

УДК 547.794

Ю. В. Суворова, Е. А. Петухова, Е. А. Данилова, Д. В. Тюрин

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИСТИАДИАЗОЛОВ С ЭТИЛЬНЫМ И БУТИЛЬНЫМ СПЕЙСЕРАМИ

Ивановский государственный химико-технологический университет,
Шереметевский пр., д. 7, 153000 Иваново, Россия.
E-mail: butina@isuct.ru

Данная статья посвящена выбору наиболее эффективного препаративного метода синтеза бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)алканов – двухъядерных диаминов, содержащих фрагменты симметричного 1,3,4-тиадиазола, соединенные алкильными спейсерами различной длины. Строение полученных соединений установлено на основании данных ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Показана возможность использования этих молекул как прекурсоров для синтеза макрогетероциклических соединений с увеличенной координационной полостью, состоящих из шести малых циклов. В ходе работы варьированием времени выдержки и температуры реакционной массы определены оптимальные условия синтеза бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана и бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана. Проведен виртуальный скрининг полученных соединений для прогнозирования антибактериальной и биологической активностей и токсических свойств целевых продуктов. На основе известных литературных данных о полиядерных диаминах можно предположить проявление жидкокристаллических свойств синтезированных молекул.

Ключевые слова: бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)алкан, спейсер, двухъядерные диамины, синтез, виртуальный скрининг, макрогетероциклические соединения.

DOI: 10.18083/LCAppl.2020.4.27

Yu. V. Suvorova, E. A. Petukhova, E. A. Danilova, D. V. Tyurin

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF BISTHIADIAZOLES WITH ETHYL AND BUTYL SPACERS

Ivanovo State University of Chemistry and Technology,
7 Sheremetev Av., Ivanovo, 153000, Russia. E-mail: butina@isuct.ru

This article is devoted to a selection of the most effective preparative method for the synthesis of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)alkanes. These compounds are binuclear diamines consisting of symmetrical 1,3,4-thiadiazole fragments connected by alkyl spacers of various lengths. The structures of the obtained compounds were determined by IR spectroscopy, mass-spectrometry and elemental analysis. The possibility of using these molecules as precursors for the synthesis of macroheterocyclic compounds with expended coordination cavity consisting of six small cycles was demonstrated. Optimal synthesis conditions of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)ethane and bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)butane were found by variation of reaction time and temperature. Virtual screening of the obtained compounds was carried out in order to predict antibacterial and biological activities as well as toxic properties of the targeted products. On the basis of the known literature data on polynuclear diamines, the exhibition of the liquid crystal properties of the synthesized molecules is supposed.

Key words: bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)alkane, spacer, binuclear diamines, synthesis, virtual screening, macroheterocyclic compounds.

Введение

Макрогетероциклические соединения (Мс) проявляют нелинейно-оптические, люминесцентные, жидкокристаллические, противоопухолевые, антибактериальные свойства, которые позволяют широко использовать подобные молекулы в технике и медицине [1–8]. Все большее значение приобретают Mc с расширенной π -электронной системой и координационной полостью, которая способна вмещать один атом металла большого радиуса или несколько атомов меньшего радиуса. Подобные характеристики дают возможность применять Mc в качестве сенсибилизаторов в фотодинамической терапии онкологических заболеваний и анионных рецепторов [9–12]. Прекурсорами для синтеза Mc с расширенной координационной полостью являются двух-, трех- и полиядерные диамины, которые, в свою очередь также обладают полезными качествами. Например, известно нециклическое соединение на основе 1,3-бис(*n*-аминофенокси)бензола (Диамина Р), проявляющее мезоморфные свойства [13], из которого синтезирован восьмичленный макрогетероцикл [14].

Данная работа посвящена разработке эффективного препаративного метода синтеза двухъядерных диаминов, содержащих два 1,3,4-тиадиазольных цикла, связанных этильным и бутильным спейсерами. Строение полученных соединений установлено данными ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Для прогнозирования антибактериальных, биологических и токсических свойств молекул выполнен виртуальный скрининг с использованием программ PASS, GUSAR и Anti-Bac-Pred.

Эксперимент

Тиосемикарбазид (Вектон, «Ч») перекристаллизовывали из воды с активированным углем ($T_{пл} = 180$ °С). Янтарную и адипиновую кислоты (Вектон, «ИМП») использовали как коммерческий продукт без дальнейшей очистки.

