, інгібували *in vitro* *B. subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Sarcina lutea* та *S. aureus*, даючи значення МІС, що варіюються від 0,2 до 3,1 мкг/мл [145].

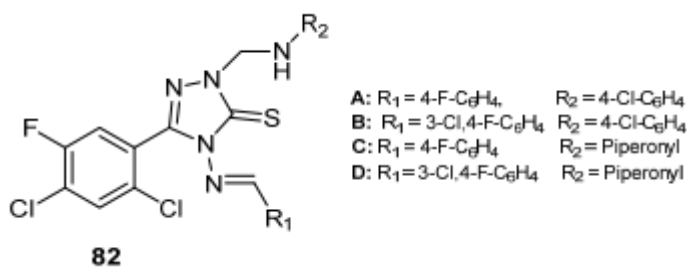
Рисунок 5. Мадурагідроксилактони Шиффа.



1.3.3.4. Протигрибкові основи Шиффа

Основи Шиффа хітозану 69 і 70 (див. рис. 4) показали протигрибкову активність проти *Botrytis cinerea* і *Colletotrichum lagenarium* [140]. Похідні іміну, що містять 2,4-дихлор-5-фторфенілову частину (див. Рисунок 4) і основи Шиффа 82, представлені на Рисунок 6, інгібували ріст клінічних ізолятів грибків, таких як *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium marneffeii*, *Trichophyton mentagrophytes*. Сполуки продемонстрували значення МІК у діапазоні 6,3–12,5 мкг/мл, що можна порівняти з показниками флуконазолу [134]. Похідні ізатину основи Шиффа 83–86 (рис. 7) показали цікаву активність проти *Microsporum audouinii* (діапазон МІК 2,4–9,7 мкг/мл) і (діапазон МІК 1,2–9,7 мкг/мл) [43].

Рисунок 6. Протигрибкові основи Шиффа, отримані з каркасу 2,4-дихлор-5-фторфенілу.



Сполуки, про які повідомляється, пригнічують також *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* і *Histoplasma capsulatum* (МІК діапазон 10–79 мкг/мл [146]).

1.3.3.5. Протівірусні основи Шиффа

Основи Шиффа модифікованих 3-гідроксигуанідинів [147,148] були отримані та протестовані проти вірусу гепатиту миші (MHV), зокрема, сполука 87 (рис. 8) інгібувала реплікацію вірусу на 50% при застосуванні в концентрації 3,2 мкМ

Рисунок 7. Основи Шиффа, отримані ізатину.

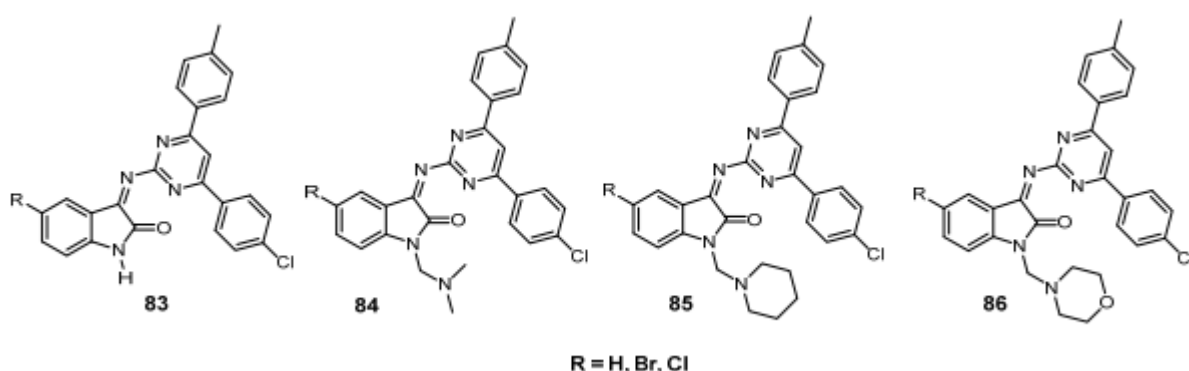
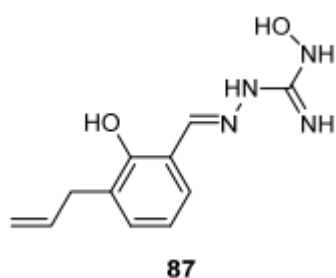
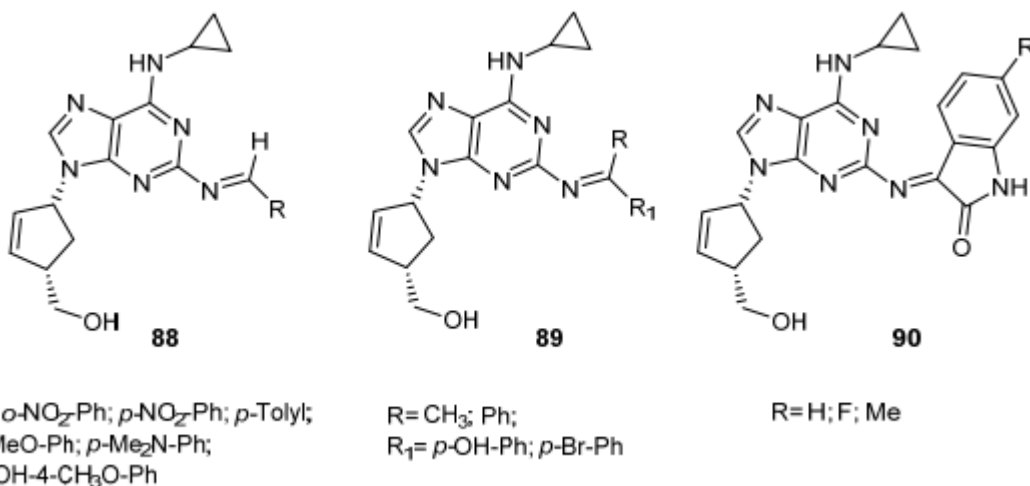


Рисунок 8. Модифікована 3-гідроксигуанідінова протівірусна основа Шиффа.



Подібним чином було підготовлено набір імінових похідних абакавіру [148] і перевірено на їх протівірусну активність. Сполуки 88–90 на малюнку 12 були високоефективними проти вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1). Молекули, які, як повідомляється, є проліками абакавіру, продемонстрували 50% захист лейкозних клітин людини (СЕМ) при мікромолярній і навіть наномолярній концентрації (сполука 87, $EC_{50} = 50$ нМ).

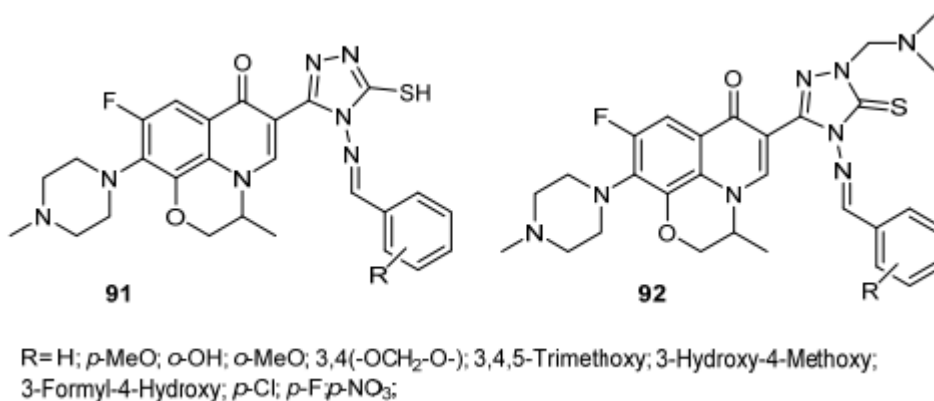
Рисунок 9. Основи Шиффа абакавіру.



1.3.3.6. Гібридні структури

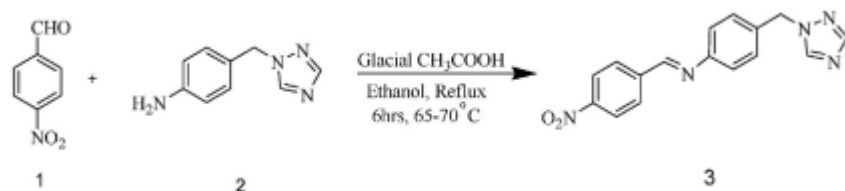
Використання гібридних структур для досягнення нових фармакологічних активностей широко використовується в медичній хімії. У спробі отримати нові протипухлинні сполуки, основи Шиффа та Манніху фторхінолонів були отримані та протестовані на клітинній лінії [149] (рис. 10). Зокрема, сполуки 92, зображені на малюнку 13, показали потужну активність проти пухлинних клітин L₁₂₁₀, HL₆₀ і CHO в аналізі МТТ.

Рисунок 10. Хімічна структура гібридних основ фторхінолонів-Шиффа.



1.4. Основи Шиффа схожі на вихідний тріазол

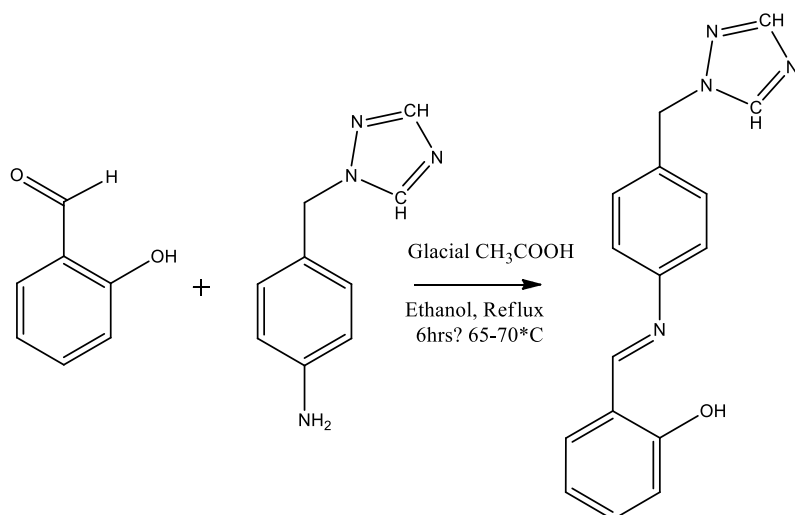
Схема 18. Синтез (4-нітро-бензиліден)-(4-[1, 2, 4]триазол-1-ілметил-феніл)-аміну.



Стаття описує дослідження схожої основи Шиффа, тема дослідження «Оцінка дипольних моментів основного та збудженого станів нової похідної основи Шиффа, що містить ядро 1, 2, 4-триазолу, сольватохромним методом»

Результат дослідження показав, що може служити перспективним кандидатом для люмінесцентних матеріалів, флуоресцентних зондів і нелінійних оптичних матеріалів.[170]

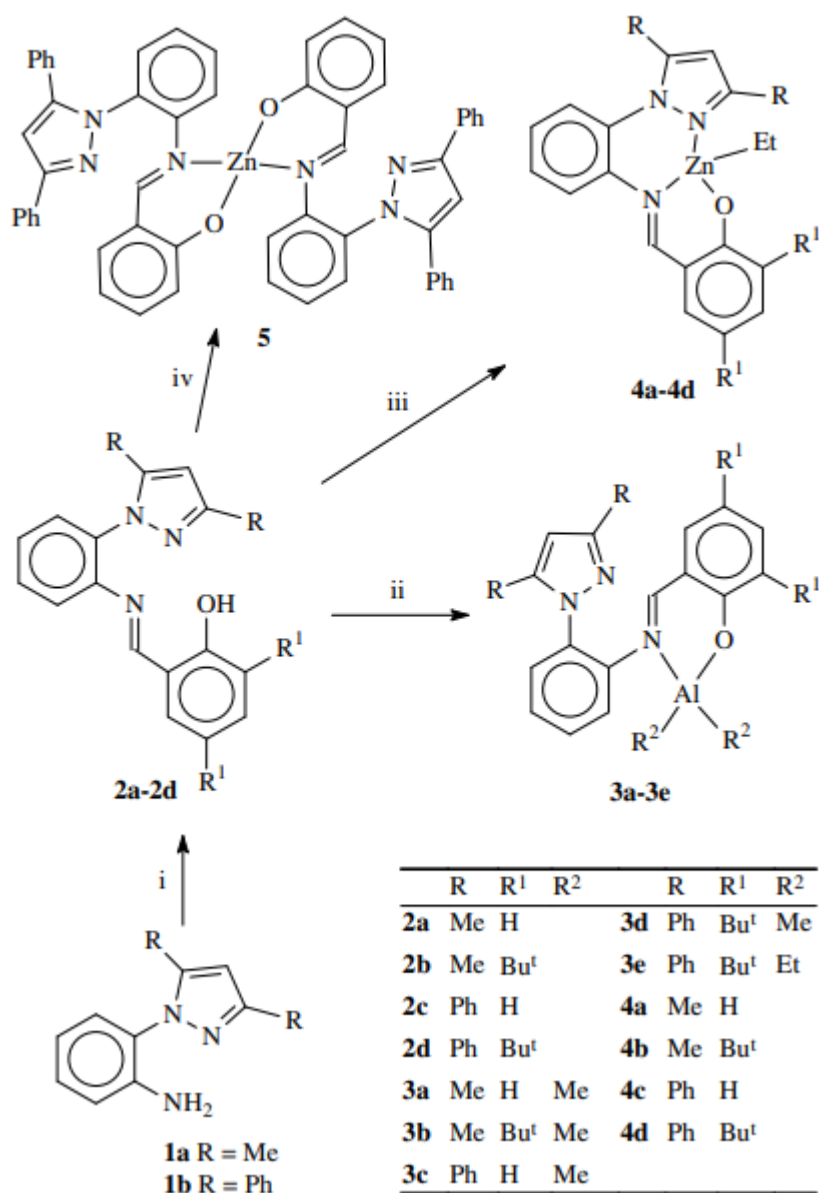
Схема19. Синтез 2-[2-(4-[1, 2, 4] триазол-1-ілметил-феніл)-імінометил-фенолу)



Стаття описує дослідження схожої основи Шиффа, тема дослідження «Синтез, характеристика та фотофізичні дослідження нової основи Шиффа, що містить 1, 2, 4-триазоловий каркас»

Результат дослідження показав, що основа Шиффа може служити перспективним кандидатом для люмінесцентних матеріалів, флуоресцентних зондів і нелінійних оптичних матеріалів. [171]

Схема 19. Схема 1. Синтез лігандів і комплексів алюмінію і цинку.



Публікація описує дослідження схожої основи Шиффа, Тема дослідження «Комплекси алюмінію та цинку на основі функціоналізованих фенолятних лігандів: Синтез, характеристика та каталіз у полімеризації з розкриттям кільця ϵ -капролактону та рац-лактиду»

Досліджено каталітичну активність комплексів 3–5 щодо полімеризації з розкриттям кільця ϵ -капролактону. Комплекси цинку (4a–4d) виявляли вищу каталітичну активність, ніж комплекси алюмінію (3a–3e). Дифенолятоцинковий комплекс 5 показав нижчу каталітичну активність, ніж етилцинкові комплекси 4a–4d. Комплекс алюмінію (3b) неактивний для ініціювання ROP рац-

лактиду, тоді як комплекс цинку (4d) є активним ініціатором ROP рац-лактиду, утворюючи атактичний полілактид. [172]

1.5. Азосполуки

В органічній хімії азосполучення — це органічна реакція між йоном діазонію ($R-N\equiv N^+$) та іншою ароматичною сполукою, у результаті якої утворюється азосполука ($R-N=N-R'$). У реакції електрофільного ароматичного заміщення катіон арилдіазонію є електрофілом, а активований арен є нуклеофілом. У більшості випадків, включаючи наведені нижче приклади, сполука діазонію також є ароматичною.

1.5.1. Азосполуки: фізико-хімічні властивості:

Азосполуки є класом органічних сполук, які містять функціональну групу азо ($N=N$). Фізико-хімічні властивості азосполук визначаються їх молекулярною структурою та присутністю функціональної групи азо. Основні фізико-хімічні властивості азосполук включають:

1. Розчинність: азосполуки розчинні у органічних розчинниках, таких як етанол, етер, хлороформ та інші. Розчинність може залежати від довжини та розгалуженості вуглеводневого залишку, а також від наявності додаткових функціональних груп.
2. Колір: азосполуки мають яскраві кольори. Колір зазвичай залежить від структури азосполуки і може бути змінений за допомогою зміни реакційного середовища або взаємодії з іншими речовинами.
3. Фоточутливість: Деякі азосполуки виявляють фоточутливість і можуть зазнавати фотохімічних перетворень під впливом світла. Це може включати фотодеградацію, фотополімеризацію та інші фотохімічні процеси.
4. Термічна стабільність: Азосполуки можуть бути термічно стійкими або піддаються розкладу при підвищених температурах. Термічна стабільність залежить від конкретної структури азосполуки та її реакційної здатності

5. Реакційна здатність: Азосполуки можуть проявляти різні хімічні реакції, зокрема азокуплювання, азоредукцію, азоокиснення та інші.
6. Реакція з киснем: Деякі азосполуки можуть піддаватися окисненню при взаємодії з киснем, особливо в присутності каталізаторів або в умовах високої температури.
7. Фотостабільність: Деякі азосполуки можуть бути фотостабільними і зберігати свою молекулярну структуру та колір під дією світла протягом тривалого часу.
8. Вплив рН: Азосполуки можуть мати різну стійкість при різних значеннях рН. Деякі з них можуть піддаватися гідролізу або змінювати своє забарвлення при зміні кислотності середовища.
9. Супряження: Деякі азосполуки можуть демонструвати здатність змінювати свою молекулярну конформацію під дією зовнішніх стимулів, таких як світло, температура або рН. Це явище відоме як супряження і використовується у різних додатках, таких як молекулярні перемикачі та лікарственні препарати.

1.5.2. Діазотування

Процес перетворення первинних ароматичних амінів на їх діазонієву сіль називається діазотуванням. Солі діазонію є важливими синтетичними проміжними продуктами, які можуть піддаватися реакціям сполучення з утворенням азобарвників і реакціям електрофільного заміщення для введення функціональних груп.

1.5.3. Використання реакції: Діазотування:

Ароматичні азосполуки, як правило, мають яскраве забарвлення через розширені спряжені системи. Багато з них використовуються як барвники (див. азобарвник). Важливі азобарвники включають метиловий червоний і пігмент червоний 170. Азодрук також використовує цю реакцію.

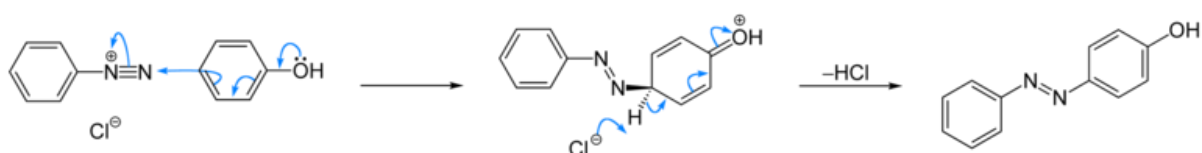
Азосполучення також використовується для виробництва пронтозилу та інших сульфаніламідних препаратів.

Азосполучення є широко використовуваною реакцією в органічній хімії, особливо в синтезі барвників та фарб. Утворені азосполуки мають різні властивості та застосовуються в багатьох галузях, включаючи фармацевтику, полімерну промисловість та матеріалознавство.

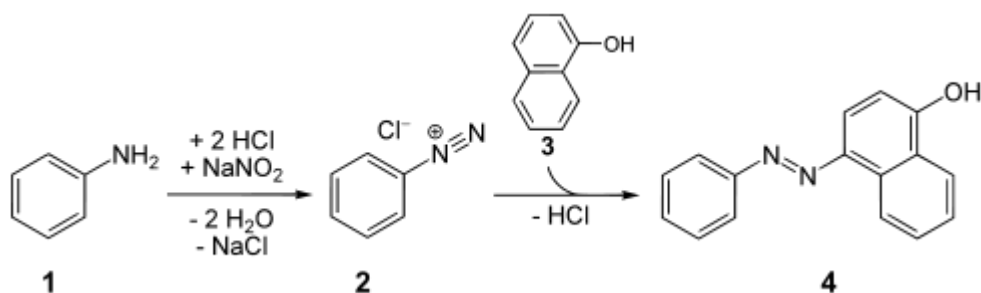
1.5.4. Синтез Азосполук

Приклади реакцій азо-С-сполучення:

Було описано багато процедур. Фенол реагує з бензолдіазонію хлоридом, утворюючи Solvent Yellow 7 (4-Phenyldiazenylphenol), жовто-помаранчеву азосполуку. Реакція каталізується основами.



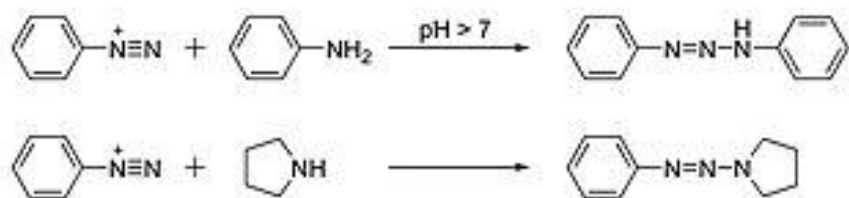
Споріднений барвник, який називається аніліновим жовтим, виробляється в результаті реакції аніліну та солі діазонію. Популярними акцепторами є нафтоли. Одним із прикладів є синтез барвника «органоловий коричневий» з аніліну та 1-нафтолу:



Подібним чином β -нафтол з'єднується з електрофілом фенілдіазонію з утворенням інтенсивного оранжево-червоного барвника.

Приклади реакцій азо-N-сполучення:

У лужному середовищі сіль діазонію може реагувати з більшістю первинних і вторинних амінів, які існують у вигляді вільної основи, утворюючи триазен. Ця хімічна реакція називається азо-N-сполученням або синтезом азоамінів.



[150-157]

1.5.5.Значення Азосполук в органічному синтезі, біопроцесах та фармацевтичній хімії:

Азобарвники, присутні в текстильних стоках, і є основною проблемою через їх токсичну природу. Доведено, що азобарвники з нітрогрупою є мутагенними за своєю природою[158], і після розпаду вони утворюють токсичні продукти, такі як 1,4-фенілендіамін, о-толідін тощо[159].

Також повідомляється, що сульфовані азобарвники мали менший або не мали мутагенного ефекту порівняно з нессульфованими азобарвниками (Jungetal., 1992). Було встановлено, що унікальний ароматичний амін, 3-метокси-4-аміноазобензол, є сильним гепатоканцерогеном у щурів і сильним мутагеном у бактерій[160].

Комерційний текстильний азобарвник AcidViolet 7 має здатність індукувати перекисне окислення ліпідів, хромосомні аберації та інгібувати фермент ацетилхолінестеразу. Токсичність барвника AcidViolet 7 зростає під час процесу біодеградації *Pseudomonasputida* через його відповідні метаболіти 4-аміноацетанлід і 5-ацетамідо-2-аміно-1-гідрокси-3,6-нафталіндисульфову кислоту[161].

Подібним чином метиловий червоний також є мутагенним барвником, а його мікробний продукт розпаду N, N-диметилфенілендіамін (DMPD) є токсичним і мутагенним ароматичним аміном[162], який залишається незмінним у культурі[163-164].

Цубой та ін. випробували азобарвник DisperseBlue 291 і виявили, що він має генотоксичну, мутагенну, цитотоксичну дію, а також призводить до утворення мікроядер і фрагментації ДНК в клітинах гепатоми людини[165].