ИК-спектры получены на спектрометре AVATAR 360 FT-IR с приставкой диффузионного отражения *Tensor 27 Bruker Optics*. Образцы готовили тщательным растиранием синтезированных соединений с KBr и дальнейшим прессованием

таблетки. Определение содержания углерода, водорода, азота и серы в образцах исследуемых соединений было проведено на анализаторе *FLASH EA1112 Termo Quest. MALDI-TOF* масс-спектры записывали на приборе *AXIMA Confidence* (SHIMADZU) в режиме положительных ионов. Образцы готовили растворением синтезированных соединений в ДМФА ($c = 10^{-4}$ – 10^{-6} моль·л^{−1}). В качестве матрицы использовали CHCA – α -циано-4-гидроксиоричную кислоту.

Метод А. Смесь, состоящую из 4 г тиосемикарбазида (44 ммоль) и 22 ммоль соответствующей дикарбоновой кислоты (2,6 г янтарной или 3,2 г адипиновой кислот), предварительно тщательно растертых, растворяли в 52 мл оксихлорида фосфора. Температуру ступенчато поднимали до 60 °С в течение 30 мин, выдерживали при этой температуре 20–25 мин. Затем реакционную массу выливали на лед и вымораживали примеси, которые затем отфильтровывали. Продукт выделяли из фильтрата добавлением 40 %-ного раствора NaOH до pH = 7. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали, промывали ледяной водой от неорганических примесей, органическими растворителями, сушили.

Метод Б. Смесь, состоящую из 4 г тиосемикарбазида (44 ммоль) и 22 ммоль соответствующей дикарбоновой кислоты (2,6 г янтарной или 3,2 г адипиновой кислот), предварительно тщательно растертых, растворяли в 22 мл 36 %-ой соляной кислоты. В ходе эксперимента варировали температуру и время выдержки. По окончании синтеза добавляли 40 %-ый раствор NaOH до нейтральной среды. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали, промывая ледяной водой, органическими растворителями, сушили.

Бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этан.

$T_{пл} = 184$ – 186 °С. Найдено, %: С 31.89, Н 3.28, N 36.98, S 27.85. $C_6H_8N_6S_2$. Вычислено, %: С 31.57, Н 3.53, N 36.81, S 28.09. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3237 (N–H_{вал}^{асимм}), 3101 (N–H_{вал}^{симм}), 2789 (CH₂–CH_{2вал}), 1640 (N–H_{деф}), 1529 (C=N_{вал}), 1400 (CH₂–CH_{2деф}), 1333, 1149, 1053, 688, 639, 422. MALDI-TOF MS (CHCA), m/z : 228.37 [M]⁺, 229.41 [M+H]⁺, 251.43 [M+Na]⁺, 266.39 [M+K-H]⁺, 272.48 [M+2Na-2H]⁺, 294.50 [M+Na+K+4H]⁺, 310.49 [M+2Na+K-3H]⁺. Рассчитано на $C_6H_8N_6S_2$. EM 228.03.

Бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутан.

$T_{\text{пл}} = 210\text{--}212\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: C 37.80, H 4.47, N 32.95, S 24.78. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 37.48, H 4.72, N 32.78, S 25.01. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3272 (N–H_{вал}^{асимм}), 3099 (N–H_{вал}^{симм}), 2860 (CH₂–CH₂вал), 1635 (N–H_{деф}), 1523 (C=N_{вал}), 1396 (CH₂–CH₂деф), 1342, 1233, 1184, 1057, 697, 589, 444. MALDI-TOF MS (CHCA), m/z : 257.60 [M+H]⁺, 279.64 [M+Na]⁺, 295.63 [M+K]⁺, 322.72 [M+Na+K+4H]⁺. Рассчитано на $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}_2$. EM 256.06.

Прогнозирование спектра биологической и антибактериальной активности, а также токсичности синтезированных соединений проводили с использованием программных комплексов *PASS*, *GUSAR* и *Anti-Bac-Pred*, находящихся в свободном доступе в сети Интернет [15–17].