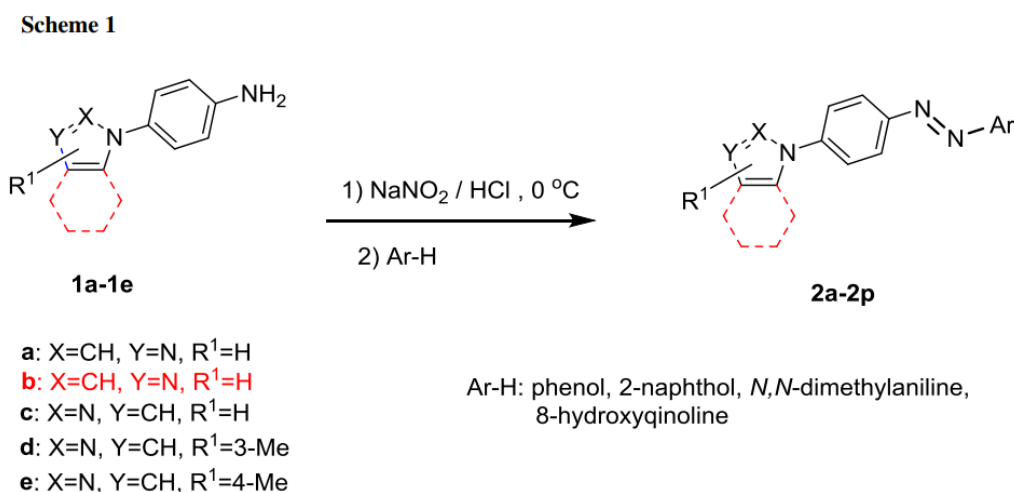
Sunset Yellow, Carmoisine, Quinoline Yellow, Allura Red, Tartrazine і Ponceau 4R є азосполуками, які, як доведено, шкідливі для дітей, якщо їх використовують як добавки до їжі та напоїв [166]. Також згадуються деякі барвники, які індукують рак сечового міхура у людей та саркоми селезінки, гепатокарциноми та ядерні аномалії у експериментальних тварин [167]. Метаніл жовтий, азобарвник, був доведений як гепатотоксичний у щурів-альбіносів. [168-169] Метаболічний розподіл Metanil Yellow і Orange II також вивчався з використанням щурів і морських свинок як модельних систем. [158-169]

1.5.6. Фармакологічна та прогнозована активність природних азосполук

Стаття описує дослідження природних азосполук, виділених із грибів, рослин, бактерій і безхребетних. Більше 120 біологічно активних діазенвмісних алкалоїдів демонструють підтверджену фармакологічну дію, включаючи протипухлинну, протимікробну та антибактеріальну дію. Розглянуто будову, походження та біологічну активність азосполук. Використовуючи комп'ютерну програму PASS, можна також передбачити деякі нові активності зв'язку структура-активність, що вказує на можливі нові застосування цих сполук. У цій статті підкреслюється роль природних азосполук як важливого джерела прототипів ліків і джерел для відкриття ліків. [173]

1.6. Азосполуки схожі на схожі на 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазол

Схема 20. Синтез азосполук

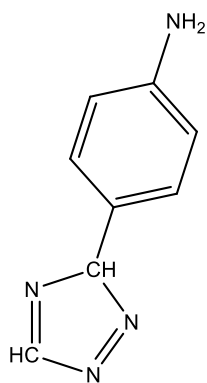


У публікації описується, що азолі, такі як піразолі, імідазоли та бензімідазоли, є важливими фармакодинамічними гетероциклічними сполуками, які виявляють біологічну активність, таку як інгібітор моноаміноксидази, протисудомну, антибактеріальну, гіпотензивну, жарознижуючу, антиоксидантну, протипухлинну, селективну антагоністну андрогенну рецепторів, антиретровірусну та протизапальну дію. Через важливість азосполук і похідних азолів та їх застосування, наші дослідження зосереджені на синтезі та біологічній корисності нових гетероциклічних азосполук. У цій роботі вони описують діазотування 4-(1H-азол-1-іл)анілінів і сполучення їх відповідних діазонієвих солей з багатими на електрони ароматичними сполуками, такими як фенол, 2-нафтол, 8-гідроксихінолін і N,N-диметиланілін. Також описують дослідження УФ-вісспектрів і біологічної активності (протиракової та антибактеріальної активності) азосполук.[174]

1.7. Біологічна активність 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазолу

Назва: 3-(4-amino-phenyl)-1,2,4-triazole

Формула:



Сполуки за даним патентом, нетоксичні, фармакологічно прийнятні солі приєднання кислот, мають корисні фармакодинамічні властивості. Зокрема, вони виявляють антиульцерову дію та дію, що пригнічує секрецію шлункової кислоти, у теплокровних тварин, таких як щури.

Сполуки цього патенту не мають антигістамінної (H₂) активності як такої, оскільки вони були неактивними в аналізах *in vitro*, які зазвичай застосовують для H₂-антагоністичної активності (наприклад, інгібування позитивного хронотропного ефекту гістаміну в ізольованих передсердя морської свинки). Однак сполуки виявляють антигістамінну (H₂) активність при пероральному введенні щурам.

Щоб продемонструвати їх антигістамінний ефект *in vivo*, використовували щурів, у яких активація рецепторів гістаміну (H₂) у шлунково-кишковому тракті специфічним агоністом димапритом (100 мг/кг внутрішньовенно) викликала появу важких уражень шлунка [P. Del Soldato, *Pharmacol. Res. Comm.* 14, 175 (1982)].

Досліджувані сполуки вводили самкам голодуючих (24 години) щурів Sprague-Dawley через різні проміжки часу перед зараженням димапритом.

Ураження шлунка оцінювали через 60 хвилин після ін'єкції агоніста.

Захист від виразок за допомогою досліджуваних сполук, виражений у відсотках тварин без ознак пошкодження шлунка, вказує на антигістамінну (H₂) активність.

Результати типового експерименту щодо класичного H₂-антагоніста циметидину та двох сполук за даним винаходом наведені в наступній таблиці:

Compound of Example	Dose mg/kg p.o.	Dimaprit-Induced Gastric Ulcer % Protection at	
		1 hr	6 hrs
3	1	30	40
	3	30	70
7	1	30	50
	3	40	60
CIMETIDINE			
	20	80	0
	80	100	10

Для фармацевтичних цілей сполуки цього патенту вводять теплокровним тваринам перорально або парентерально як активні інгредієнти у звичайних фармацевтичних композиціях, тобто композиціях, що складаються в основному з інертного фармацевтичного носія та ефективної кількості активного інгредієнта, такого як таблетки.

Таблетки, вкриті оболонкою, капсули, облатки, порошки, розчини, суспензії, емульсії, сиропи тощо.

Ефективна кількість сполук згідно з даним винаходом становить від 1,42 до 7,14 мг/кг маси тіла, переважно від 0,71 до 3,57 мг/кг маси тіла.

Наступні приклади ілюструють декілька фармацевтичних композицій, що містять сполуку за даним винаходом як активний інгредієнт, і представляють найкращі варіанти використання винаходу. Частини є частками за вагою, якщо не вказано інше[175].

РОЗДІЛ II. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Синтез основ Шиффа

2.1.1. Синтез (Е)-4-(((4-(1Н-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)іміно)метил)фенолу.

В колбу на 150 мл поміщають 3 гр 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазол (1 екв.) та 2,29гр 4-гідроксибензальдегід (1 екв.). Суміш розчиняють у 50 мл діоксана та додають на початку нагрівання кипілку. Суміш доводять до температури кипіння діоксану ($T_{\text{кип}} = 101^{\circ}\text{C}$). Через 1,5 год після досягнення кипіння починають випадати перші кристали основи шиффа жовтого кольору. 12 годин кип'ятили суміш, проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Вихід 70%. $T_{\text{пл}} = 85.5^{\circ}\text{C}$

2.2. Синтез діазосполук

2.2.1 Синтез (Е)-4-(((4-(1Н-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)діазеніл)фенолу

В колбу на 50 мл поміщають 3 гр 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазол (1 екв.) доливають 15 мл розчин 20% соляної кислоти(важливо щоб на реакції був дуже великий надлишок кислоти). Гідрохлорид погано розчиняється у воді, тому потрібно переосадити його шляхом нагрівання розчинника до кипіння та до повного розчинення осаду, після розчинення в гомогенний розчин додати ≈ 1 мл конц. соляної кислоти та охолодити до $0-5^{\circ}\text{C}$ до випадіння мілкодисперсного осаду білого кольору.

1,59 г. KNO_2 в мінімумі води потрібної для розчинення при інтенсивному перемішуванні повільно додаємо до суспензії гідрохлориду контролюючи температуру та повільне розчинення гідрохлориду(важливо, при бурінні реакційної суміші додати більше кислоти). Утворену сіль діазонію витримують протягом 1 год при перемішуванні на бані лід/сіль(0°C). Відповідну кількість фенолу 1,76 гр розчиняють в надлишку КОН в мінімумі води потрібної для розчинення, та охолоджують фенолят до 0°C . До феноляту при інтенсивному

перемішуванні охолодженою піпеткою пастера прикапуємо сіль діазонія до утворення буро-червоного осаду. Перемішування залишають протягом 30 хвилин, контролюючи рН \approx 10-11. По закінченню реакції доводимо рН до 6-7. Вихід 95%. $T_{пл} = 87.2^{\circ}C$

2.3. Захист NH-тріазола ацилюванням Co_2O

2.3.1 Синтез (E)-третбутил 5-(4-((4-гідроксибензиліден)аміно)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилату.

(E)-4-(((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)іміно)метил)фенол 1,62 гр. (1 екв.) розчиняють у 50 мл тетрагідрофурану (ТГФ) та додають x гр. (1,3 екв.) триетиламіну. Суміш витримують при постійному перемішуванні на льодяній бані ($0-5^{\circ}C$). Швидко відважений Co_2O 1,47 гр (1,1 екв.) присипається з помірною швидкістю, витримуючи температуру, після припинення екзотерми, реакційну суміш вигрівають на кімнатну температуру та залишають перемішуватись протягом 24 годин, утворення продукту контролюють методом ТШХ (елюент – гексан:етилацетат (1:1)). Аналогічну реакцію проводимо з (E)-4-((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)діазеніл)фенолом. Вихід 40%. $T_{пл} = 85.7^{\circ}C$

2.4. Синтез метакрилового мономеру

2.4.1. Синтез (E)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)бензиліден)аміно)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилату

Вихідне розчиняють у 50 мл тетрагідрофурану (ТГФ) та додають 3 екв. Триетиламіну. Суміш витримують при інтенсивному перемішуванні на бані лід/сіль ($\approx 0^{\circ}C$). Потім прикапують 2 екв. ХМАК. Реакційну суміш залишають перемішуватися протягом 4-6 год, утворення продукту контролюють методом ТШХ (елюент – гексан:етилацетат (1:1)). Після закінчення реакційну суміш упарюють від тетрагідрофурану (ТГФ), розчиняють в 30 мл хлористого метилену, миють 3 рази по 15 мл 10% розчином соди, 2 рази по 15 мл ди-

стильованою водою. Осушують сульфатом магнія, фільтрують на фільтрі Шотта та упарюють на роторі (температура води в бані $\approx 40^{\circ}\text{C}$). Вихід 80%. $T_{\text{пл}} = 90.5^{\circ}\text{C}$. Аналогічно синтезують (Е)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)феніл)діазеніл)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилат. Вихід 80%. $T_{\text{пл}} = 91.2^{\circ}\text{C}$.

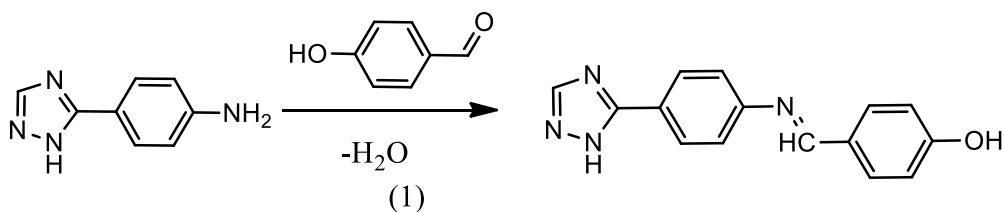
РОЗДІЛ ІІІ. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1. Синтез нових сполук

Синтез **(Е)-4-(((4-(1Н-1,2,4-тріазол -5-іл)феніл)іміно)метил)фенолу** проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ, було помітно нову пляму, яка відрізнялась від вихідних речовин. Очистка проводилась так: на гарячу фільтрують через фільтр Шотта та гарно віджимають.

Після сушки від розчинників на фільтрі брудної основи шиффа вийшло х гр. Був знятий спектр ЯМР, що підтверджує наявність вихідних реагентів в невеликій кількості, від яких позбавлялися методом кристалізації та переосадження із води. Перекристалізовують з ізопропилового спирту шляхом доливання розчинника до повного розчинення суміші на кипінні. Після фільтрування вдалося почиститись від вихідного 3-(4-аміно-феніл)-1,2,4-тріазол. Переосаджують із води шляхом повного розчинення суміші на кипінні та охолодженням в холодильній камері. Після фільтрування вдалося відмитись від 4-гідроксибензальдегід. Структуру доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток1). Це біло-жовті кристали з $T_{пл} = 85.5$ °С.

Схема 21.

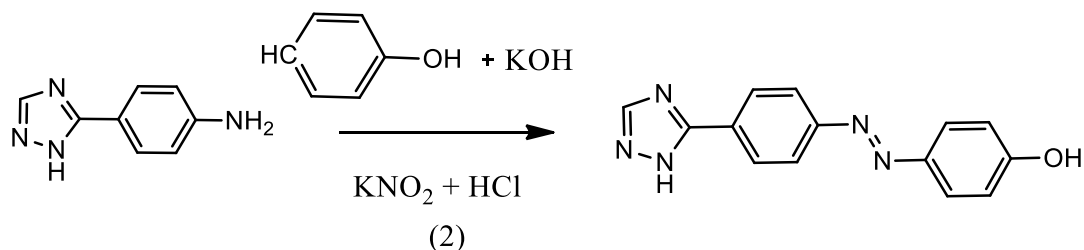


Синтез **(Е)-4-(((4-(1Н-1,2,4-тріазол -5-іл)феніл)діазеніл)фенолу** проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ, було помітно нову пляму, яка відрізнялась від вихідних речовин. Очистку речовини проводили переосадженням фенолу в лузі та підкисленням розчину, щоб позбутися

вихідного фенолу. Структуру доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток2).

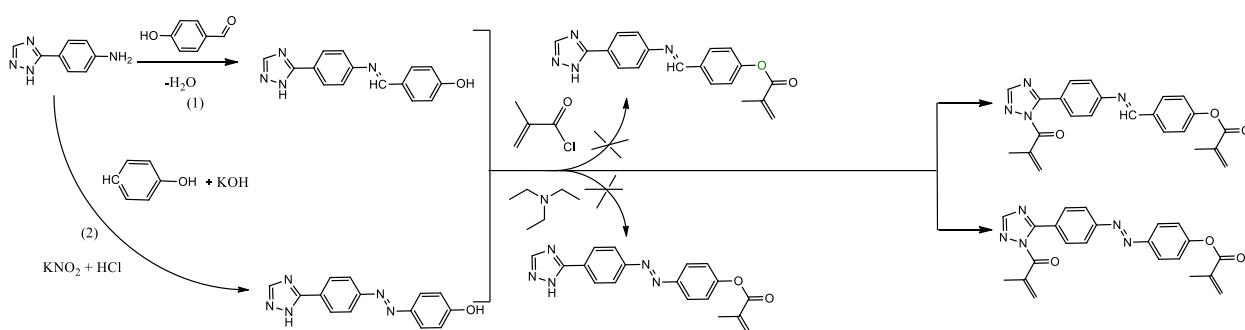
Це оранжеві кристали з $T_{пл} = 87.5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Схема 22.



Далі було проведено реакцію метакрилювання: синтез **(E)-4-(((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)іміно)метил)феніл метакрилату** та **(E)-4-(((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)діазеніл)феніл метакрилату** проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після зняття ПМР- спектру було зафіксовано, що пішло незаплановане ацилювання по тріазолу, і цільові мономер не можуть бути отримані. Отримання саме біметакрилатів було доведено ПМР-спектроскопією. (додаток3).

Схема 23.



Для вирішення проблеми з ацилюванням тріазолу було запропоновано дві схеми синтезу, а саме бокування N-H тріазолу з подальшим ацилюванням ХМАК по фенолу, або ацилювання ангідридом метакрилової кислоти в присутності інгібітора фендіазіна.

Було поставлено дві проби синтезу за цими схемами, а саме бокування та ацилювання. Утворення продуктів контролювали методом ТШХ (елюент – гексан:етилацетат (1:1)). Продукти реакції утворилися в обох випадках, але через складне виділення після ацилювання ангідридом та відсутність достатньої кількості інгібітора для проведення реакції, був обраний метод бокування триазолу з подальшим ацилюванням по фенолу.

Схема 24.

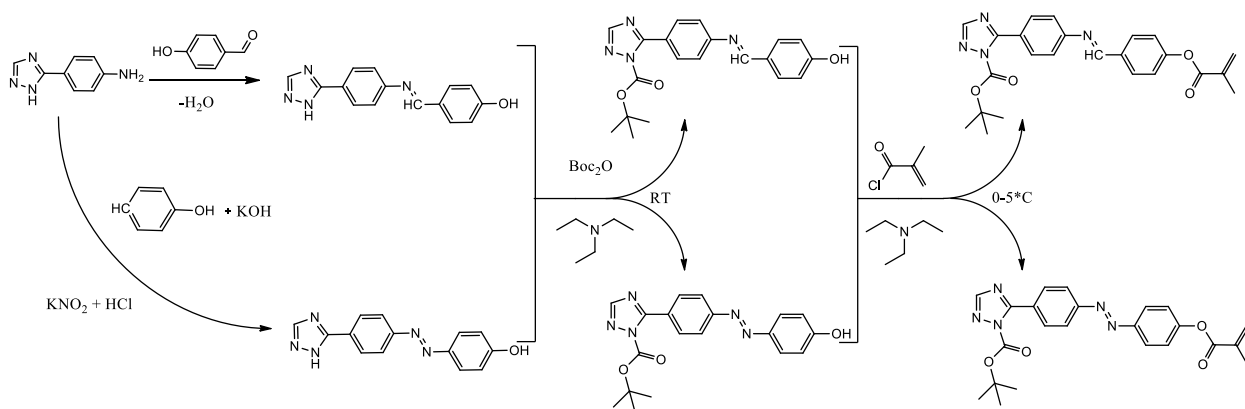
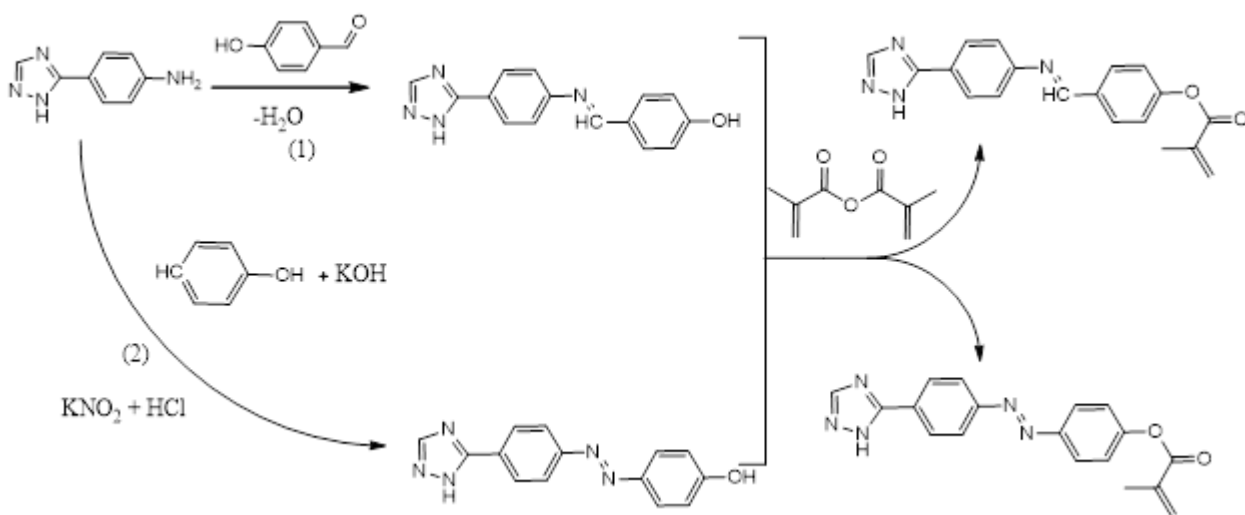


Схема 25.

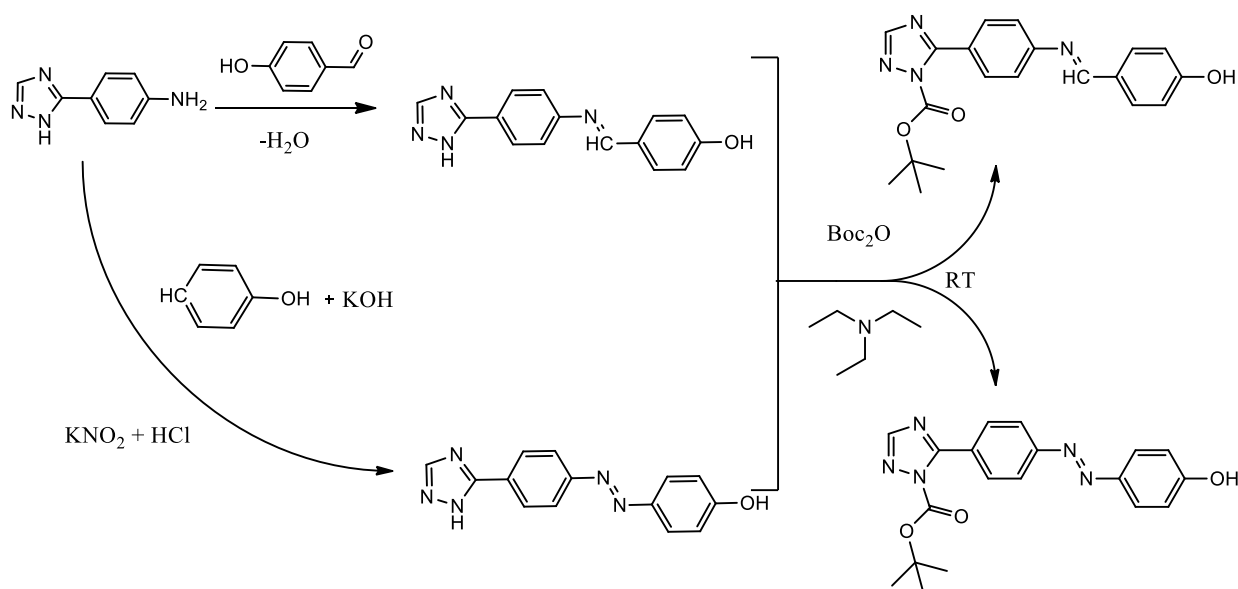


Синтез (E)-третбутил 5-(4-((4-гідроксибензиліден)аміно)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилату проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Процес реакції контролювали за допомогою методу ТШХ. Після закінчення реакційну суміш упарюють від тетрагідрофурану (ТГФ), розчиняють в 30 мл етилацетату, мийуть 3 рази по 15 мл 10% ро-

зчином лимонної кислоти, 2 рази по 15 мл дистильованою водою. Осушують сульфатом магнія, фільтрують на фільтрі Шотта та упарюють на роторі (температура води в бані $\approx 40^\circ\text{C}$). Кристалізують із Ізопропанолу. Структуру доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток4). Це жовті кристали з $T_{\text{пл}} = 85.7^\circ\text{C}$.