Обсуждение результатов

В литературе [18] представлен способ синтеза бистиадиазолалканов путем превращения соответствующей дикарбоновой кислоты в среде хлористого тионила в хлорангидрид и взаимодействием последнего с тиосемикарбазидом с добавлением моногидрата как водоотнимающего средства. При этом целевые продукты были получены авторами [18] с достаточно высокими выходами, кото-

рые составляли порядка 90 %. Воспроизведение предложенных методик привело нас к несколько иным результатам: мы наблюдали разрушение тиосемикарбазида в среде хлористого тионила и гидролиз хлорангидридов дикарбоновых кислот при отгонке избытка тионилхлорида.

Поэтому нами была предложена методика получения бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана (1) и -бутана (2) взаимодействием хорошо растертых эквимольных количеств тиосемикарбазида и янтарной или адипиновой кислот в среде оксихлорида фосфора (схемы 1 и 2). При этом температуру реакционной массы поднимали ступенчато до 60 $^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и выдерживали при этой температуре 20–25 мин. Дальнейшее увеличение температуры приводило к появлению запаха меркаптанов, что свидетельствовало о разрушении тиосемикарбазида. Целевой продукт выделяли выливанием реакционной массы на лед и добавлением 40 %-го раствора едкого натра до $\text{pH} = 7$. Полученный осадок отфильтровывали, тщательно промывали ледяной водой для удаления неорганических примесей, а затем органическими растворителями. Осадок белого цвета был высушен при 110–120 $^{\circ}\text{C}$. При этом выход 1 составил 59 %, 2 – 62 %, что значительно ниже, чем в работе [18].

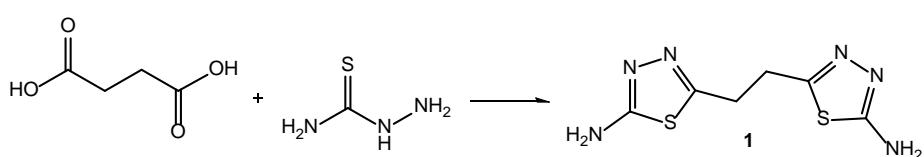


Схема 1. Синтез бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана
Scheme 1. Synthesis of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)ethane

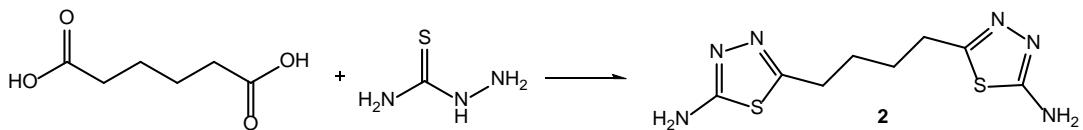


Схема 2. Синтез бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана.
Scheme 2. Synthesis of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)butane.

Выход полученных продуктов оказался неудовлетворительным. Было предложено вести синтез в среде соляной кислоты, варьируя температуру реакции и продолжительность синтеза, так как

выдержка при 60 $^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин позволила получить соединение 1 лишь с выходом 39 %, соединение 2 – с выходом 45 %. Данные по выходам приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Зависимость выхода бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана от температуры и продолжительности синтеза

Table 1. The yield dependence on temperature and synthesis time for bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)ethane

Время, ч	Температура, °C	Масса, г	Выход, %
4	75	0,81	16,20
4	85	1,21	28,70
5	85	2,84	51,20
6	85	3,78	75,24
8	85	3,96	79,50
10	85	3,82	76,70
3	95	2,65	53,21
4	95	3,50	70,27
5	95	3,44	69,07

Таблица 2. Зависимость выхода бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана от температуры и продолжительности синтеза

Table 2. The yield dependence on temperature and synthesis time for bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)butane

Время, ч	Температура, °C	Масса, г	Выход, %
1	75	0,07	1,25
2	75	0,16	2,86
4	75	0,25	4,47
2	85	0,86	15,37
4	85	1,05	18,76
4	95	4,22	75,40
4	105	4,70	83,93
5	105	4,82	86,10
6	105	4,62	82,50
4	115	4,92	88,07

Как можно увидеть из данных табл. 1, наиболее приемлемыми и эффективными условиями для проведения реакции синтеза бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана в среде соляной кислоты являются температура 85 °C и время выдержки 8 часов.