Аналогічно отримали **(Е)-третбутил 5-(4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)феніл)-1Н-1,2,4-тріазол-1-карбоксилат**. Структуру доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток5). Це оранжеві кристали з $T_{\text{пл}} = 86.7^\circ\text{C}$

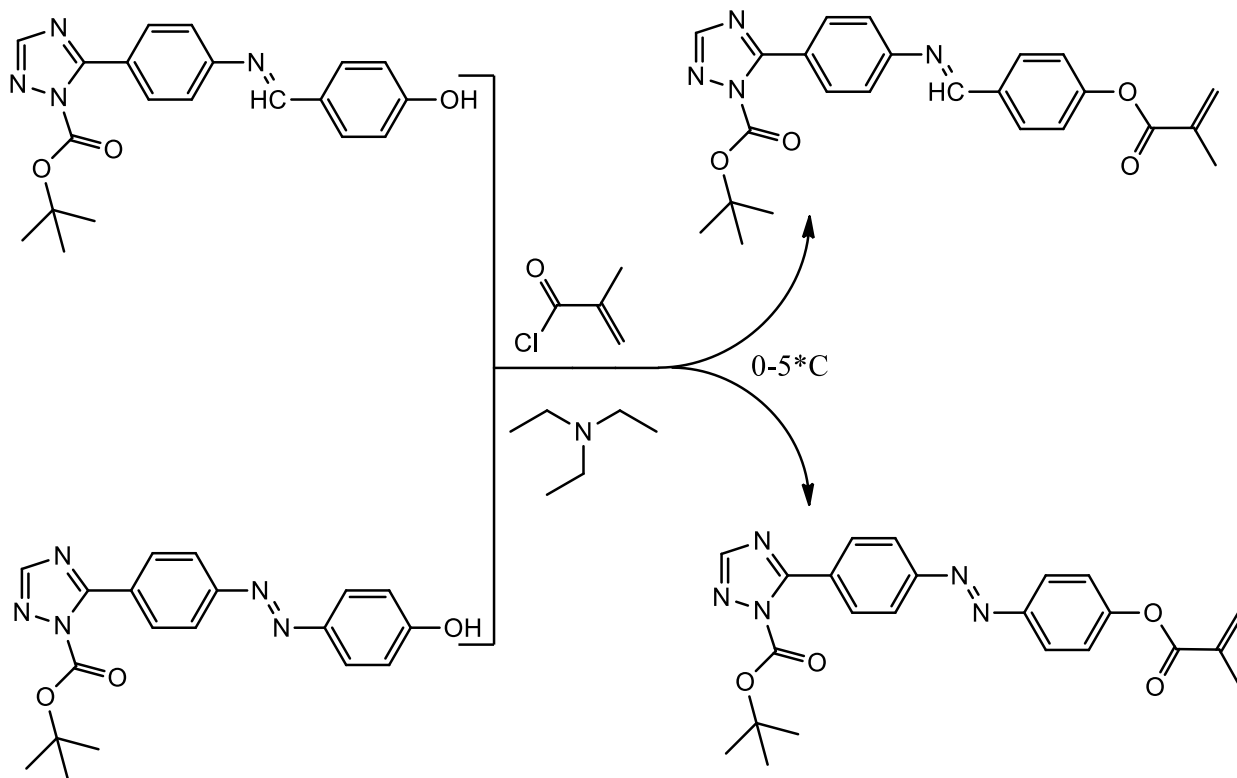
Схема 26.



Наступним кроком стало метакрилювання: синтез **(Е)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)феніл)діазеніл)феніл)-1Н-1,2,4-тріазол-1-карбоксилату** та **(Е)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)бензиліден)аміно)феніл)-1Н-1,2,4-тріазол-1-карбоксилату** проводили їх синтез за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Процес контролювали за допомогою методу ТШХ. Очистку проводили: закінчену реакційну суміш упарюють від тетрагідрофурану (ТГФ), розчиняють в 30 мл хлористого метилену, миють 3 рази по 15 мл 10% розчином соди, 2 рази по 15 мл дистильованою водою. Осушують сульфатом магнія, фільтрують на фільтрі Шотта та упарю-

ють на роторі (температура води в бані $\approx 40^{\circ}\text{C}$). Кристалізують з Ізопропанолу. Структури доведені методом ПМР-спектроскопії.

Схема 26.



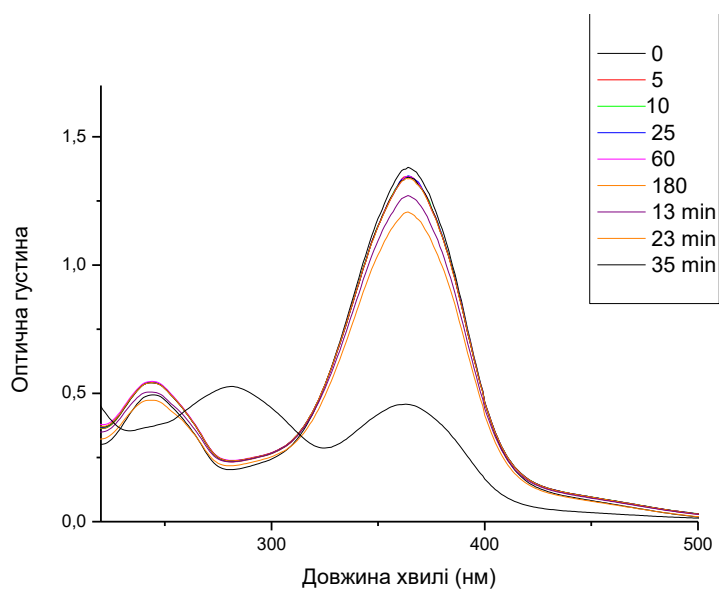
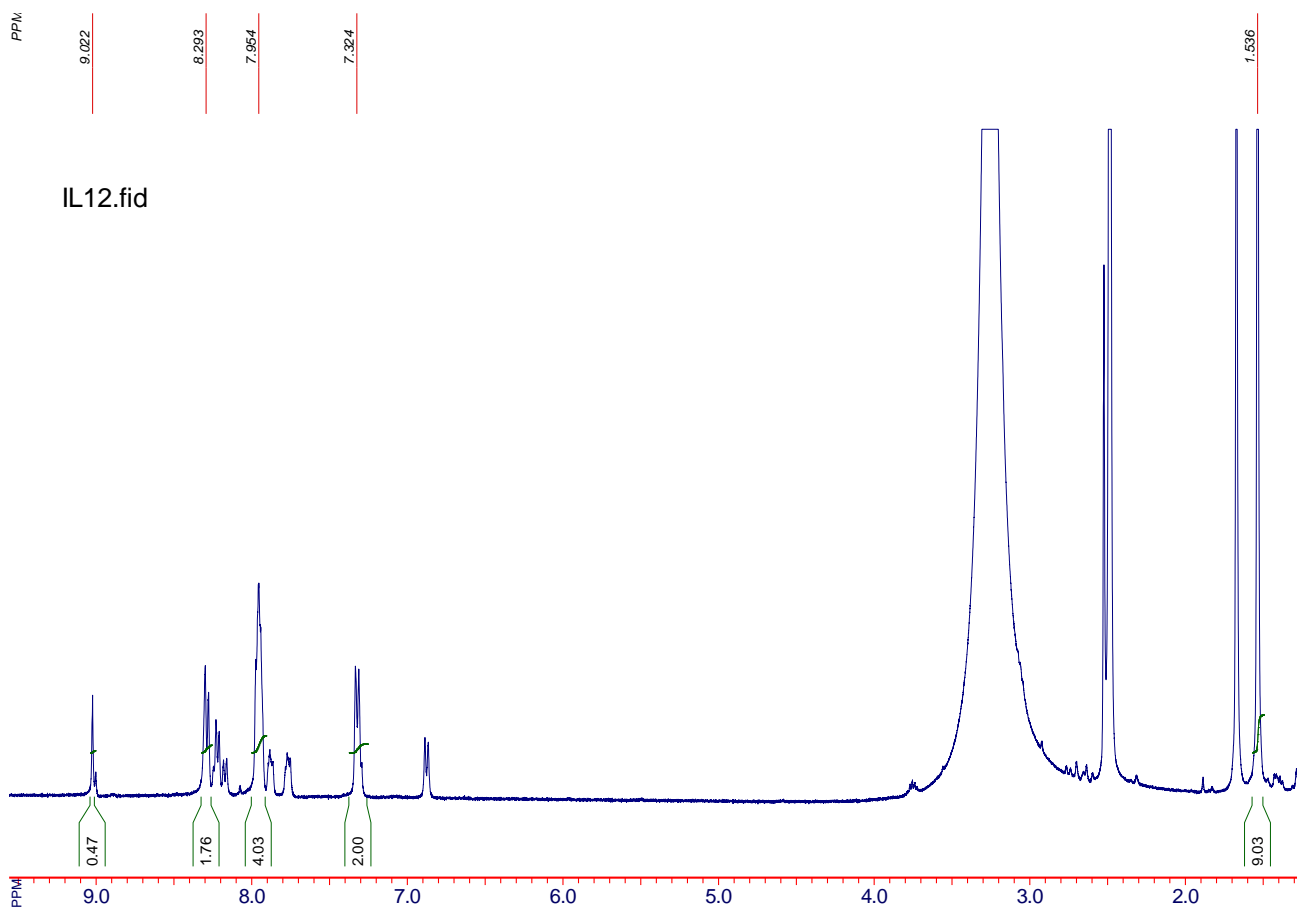


Рис. УФ-спектри спиртових розчинів основи Шиффа ($C=10^{-3}$ моль/л) до -1, та після опромінення УФ-світлом на довжині хвилі 360 нм.

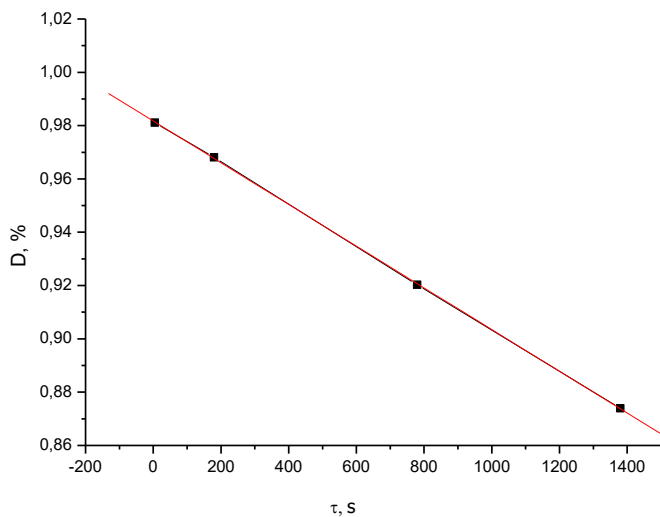


Рис. Зміна поглинання розчиннів на довжині хвилі 360 нм від часу опромінення УФ – світлом.

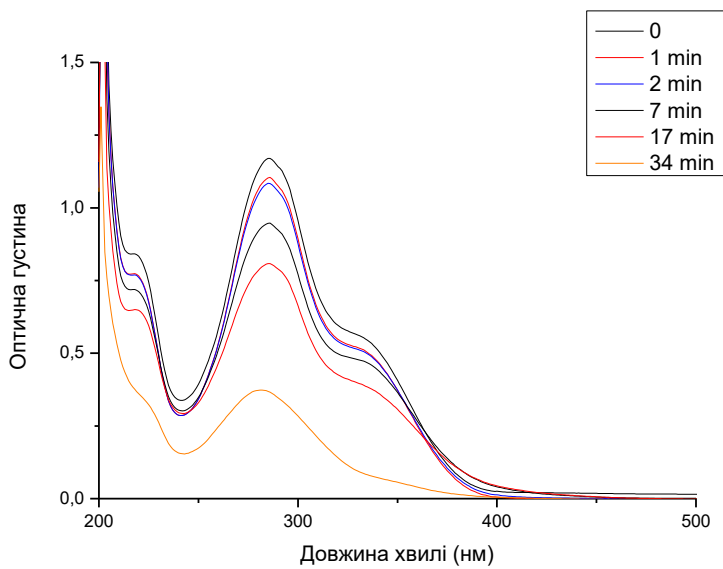


Рис. УФ-спектри спиртових розчиннів основи Шиффа ($C=10^{-3}$ моль/л) до -1, та після опромінення УФ-світлом на довжині хвилі 280 нм.

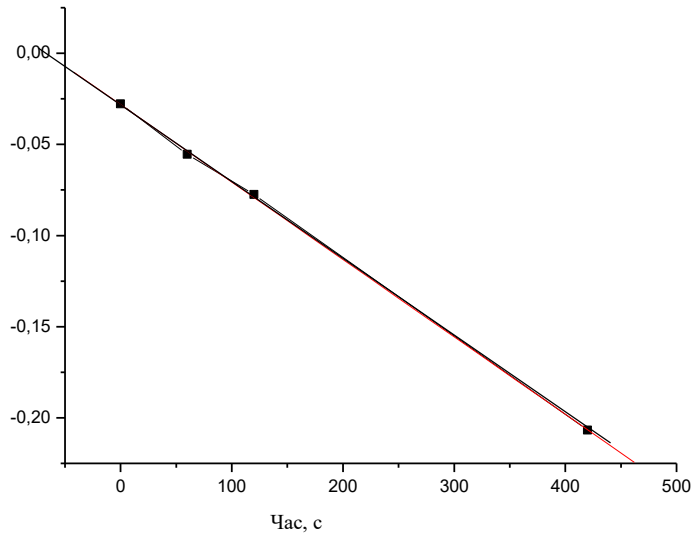


Рис. Зміна поглинання розчиннів на довжині хвилі 280 нм від часу опромінення УФ – світлом .

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано два нові метакрилові мономери на основі заміщених феніл триазолів:
 - (E)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)феніл)діазеніл)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилат
 - (E)-третбутил 5-(4-((4-(метакрилокси)бензиліден)аміно)феніл)-1H-1,2,4-тріазол-1-карбоксилат
 - (E)-4-(((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)іміно)метил)феніл метакрилат
 - (E)-4-((4-(1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)діазеніл)феніл метакрилат
2. Досліджено процес E/Z ізомеризації і встановлено, що при дії УФ опромінення відбувається фото перегрупування для сполуки 1) $\tau=1$. Для сполуки 2) відбувається фотополімеризація, за рахунок

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fontani, M.; Costa, M. La Dinastia degli Schiffel' Italia (in Italian). *Chimica e Industria* 2011, 93, 106–110.
2. Chemical Heritage Foundation. Available online: <http://www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/themes/electrochemistry/berzelius.aspx> (accessed on 27 September 2013). *Molecules* 2013, 18, 122813.
3. Schiff, H. Mitteilungen aus dem universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue reihe organischer basen. (in German). *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1864, 131, 118–119.
4. Tidwell, T.T. Hugo (ugo) schiff, schiff bases, and a century of b-lactam synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1016–1020.
5. Schiff, H. Eine neue Reihe organischer Diamine (in German). *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1866, 140, 92–137.
6. Shriner, R.L.; Hermann, C.K.F.; Morrill, T.C.; Fuson, R.C. *The Systematic Identification of Organic Compounds*; Wiley: New York, NY, USA, 2004.
7. Schiff, H. Ueber die Einwirkung des Phosphorsuperchlorids auf einige anorganische Säuren (in German). *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1857, 102, 111–118.
8. Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Wiley: New York, NY, USA, 1970.
9. Tennant, G. Comprehensive organic chemistry. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Sutherland, I.O., Ed.; Pergamon: Oxford, UK, 1979; Volume 2, pp. 385–590.
10. Whitesell, J.K. Comprehensive organic synthesis. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Winterfeldt, E., Ed.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Volume 6, pp. 703–732.
11. Robertson, G.M. Imines and their N-substituted derivatives: NH, NR and N-haloimines. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 1st ed.;

Katritzky, A.R., Meth-Cohn, O., Rees, C.W., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1995; Volume 3, pp. 403–423.

12. Pawlenko, S. Methoden der Organische Chemie (Houben-Weyl). In Methoden der Organische Chemie (Houben-Weyl) (in German); Klamann, D., Hagemann, H., Eds.; Thieme: Stuttgart, Germany, 1980; Volume E14b, Part 1, pp. 222–281.

13. Holm, R.H.; Everett, J.G.W.; Chakravorty, A. Metal complexes of schiff bases and o-ketoamines. *Prog. Inorg. Chem.* 1966, 7, 83–214.

14. Vigato, P.A.; Tamburini, S. The challenge of cyclic and acyclic Schiff bases and related derivatives. *Coord. Chem. Rev.* 2004, 248, 1717–2128.

15. Layer, R.W. The chemistry of imines. *Chem. Rev.* 1963, 63, 489–510.

16. Schiff, U. *Giornale di scienze naturali ed economiche* (in Italian); Palermo 1867, II, 1–59.

17. Dobbs, A.P.; Rossiter, S. Imines and their N-substituted derivatives: NH, NR, and N-Haloimines. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Alan, R.K., Taylor, R.J.K., Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 2005; pp. 419–450.

18. Westheimer, F.H.; Taguchi, K. Catalysis by molecular sieves in the preparation of ketimines and enamines. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1570–1572.

19. Love, B.E.; Ren, J. Synthesis of sterically hindered imines. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5556–5557.

20. Look, G.C.; Murphy, M.M.; Campbell, D.A.; Gallop, M.A. Trimethylorthoformate: A mild and effective dehydrating reagent for solution and solid phase imine formation. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2937–2940.

21. Billman, J.H.; Tai, K.M. Reduction of schiff bases. II. Benzhydrylamines and structurally related compounds 1a,b. *J. Org. Chem.* 1958, 23, 535–539.

22. White, W.A.; Weingarten, H. A versatile new enamine synthesis. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 213–214. *Molecules* 2013, 18, 12282

23. Liu, G.; Cogan, D.A.; Owens, T.D.; Tang, T.P.; Ellman, J.A. Synthesis of enantiomerically pure N-tert-butanesulfinyl imines (tert-butanesulfinimines) by the direct condensation of tert-butanesulfinamide with aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1278–1284.

24. Chakraborti, A.K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7641–7644.
25. Panneerselvam, P.; Nair, R.R.; Vijayalakshmi, G.; Subramanian, E.H.; Sridhar, S.K. Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 225–229.
26. Dalpozzo, R.; de Nino, A.; Nardi, M.; Russo, B.; Procopio, A. Erbium(III) triflate: A valuable catalyst for the synthesis of aldimines, ketimines and enamines. *Synthesis* 2006, 7, 1127–1132.
27. Naeimi, H.; Salimi, F.; Rabiei, K. Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of P₂O₅/Al₂O₃ as new catalyst under solvent-free conditions. *J. Mol. Catal. A Chem.* 2006, 260, 100–104.
28. Reddelien, G. Über Selbstkondensation bei Anilen. (Studien über Zinkchlorid als Kondensationsmittel III) (in German). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1913, 46, 2172–2178.
29. Varma, R.S.; Dahiya, R.; Kumar, S. Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2039–2042.
30. Schmeyers, J.; Toda, F.; Boy, J.; Kaupp, G. Quantitative solid–solid synthesis of azomethines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 1998, 4, 989–994.
31. Vass, A.; Duda, S.J.; Varma, R.S. Solvent-free synthesis of N-sulfonylimines using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4951–4954.
32. Tanaka, K.; Shiraishi, R. Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium. *Green Chem.* 2000, 2, 272–273.
33. Andrade, C.K.Z.; Takada, S.C.S.; Alves, L.M.; Rodrigues, J.P.; Suarez, P.A.Z.; Brandão R.F.; Rodrigo, F.; Soares, V.C.D. Molecular sieves in ionic liquids as an efficient and recyclable medium for the synthesis of imines. *Synlett* 2004, 12, 2135–2138.
34. Vázquez, M.Á.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. Infrared irradiation:

Effective promoter in the formation of N-benzylideneanilines in the absence of solvent. *Synth. Commun.* 2004, 34, 2705–2718.

35. Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J. New environmentally-friendly solvent-free synthesis of imines using calcium oxide under microwave irradiation. *Res. Chem. Intermed.* 2007, 33, 541–548.

36. Guzen, K.P.; Guarezemini, A.S.; Órfão, A.T.G.; Cella, R.; Pereira, C.M.P.; Stefani, H.A. Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1845–1848.

37. Shiraishi, Y.; Ikeda, M.; Tsukamoto, D.; Tanaka, S.; Hirai, T. One-pot synthesis of imines from alcohols and amines with TiO₂ loading Pt nanoparticles under UV irradiation. *Chem. Commun.* 2011, 47, 4811–4813.

38. Jiang, L.; Jin, L.; Tian, H.; Yuan, X.; Yu, X.; Xu, Q. Direct and mild palladium-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines from alcohols and amines under ambient conditions. *Chem. Commun.* 2011, 47, 10833–10835. *Molecules* 2013, 18, 12283

39. Huang, B.; Tian, H.; Lin, S.; Xie, M.; Yu, X.; Xu, Q. Cu(I)/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines directly from primary and secondary amines under ambient and neat conditions. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 2861–2864.

40. Soule, J.-F.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. Selective imine formation from alcohols and amines catalyzed by polymer incarcerated gold/palladium alloy nanoparticles with molecular oxygen as an oxidant. *Chem. Commun.* 2013, 49, 355–357.

41. Gnanaprakasam, B.; Zhang, J.; Milstein, D. Direct synthesis of imines from alcohols and amines with liberation of H₂. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 1468–1471.

42. Yuan, H.; Yoo, W.-J.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. Discovery of a metalloenzyme-like cooperative catalytic system of metal nanoclusters and catechol derivatives for the aerobic oxidation of amines. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 13970–13973.

43. Largeton, M.; Fleury, M.-B. Bioinspired oxidation catalysts. *Science* 2013, 339, 43–44.
44. Lan, Y.-S.; Liao, B.-S.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. Preparation of imines by oxidative coupling of benzyl alcohols with amines catalysed by dicopper complexes. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 2013, 5160–5164.
45. Largeton, M. Protocols for the catalytic oxidation of primary amines to imines. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, doi:10.1002/ejoc.201300315.
46. Pickard, P.L.; Young, C.W. Ketimines. III. α -cyclohexylalkyl alkyl type I. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 42–43.
47. Pickard, P.L.; Tolbert, T.L. An improved method of ketimine synthesis. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4886–4888.
48. Porai-Koshits, B.A.; Remizov, A.L. *Probl. mekhanizma org. reaktsii.* *Chem. Abstr.* 1956, 50, 16686.
49. Hoesch, K. Eine neue Synthese aromatischer Ketone. I. Darstellung einiger Phenol-ketone (in German). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1915, 48, 1122–1133.
50. Hoesch, K. Eine neue Synthese aromatischer Ketone. II. Künstliche Darstellung des Maclurins und ihm verwandter Ketone (in German). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1917, 50, 462–468.
51. Houben, J.; Fischer, W. Formation of aromatic nitriles by basic hydrolysis of trichloromethylaryl ketimines. Acidic hydrolysis yields ketones. *J. Prakt. Chem.* 1929, 123, 262–313.
52. Britton, E.C.; Mich, M.; Bryner, F. Method of making imides of ketones. U.S. Patent 1,938,890.9 April 1932.
53. Mosher, H.; Blanz, J.E. Notes—Reduction of *o*-bromoanisole by lithium di-*n*-pentylamide. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 445–446.
54. Claisen, L. Ueber eine eigenthümliche Umlagerung (in German). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1896, 29, 2931–2933.