Варьирование условий синтеза бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана показало несколько другую картину: наибольшим оказался выход при проведении реакции в течение 4 часов и темпе-

туре 115 °C, но оптимальными условиями, по нашему мнению, являются: температура 105 °C и время выдержки 5 часов, так как при дальнейшем увеличении температуры ощущается запах меркаптанов, что свидетельствует о разрушении исходного тиосемикарбазида.

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

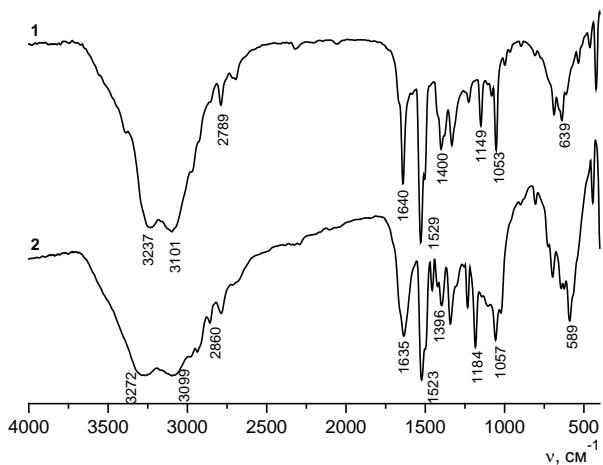


Рис. 1. ИК-спектры (KBr):

1 – бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана
и **2** – бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана

Fig. 1. IR spectra (KBr) of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)ethane (**1**) and bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)butane (**2**)

ИК-спектры всех полученных соединений (рис. 1) являются подобными и содержат полосы в областях 3237–3272, 3099–3101 и 1635–1640 см^{–1}, соответствующие асимметричным, симметричным валентным и деформационным колебаниям N–H связей аминогрупп, соответственно. Полосы при 2789–2860 и 1396–1400 см^{–1} характеризуют, соответственно, валентные и деформационные колебания алкильных спейсеров, при 1523–1529 см^{–1} – валентные колебания связи C=N гетероциклического фрагмента.

В масс-спектре бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана, представленном на рис. 2, присутствуют сигналы с *m/z* 228,37 и 229,41 Да, отвечающие целевым молекулярным ионам в формах [M]⁺ и [M+H]⁺, соответственно.

В масс-спектре бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана, изображенном на рис. 3, наблюдаются пики *m/z* 257,60 и 279,64 Да, соответствующие целевому молекулярному иону в формах [M+H]⁺ и [M+Na]⁺, соответственно.

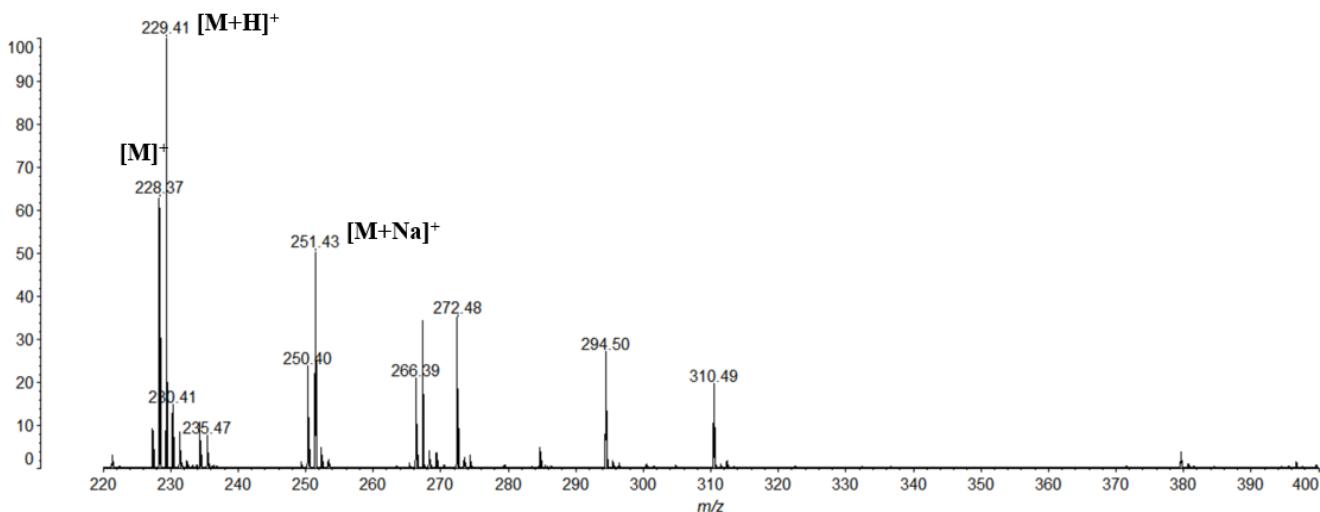


Рис. 2. Фрагмент масс-спектра бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана (MALDI-TOF, CHCA)

Fig. 2. The mass-spectrum fragment of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)ethane (MALDI-TOF, CHCA)

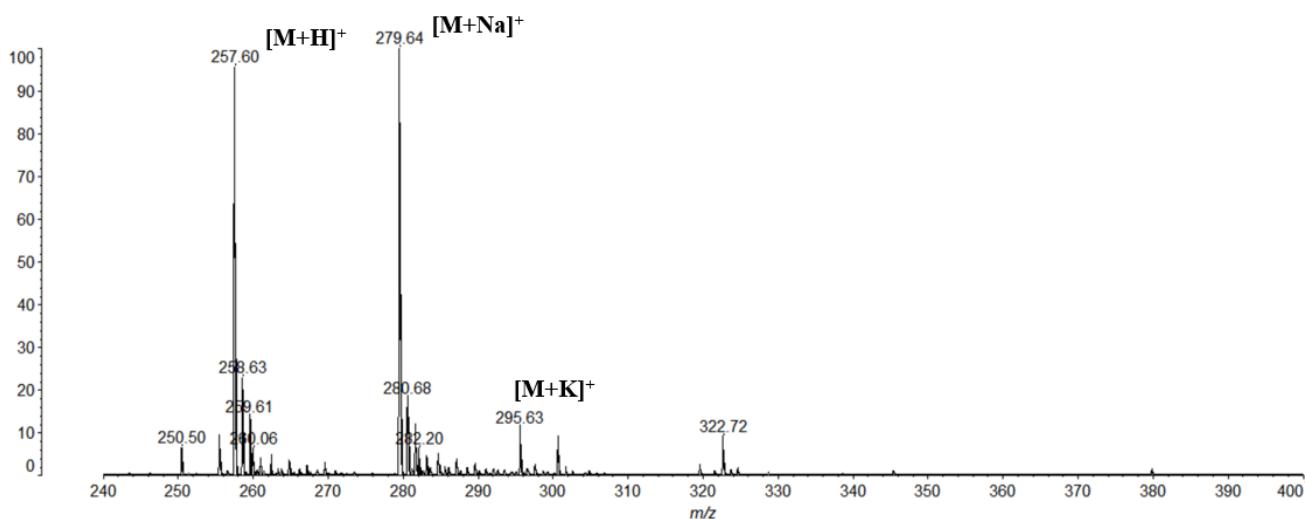


Рис. 3. Фрагмент масс-спектра бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутана (MALDI-TOF, CHCA)

Fig. 3. The mass-spectrum fragment of bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)butane (MALDI-TOF, CHCA)

Таким образом, в среде соляной кислоты нам удалось получить целевые соединения с приемлемыми выходами, что в дальнейшем позволит изучить их прикладные, в частности жидкокристаллические, свойства.

В литературе [18] опубликованы антибактериальные исследования бистиадиазолалканов *in vitro*, которые с уверенностью позволяют говорить о проявлении целевыми соединениями противомикробного действия по отношению к грамположительному штамму *Bacillus Subtilis*. Проведение подобных исследований является достаточно дорогостоящим, поэтому нами в предшествии эксперимента посредством виртуального скрининга с использованием программы *Anti-Bac-Pred* спрогнозировано, что с увеличением длины алкильного спейсера происходит сужение спектра и уменьшение антибактериальной активности. Так, бистиадиазолэтан может проявлять антибактериальную активность по отношению к штаммам *Shigella sp.* (Γ -) и *Clostridium ramosum* (Γ +) с вероятностью 63 % и 45,7 %, соответственно. Бистиадиазолбутан может быть активен по отношению к штамму *Shigella sp.* с вероятностью 54,3 %.