55. Reddelien, G. Über die Zersetzung von Anilen. (Über die katalytische Wirkungsweise von Halogenwasserstoffsäuren bei Kondensationen, II) (in German). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1920, 53, 355–358.
56. Boyer, J.H.; Canter, F.C. Alkyl and aryl azides. *Chem. Rev.* 1954, 54, 1–57.
57. Langheld, K. Über das Verhalten von α -Aminosäuren gegen Natriumhypochlorit (in German). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1909, 42, 2360–2374. *Molecules* 2013, 18, 12284
58. In this Review other substitution to the imine-nitrogen will not be treated since they are outside of the scope of this work.
59. Cainelli, G.; Panunzio, M.; Andreoli, P.; Martelli, G.; Spunta, G.; Giacomini, D.; Bandini, E. Metallo-imines: Useful reagents in organic chemistry. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 605–612.
60. Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdes, C. N-trialkylsilylimines as coupling partners for Pd-catalyzed C-N bond-forming reactions: One-step synthesis of imines and azadienes from aryl and alkenyl bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 343–345.
61. Barluenga, J.; Suarez-Sobrinio, A.; Lopez, L.A. Chiral heterosubstituted 1,3-butadienes: Synthesis and 4+2 cycloaddition reactions. *Aldrichim. Acta* 1999, 32, 4–15.
62. Barluenga, J.; Jimenez-Aquino, A.; Fernandez, M.A.; Aznar, F.; Valdes, C. Multicomponent and one-pot synthesis of trisubstituted pyridines through a Pd-catalyzed cross-coupling/cross-coupling/cycloaddition sequence. *Tetrahedron* 2007, 64, 778–786.
63. Zhu, W.; Mena, M.; Jnoff, E.; Sun, N.; Pasau, P.; Ghosez, L. Multicomponent reactions for the synthesis of complex piperidine scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5880–5883.
64. Jnoff, E.; Ghosez, L. Asymmetric diels–alder reactions of 2-azadienes catalyzed by a chiral copper(II) complex. A general route to enantiomerically pure piperidones. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2617–2618.

65. Long, S.; Monari, M.; Panunzio, M.; Bandini, E.; D'Aurizio, A.; Venturini, A. Hetero-Diels-Alder(HDA) strategy for the preparation of 6-aryl- and heteroaryl-substituted piperidin-2-onescaffolds: Experimental and theoretical studies. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 31, 6218–6225.
66. Bongini, A.; Panunzio, M. A hetero Diels-Alder concerted vs. aldol stepwise mechanism in the cyclization of silyloxyazadienes with aldehydes: A theoretical study. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 4, 972–977.
67. Panunzio, M.; Vicennati, P. From 3-Trialkylsilyloxy-2-Aza-1,3-dienes to biological interesting molecules through cyclization reactions. In *Recent Research Development in Organic Chemistry, Part II*; Pandalai, S.G., Ed.; Transworld Research Network: Trivandrum, India, 2002, 6, pp. 683–707.
68. Panunzio, M.; Bandini, E.; D'Aurizio, A.; Xia, Z.; Mu, X. Synthesis of Venlafaxine from azadiene via a Hetero-Diels-Alder approach: New microwave-assisted transketalization and hydroxymethylation reactions. *Synthesis* 2008, 11, 1753–1756.
69. Bandini, E.; Corda, G.; D'Aurizio, A.; Panunzio, M. A straightforward synthesis of conhydrine by hetero Diels-Alder strategy mediated by microwaves. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 933–934.
70. We have limited our report to these metallo-imines because they have found applications in inorganic synthesis as Schiff-bases analogues.
71. Lavrinovich, L.I.; Ignatenko, A.V.; Bubnov, Y.N. Synthesis of functional derivatives of 2-methylenecyclopentane and 2-methylenecyclohexane based in the allylborylation of imines, nitriles, isocyanates, and isothiocyanates by cycloalkenylmethyl(dipropyl)boranes. *Bull. Russ. Acad. Sci. Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* 1992, 41, 2051–2057.
72. Meller, A.; Maringgele, W. Monomere und dimere hochhalogenierte Iminoborane. *Monatsh. Chem.* 1968, 99, 2504–2513.
73. Evers, E.C.; Freitag, W.O.; Kriner, W.A.; MacDiarmid, A.G. The preparation of di-n-butylboron cyanide by the interaction of di-n-butylboron chloride with tri-

methylsilyl cyanide. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 5106–5108. *Molecules* 2013, 18, 12285

74. Hoberg, H.; Barluenga-Mur, J. Das Verhalten von dialkyl-aluminium-amiden gegenüberbenzonnitril (in German). *J. Organometall. Chem.* 1969, 17, 30–32.

75. Hoberg, H.; Barluenga, J. Addition der C α -H-Bindung von N-Aluminium-Iminen und Iminen an Nitrile (in German). *Synthesis* 1970, 3, 142–144.

76. Hoberg, H.; Barluenga, J. Addition von Al-Bindungen an N-Amin-Verbindungen an Benzonnitril (in German). *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1970, 733, 141–151.

77. Piotrowski, A.; Kunicki, A.; Pasynkiewicz, S. The reactions of tetraalkylaluminumoxanes with benzonitrile. *J. Organometall. Chem.* 1980, 201, 105–112.

78. Hirabayashi, T.; Itoh, K.; Sakai, S.; Ishii, Y. Insertion reactions of diethylaluminum derivatives II. Reaction of diethylaluminum dimethylamide and diethylaluminum ethanethiolate with nitriles. *J. Organometall. Chem.* 1970, 21, 273–280.

79. Andreoli, P.; Cainelli, G.; Giacomini, D.; Martelli, G.; Panunzio, M. A synthetic approach to azetidiones from nitriles and lithium-triethoxy aluminum hydride. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1695–1698.

80. Andreoli, P.; Cainelli, G.; Contento, M.; Giacomini, D.; Martelli, G.; Panunzio, M. Reaction of silylimines with ester enolates. Synthesis of N-unsubstituted azetidiones starting from nitriles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 4, 945–948.

81. Cainelli, G.; Giacomini, D.; Mezzina, E.; Panunzio, M.; Zarantonello, P. N-metallo imines—a new approach to α -amino alcohols from aldehydes. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2967–2970.

82. Cainelli, G.; Panunzio, M.; Contento, M.; Giacomini, D.; Mezzina, E.; Giovagnoli, D. Preparation of 1,2-aminols from cyanohydrins via N-diisobutylaluminum imines. *Tetrahedron* 1993, 49, 3809–3826.

83. Chan, L.-H.; Roschow, E.G. Syntheses and ultraviolet spectra of N-organosilyl ketimines. *J. Organometall. Chem.* 1967, 9, 231–250.

84. Krüger, C.; Roschow, G.; Wannagat, U. Über die Einwirkung von Natrium-bis-trimethylsilyl-amid auf Benzophenon, Benzaldehyd und Benzochinon (in German). *Chem. Ber.* 1963, 96, 2132–2137.

85. Hart, D.J.; Kanai, K.; Thomas, D.G.; Yang, T.K. Preparation of primary amines and 2-azetidiones via N-(trimethylsilyl)imines. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 289–294.
86. Panunzio, M.; Zarantonello, P. Synthesis and use of N-(trimethylsilyl)imines. *Org. Process Res. Dev.* 1998, 2, 49–59.
87. Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panunzio, M.; Martelli, G.; Spunta, G. β -Lactam from esters and silylimines: A reevaluation. Synthesis of N-unsubstituted 4-Alkyl- β -lactam. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5369–5372.
88. Gutsulyak, D.V.; Nikonov, G.I. Chemoselective catalytic hydrosilylation of nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 7553–7556.
89. Colvin, E.W.; McGarry, D.; Nugent, M.J. Silicon-assisted synthesis of β -lactams. *Tetrahedron* 1988, 44, 4157–4172.
90. Guillemain, J.-C.; Ammi, L.; Denis, J.-M. A convenient synthesis of enolizable N-trialkylsilylimines using vacuum gas-solid reactions. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1287–1288.
91. Busato, S.; Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. Beta-lactams from ester enolates and metalloimines—synthesis and reactivity of tert-butyl-dimethylsilylimines. *Synlett* 1991, 4, 243–244. *Molecules* 2013, 18, 12286.
92. Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N. Privileged chiral catalysts. *Science* 2003, 299, 1691–1693.
93. Cozzi, P.G. Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: Practical aspects. *Chem. Soc. Rev.* 2004, 33, 410–421.
94. Katsuki, T. Unique asymmetric catalysis of cis-beta metal complexes of salen and its related Schiff-base ligands. *Chem. Soc. Rev.* 2004, 33, 437–444.
95. Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Multimetallic schiff base complexes as cooperative asymmetric catalysts. *Synthesis* 2013, 45, 421–437.
96. Whiteoak, C.J.; Salassa, G.; Kleij, A.W. Recent advances with pi-conjugated salen systems. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 622–631.
97. Dalla Cort, A.; de Bernardin, P.; Forte, G.; Mihan, F.Y. Metal-salophen-based receptors for anions. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 3863–3874.

98. Szumna, A. Inherently chiral concave molecules-from synthesis to applications. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 4274–4285.
99. Das, M.C.; Xiang, S.C.; Zhang, Z.J.; Chen, B.L. Functional mixed metal-organic frameworks with metalloligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 10510–10520.
100. Dhanaraj, C.J.; Johnson, J.; Joseph, J.; Joseyphus, R.S. Quinoxaline-based Schiff base transition metal complexes: Review. *J. Coord. Chem.* 2013, 66, 1416–1450.
101. Drozdak, R.; Allaert, B.; Ledoux, N.; Dragutan, I.; Dragutan, V.; Verpoort, F. Synthesis of Schiff base-ruthenium complexes and their applications in catalytic processes. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1721–1743.
102. Frischmann, P.D.; MacLachlan, M.J. Metallocavitands: An emerging class of functional multimetallic host molecules. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 871–890.
103. Gupta, K.C.; Sutar, A.K. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.* 2008, 252, 1420–1450.
104. Kumar, S.; Dhar, D.N.; Saxena, P.N. Applications of metal complexes of Schiff bases-A review. *J. Sci. Ind. Res. India* 2009, 68, 181–187.
105. Lim, S.; Choi, B.; Min, Y.S.; Kim, D.; Yoon, I.; Lee, S.S.; Lee, I.M. A study on the development of CVD precursors V—Syntheses and characterization of new N-alkoxy-beta-ketoiminate complexes of titanium. *J. Organomet. Chem.* 2004, 689, 224–237.
106. Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J.S.; Salter, M.M. Catalytic enantioselective formation of C–C bonds by addition to imines and hydrazones: A ten-year update. *Chem. Rev.* 2011, 111, 2626–2704.
107. Guizzetti, S.; Benaglia, M. Trichlorosilane-mediated stereoselective reduction of C=N bonds. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 29, 5529–5541.
108. Noble, A.; Anderson, J.C. Nitro-mannich reaction. *Chem. Rev.* 2013, 113, 2887–2939.

109. Verkade, J.M.M.; Hemert, L.J.C.V.; Quaedflieg, P.J.L.M.; Rutjes, F.P.J.T. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 29–41.
110. Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. Catalytic enantioselective [4 + 2]—cycloaddition: A strategy to access aza-hexacycles. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 902–923.
111. Ali, F.E.; Bondinell, W.E.; Dandridge, P.A.; Frazee, J.S.; Garvey, E.; Girard, G.R.; Kaiser, C.; Ku, T.W.; Lafferty, J.J.; Moonsammy, G.I.; et al. Orally active and potent inhibitors of γ -aminobutyric acid uptake. *J. Med. Chem.* 1985, 28, 653–660. *Molecules* 2013, 18 12287
112. Smith, C.D.; Gavrilyuk, J.I.; Lough, A.J.; Batey, R.A. Lewis acid catalyzed three-component Hetero-Diels-Alder (Povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 702–715.
113. Ueno, S.; Ohtsubo, M.; Kuwano, R. [4 + 2] cycloaddition of o-xylylenes with imines using palladium catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 12904–12905.
114. Kouznetsov, V.V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): Application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* 2009, 65, 2721–2750.
115. Jørgensen, K.A. Catalytic asymmetric Hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 3558–3588.
116. Boger, D.L.; Weinreb, S.M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, NY, USA, 1987; Volume 47.
117. Haak, R.M.; Wezenberg, S.J.; Kleij, A.W. Cooperative multimetallic catalysis using metallosalens. *Chem. Commun.* 2010, 46, 2713–2723.
118. Jacobsen, E.N. Asymmetric catalysis of epoxide ring-opening reactions. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 421–431.
119. Allen, A.D.; Tidwell, T.T. New directions in ketene chemistry: The land of opportunity. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 2012, 1081–1096.