Кроме оценки антибактериальной активности с использованием программы *PASS* был получен спектр биологических действий, который содержал две величины (P_a – быть активным и P_i – быть неактивным) для каждого вида активности. Скрининг показал, что с вероятностью 70,3 % и 72,4 % данные молекулы потенциально могут про-

являть свойства мукомебранного протектора, который выполняет защитную функцию слизистых оболочек организма, что на фоне нынешней эпидемиологической обстановки является актуальным. Кроме того, бистиадиазолэтан может являться ингибитором АТФ-азы ($P_a = 0,726$; $P_i = 0,012$), мурамоилтетрапептид карбоксипептидазы ($P_a = 0,721$; $P_i = 0,013$), птерин деаминазы ($P_a = 0,713$; $P_i = 0,010$), НАДФ⁺-зависимой дегидрогеназы ($P_a = 0,713$; $P_i = 0,051$) – ферментов, играющих важную роль в различных метаболических путях. Бистиадиазолбутан потенциально способен ингибировать убехинол-цитохром-с редуктазу ($P_a = 0,710$; $P_i = 0,065$), т. е. быть участником важнейшего в организме человека процесса – окислительного фосфорилирования – биохимической генерации АТФ.

По данным программы *GUSAR* анализируемые соединения 1 и 2 относятся к слаботоксичным веществам (4 класс опасности). Они не обладают тератогенностью и мутагенностью. Вероятность проявления нежелательных эффектов выражена слабо.

Выходы

Таким образом, нами были подобраны наиболее эффективные методы синтеза бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этана и -бутана. Методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа установлено строение полученных соединений.

Выполнен виртуальный скрининг биологических и антибактериальных свойств синтезированных молекул, который показал перспективность дальнейшего исследования бистиадиазолалканов *in vitro*.

Исследования синтезированных соединений проводились с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ».

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ МК-1396.2020.3.