120. D'hooghe, M.; van Brabandt, W.; Dekeukeleire, S.; Dejaeger, Y.; de Kimpe, N. Highly stereoselective synthesis of beta-lactams utilizing alpha-chloroimines as new and powerful chiral inductors. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 6336–6340.
121. David, O.; Meester, W.J.N.; Bieraugel, H.; Schoemaker, H.E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. Intramolecular Staudinger ligation: A powerful ring-closure method to form medium-sized lactams. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4373–4375.
122. Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. Asymmetric synthesis of beta-lactams through the Staudinger reaction and their use as building blocks of natural and non-natural products. *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 1837–1872.
123. Snell, E.E.; Jenkins, W.T. The mechanism of the transamination reaction. *J. Cell. Comp. Phys.* 1959, 54, 161–177.
124. Cohen, M.P. Clinical, pathophysiological and structure/function consequences of modification of albumin by Amadori-glucose adducts. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Gen. Subj.* 2013, doi:10.1016/j.bbagen.2013.04.024.
125. Yamagishi, S.-I. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Exp. Geront.* 2011, 46, 217–224.
126. Grillo, M.A.; Colombatto, S. Advanced glycation end-products (AGEs): Involvement in aging and in neurodegenerative diseases. *Amino Acids* 2008, 35, 29–36.
127. Desai, S.B.; Desai, P.B.; Desai, K.R. Synthesis of some Schiff bases, thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzaldehyde: 4,5-d' bithiazole and their anticancer activities. *Heterocycl. Commun.* 2001, 7, 83–90.
128. Przybylski, P.; Huczynski, A.; Pyta, K.; Brzezinski, B.; Bartl, F. Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols. *Curr. Org. Chem.* 2009, 13, 124–148. *Molecules* 2013, 18, 12288.
129. Abdel Aziz, A.A.; Salem, A.N.M.; Sayed, M.A.; Aboaly, M.M. Synthesis, structural characterization, thermal studies, catalytic efficiency and antimicrobial activity of some M(II) complexes with ONO tridentate Schiff base N-salicylidene-O-aminophenol (saphH₂). *J. Mol. Struct.* 2012, 1010, 130–138.

130. Sinha, D.; Tiwari, A.K.; Singh, S.; Shukla, G.; Mishra, P.; Chandra, H.; Mishra, A.K. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 160–165.
131. Vukovic, N.; Sukdolak, S.; Solujic, S.; Niciforovic, N. Substituted imino and amino derivatives of 4-hydroxycoumarins as novel antioxidant, antibacterial and antifungal agents: Synthesis and invitro assessments. *Food Chem.* 2010, 120, 1011–1018.
132. Ronad, P.M.; Noolvi, M.N.; Sapkal, S.; Dharbhamulla, S.; Maddi, V.S. Synthesis and antimicrobial activity of 7-(2-substituted phenylthiazolidinyl)-benzopyran-2-one derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 85–89.
133. Amin, R.; Krammer, B.; Abdel-Kader, N.; Verwanger, T.; El-Ansary, A. Antibacterial effect of some benzopyrone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 372–378.
134. Karthikeyan, M.S.; Prasad, D.J.; Poojary, B.; Bhat, K.S.; Holla, B.S.; Kumari, N.S. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 7482–7489.
135. Saravanan, G.; Pannerselvam, P.; Prakash, C.R. Synthesis and anti-microbial screening of novel Schiff bases of 3-amino-2-methyl quinazolin 4-(3H)-one. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2010, 1, 320–325.
136. De Souza, A.O.; Galetti, F.C.S.; Silva, C.L.; Bicalho, B.; Parma, M.M.; Fonseca, S.F.; Marsaioli, A.J.; Trindade, A.C.L.B.; Freitas-Gil, R.P.; Bezerra, F.S.; et al. Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds. *Quim. Nova.* 2007, 30, 1563–1566.
137. Rathelot, P.; Vanelle, P.; Gasquet, M.; Delmas, F.; Crozet, M.P.; Timon-David, P.; Maldonado, J. Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity. *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 503–508.
138. Jarrahpour, A.; Khalili, D.; de Clercq, E.; Salmi, C.; Brunel, J.M. Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules* 2007, 12, 1720–1730.

139. Bringmann, G.; Dreyer, M.; Faber, J.H.; Dalsgaard, P.W.; Staerk, D.; Jaroszewski, J.W. Ancistrotanine C and related 5,1' and 7,3' -coupled naphthyl-isoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 743–748.
140. Guo, Z.; Xing, R.; Liu, S.; Zhong, Z.; Ji, X.; Wang, L. Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydr. Res.* 2007, 342, 1329–1332.
141. Wu, Z.S.; Lu, Z.P.; Yen, Z.H. Synthesis, characterization and antifungal activity of glycylglycine Schiff base complexes of 3d transition metal ions. *Trans. Met. Chem.* 1993, 18, 291–294.
142. Shi, L.; Ge, H.M.; Tan, S.H.; Li, H.Q.; Song, Y.C.; Zhu, H.L. Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 558–564. *Molecules* 2013, 18, 12289
143. Golcu, A.; Tumer, M.; Demirelli, H.; Wheatley, R.A. Cd(II) and Cu(II) complexes of polydentate Schiff base ligands: Synthesis, characterization, properties and biological activity. *Inorg. Chim. Acta* 2005, 358, 1785–1797.
144. Paulus, E.F.; Dornberger, K.; Werner, W.; Fenske, D. Madurahydroxylactone. *Acta Crystallogr.* 1994, 50, 2064–2067.
145. Heinisch, L.; Roemer, E.; Jutten, P.; Haas, W.; Werner, W.; Mollmann, U. Semisynthetic derivatives of madurahydroxylactone and their antibacterial activities. *J. Antibiot.* 1999, 52, 1029–1041.
146. Pandeya, S.; Sriram, D.; Nath, G.; de Clercq, E. Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine. *IL Farmaco* 1999, 54, 624–628.
147. Wang, P.H.; Keck, J.G.; Lien, E.J.; Lai, M.M.C. Design, synthesis, testing and quantitative structure–activity relationship analysis of substituted salicylaldehyde Schiff bases of 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate as new antiviral agents against coronavirus. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 608–614.

148. Sriram, D.; Yogeewari, P.; Myneedu, N.S; Saraswat, V. Abacavir prodrugs: Microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2127–2129.
149. Hu, G.; Wang, G.; Duan, N.; Wen, X.; Cao, T.; Xie, S.; Huang, W. Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): S-triazole Schiff–Mannich bases derived from ofloxacin. *Acta Pharm. Sinica B* 2012, 2, 312–317.
150. Smith, Michael B.; March, Jerry (2007), *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6th ed.), New York: Wiley-Interscience, ISBN 978-0-471-72091-1
151. Klaus Hunger; Peter Mischke; Wolfgang Rieper; Roderich Raue; Klaus Kunde; Aloys Engel (2005). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. doi:10.1002/14356007.a03_245.
152. Pai, Damodar M.; Melnyk, Andrew R.; Weiss, David S.; Hann, Richard; Crooks, Walter; Pennington, Keith S.; Lee, Francis C.; Jaeger, C. Wayne; Titterington. "Imaging Technology, 2. Copying and Nonimpact Printing Processes". *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. pp. 1–53. doi:10.1002/14356007.o13_o08.pub2.
153. J. L. Hartwell and Louis F. Fieser. "Coupling of o-tolidine and Chicago acid". *Organic Syntheses.; Collective Volume, vol. 2, p. 145*
154. H. T. Clarke and W. R. Kirner. "Methyl red". *Organic Syntheses.; Collective Volume, vol. 1, p. 374*
155. Khazaei; et al. (2012). "azo amine coupling giving triazenes, and triazene's decomposition giving diazonium salt". *Synlett.* 23 (13): 1893–1896. doi:10.1055/s-0032-1316557.
156. Wiley Subscription Services (2013). "Synthesis, characterization, and application of a triazene-base polymer". *Journal of Applied Polymer Science.* 129 (6): 3439–3446. doi:10.1002/app.39069.

157. Serge Ratton, Bernard Botannet (1981). "Preparation of aromatic azoamines by diazotization/coupling/rearrangement of aromatic amines". US Patent 4275003A.
158. Chung KT and Cerniglia CE (1992) Mutagenicity of azo dyes: structure activity relationships. *Mutat. Res.* 277: 201-220. DOI: 10.1016/0165-1110(92)90044-A
159. Jinqi L and Houtian L (1992) Degradaation of azo dyes by algae. *Environ. Pollut.* 75: 273-278. DOI: 10.1016/0269-7491(92)90127-V
160. Rosenkranz HS and Kolpman G (1990) The structural basis of the mutagenicity of chemicals in *Salmonella typhimurium*: the national toxicology program data base. *Mutat. Res.* 228: 51-80. DOI: 10.1016/0027-5107(90)90014-U
161. Ferraz ERA, Umbuzeiro GA, de-Almeida G, Caloto-Oliveira A, Chequer FMD and Zanoni MVB (2011) Differential toxicity of Disperse Red 1 and Disperse Red 13 in the Ames test HepG2 cytotoxicity assay and *Daphnia* acute toxicity test. *Environ. Toxicol.* 26: 489-497. DOI: 10.1002/tox.20576
162. Wong Y and Yu J (1999) Laccase catalyzed decolorization of synthetic dyes. *Water Res.* 33: 3512-3520. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2005.04.028
163. Mansour HB, Ayed-Ajmi Y, Mosrati R, Corroler D, Ghedira K and Barillier D (2010) Acid Violet 7 and its biodegradation products induce chromosome aberrations, lipid peroxidation and cholinesterase inhibition in mouse bone marrow. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 17: 1371-1378. DOI: 10.1007/s11356-010-0323-1
164. L, Mahdhi A, Cheref A and Bakhrouf A (2011) Decolorization and degradation of azo dye Methyl Red by an isolated *Sphingomonas paucimobilis*: biotoxicity and metabolites characterization. *Desalination* 274: 272-277. DOI: 10.1016/j.desal.2011.02.024
165. Tsuboy MS, Angeli JPF, Mantovani MS, Knasmuller S, Umbuzeiro GA and Ribeiro LR (2007) Genotoxic, mutagenic and cytotoxic effects of the commercial dye C.I Disperse Blue 291 in the human hepatic cell line HepG2. *Toxicol. in Vitro* 21: 1650-1655. DOI: 10.1016/j.tiv.2007.06.020

166. Parliament THEE, Council THE, The OF and Union P (2008) L 354/16, (1333), 16-33. http://stud.epsilon.slu.se/7643/7/gil_c_150223.pdf
167. Rafii F, Hall JD and Cerniglia CE (1997) Mutagenicity of azo dyes used in foods, drugs and cosmetics before and after reduction by *Clostridium* sp. from the human intestinal tract. *Food Chem. Toxicol.* 35: 897-901. DOI: 10.1016/S0278-6915(97)00060-4
168. Singh RL (1989) Metabolic disposition of (14-C) Metanill Yellow in rats. *Biochem. Int.* 19: 1109-1116.
169. Singh RL, Khanna SK and Singh GB (1987) Safety evaluation studies on pure Metanil Yellow acute and sub-chronic exposure responses. *Bev. Food World* 74: 9-13.
170. Estimation of ground state and excited state dipole moments of a novel Schiff base derivative containing 1, 2, 4-triazole nucleus by solvatochromic method *Journal of Molecular Liquids* Volume 215, March 2016, Pages 387-395.
171. Synthesis, characterization and photophysical studies of a novel schiff base bearing 1, 2, 4-Triazole scaffold *Journal of Molecular Structure* Volume 1113, 5 June 2016, Pages 60-69.
172. Aluminum and zinc complexes supported by functionalized phenolate ligands: Synthesis, characterization and catalysis in the ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone and rac-lactide *Journal of Organometallic Chemistry* Volume 693, Issue 19, 15 September 2008, Pages 3151-3158
173. Pharmacological and Predicted Activities of Natural Azo Compounds Valery M. Dembitsky. Tatyana A. Glorizova. Vladimir V. Poroikov
174. Synthesis of azo dyes possessing N-heterocycles and evaluation of their anti-cancer and antibacterial properties Zarrin Ghasemi, Sajjad Azizi, Roya Salehi & Hossein Samadi Kafil *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* volume 149, pages 149–157 (2018)
175. US4643993A Substituted heterocycl-phenyl-(sulfonyl-orphosphonyl)-amidines 2004-02-17