Список литературы / References

- Zamilatskov I.A., Savinkina E.V., Volov A.N., Grigoriev M.S., Lonin I.S., Obolenskaya L.N., Ponomarev G.V., Koifman O.I., Kuzovlev A.S., Kuzmicheva G.M., Tsivadze A.Yu. Syntheses, Structures and Photosensitizing Properties of New Pt^{II} and Pd^{II} Porphyrinates. *Macroheterocycles*, 2012, **5** (4–5), 308–314. **DOI:** 10.6060/mhc2012.121100z.
- Кудаярова Т. В., Данилова Е. А., Исяйкин М. К., Семенишин Н. Н., Русакова Н. В. Исследование люминесцентных свойств циклических и ациклических тиадиазолсодержащих соединений // Журн. общ. хим.. 2014. Т. 84, № 9. С. 1466–1470. **DOI:** 10.1134/S1070363214090114. [Kudayarova T.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K., Semenishin N.N., Rusakova N.V. Study of Luminescence Properties of Cyclic and Acyclic Thiadiazole-Containing Compounds. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2014, **84** (9), 1706–1710].
- Butina Yu.V., Kudayarova T.V., Danilova E.A., Semenishin N.N. Synthesis and Properties of Macroheterocyclic Compound of ABBB-type with Fragment of 5-Amino-2-dodecyl-3-imino-1,2,4-thiadiazoline. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2016, **59** (10), 36–40. **DOI:** 10.6060/tccct.20165910.5438.
- Butina Yu.V., Danilova E.A., Kudayarova T.V., Malyasova A.S. Macroheterocyclic Compound of ABBB-Type Containing 2N-Alkyl Substituted 1,2,4-Thiadiazoline Fragment: Synthesis and Acid-Base Properties. *Macroheterocycles*, 2018, **11** (1), 59–66. **DOI:** 10.6060/mhc180166d.
- Раскильдина Г. З., Сахабутдинова Г. Н., Злотский С. С., Султанова Р. М., Мещерякова С. А., Шумадалова А. В., Борцова Ю. Л., Кузьмина У. Ш. Антиоксидантная и цитотоксическая активность ряда О- и S-содержащих макроциклов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2020. Т. 63, № 3. С. 82–87. **DOI:** 10.6060/ivkkt.20206303.6118. [Raskil'dina G.Z., Sakhabutdinova G.N., Zlotsky S.S., Sultanova R.M., Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V., Bortsova Y.L., Kuzmina U.S. Antioxidant and Cytotoxic Activi-ty of a Series of O- and S-containing Macrocycles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2020, **63** (3), 82–87. (in Russ.)].
- Kustov A.V., Kudayarova T.V., Antonova O.A., Smirnova N.L., Kladiev A.A., Kladiev A.A. Solvation and Ion–ion Interactions in Aqueous and Non-aqueous Solutions of Cationic Cytostatic Agent Prospidium Chloride. *Mendeleev Commun.*, 2019, **29** (4), 441–443. **DOI:** 10.1016/j.mencom.2019.07.029.
- Kuvshinova S.A., Novikov I.V., Kuvshinov G.V., Burmistrov V.A., Islyaikin M.K., Koifman O.I., Litov K.M. Stationary Phase for Gas Chromatography on The Basis of a Precursor of Macroheterocycles and a Nematic Liquid Crystal. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2019, **89**, 574–579. **DOI:** 10.1134/S1070363219030381.
- Yakovleva M.P., Denisova K.S., Mingaleeva G.R., Gazetdinov R.R., Ishmuratov G.Yu. Synthesis of Optically Active Macrolides From L-Menthone Derivatives and Hydrazides of Adipic and 2,6-Pyridinedicarboxylic Acids. *Chem. Nat. Compd.*, 2018, **54**, 496–498. **DOI:** 10.1007/s10600-018-2387-y.
- Ghosh S.K., Ishida M., Cha J.L.W., Lynch V.M., Kim D., Sessler J.L. Synthesis and Anion Binding Studies of o-Phenylenevinylene-bridged Tetrapyrrolic Macrocycle as an Expanded Analogue of Calix[4]pyrrole. *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 3753–3756. **DOI:** 10.1039/C4CC00686K.
- Kataev E.A., Pantos P., Karnas E., Kolesnikov Gr.V., Tananaev I.G., Lynch V.M., Sessler J.L. Perrhenate and Pertechnetate Anion Recognition Properties of Cyclo[8]pyrrole. *Supramol. Chem.*, 2015, **27** (5–6), 346–356. **DOI:** 10.1080/10610278.2014.988628.
- Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V. Aggregation of Water Soluble Octaanionic Phthalocyanines and Their Photoinactivation Antimicrobial Effect in Vitro. *Mendeleev Commun.*, 2020, **30** (5), 621–623. **DOI:** 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
- Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B. Synthesis and Investigation of Novel Chlorin Sensitizers Containing the Myristic acid Residue for Antimicrobial Photodynamic Therapy. *Dyes and Pigments*, 2020, **173**, 107948. **DOI:** 10.1016/j.dyepig.2019.107948.
- Данилова Е. А., Воронцова А. А., Меленчук Т. В., Исяйкин М. К., Ананьева Г. А., Жарникова Н. В., Быкова В. В., Усольцева Н. В. Синтез и мезоморфные свойства нециклического соединения на основе 1,3-бис(*n*-аминофенокси)бензола // Жидк. крист. и их практич. использ. 2011. Вып. 1 . С. 17–25. [Danilova E.A., Vorontsova A.A., Melenchuk T.V., Islyaikin M.K., Anan'eva G.A., Zarnikova N.V., Bykova V.V., Usol'tseva N.V. Synthesis and Mesomorphic Properties of Acyclic Compound Based on 1,3-Bis(*p*-aminophenoxy)benzene. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2011, 1, 17–25. (in Russ.)].

14. Данилова Е. А., Бутина Ю. В., Кудаярова Т. В., Ислайкин М. К. Синтез макрогетероциклического соединения на основе диамина Р // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2014. Т. 57, № 10. С. 20–23. [Danilova E.A., Butina Yu.V., Kudayarova T.V., Islyaikin M.K. Synthesis of Macroheterocyclic Compound on Based of Diamine P. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2014, **57** (10), 20–23. (in Russ.)].
15. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the PASS Online Web Resource. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2014, **50** (3), 444–457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
16. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*, 2011, **30** (2–3), 241–250. DOI: 10.1002/minf.201000151.
17. Компьютерная программа Anti-Bac-Pred. <http://way2drug.com/antibac/>.
18. Ashutosh B., Ankur J., Kumar N.R., Sonia G., Niharika S., Vivek D., Pramod S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Azol Substituted Derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 2009, **1** (3), 207–210.

Поступила 28.10.2020 г.

Received 28.10.2020

Принята 24.11.2020 г.

Accepted 24.11.2020