

УДК 547.792.1

Т. В. Кустова, Е. А. Данилова, А. М. Сеницын

**КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С МАРГАНЦЕМ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
3,5-ДИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА. СИНТЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

Ивановский государственный химико-технологический университет,
Шереметевский проспект, д. 7, 153000 Иваново, Россия.
E-mail: melenchuktv@mail.ru

Разработка новых или рационализация известных методов синтеза гетероциклических соединений, их металлокомплексов и производных, выступающих в качестве прекурсоров при получении лекарственных препаратов, макрогетероциклических соединений (Мс) являются значимыми задачами в синтезе органических веществ. На наш взгляд, с этой точки зрения триазолы и их производные – это наиболее перспективные объекты для химической модификации, что позволит создать высокоэффективные биологически активные соединения различного строения. Данный материал представляет собой продолжение начатых нами ранее исследований (мезоморфных и биологических свойств) 3,5-диамино-1,2,4-триазола и его производных с целью расширения возможности их практического применения. В настоящей работе обсуждается синтез и состав марганцевых комплексов различного строения на основе 3,5-диамино-1Н-1,2,4-триазола, который сам по себе широко используется в медицинской практике и, что особенно важно, для лечения онкологических заболеваний. Кроме того, марганец – один из важнейших переходных металлов в организме человека, который принимает активное участие в метаболизме и антиоксидантной системе организма. Низкая токсичность в сочетании с низкими дозами марганца и его присутствие в активных центрах многих ферментов создает предпосылку для создания биомиметических марганец-содержащих комплексов с фармакологической активностью. Комплексные соединения марганца могут обладать широким набором полезных свойств, для которых химия комплексных соединений еще недостаточно изучена. Строение полученных соединений установлено на основании данных ЯМР, ЭСП, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, данных сканирующего электронного микроскопа и термогравиметрии.

Ключевые слова: 3,5-диамино-1,2,4-триазол (гуаназол), металлокомплексы, комплексные соединения, ионы марганца, макрогетероциклические соединения, синтез, свойства.

DOI: 10.18083/LCAppl.2020.2.35

T. V. Kustova, E. A. Danilova, A. M. Sinitsyn

**COMPLEX COMPOUNDS WITH MANGANESE ON THE BASIS OF 3,5-DIAMINO-1,2,4-
TRIAZOLE DERIVATIVES. SYNTHESIS AND PROSPECTS FOR APPLICATION**

Ivanovo State University of Chemistry and Technology,
7 Sheremetevsky Ave., 153000, Ivanovo, Russia
E-mail: melenchuktv@mail.ru

The development of new or rationalization of known methods for the synthesis of heterocyclic compounds, their metal complexes and derivatives that act as precursors in the preparation of drugs, macroheterocyclic compounds are significant tasks in the synthesis of organic substances. In our opinion, from this point of view, triazoles and their derivatives are the most promising objects for chemical modification, which will create highly effective biologically active compounds of various structure. This paper is a continuation of our earlier studies of 3,5-

diamino-1,2,4-triazole and its derivatives, in order to expand the possibility of their practical application. Here, we discuss the synthesis and composition of manganese complexes of various structures based on 3,5-diamino-1H-1,2,4-triazole, which itself is widely used in medical practice and, most importantly, for the treatment of cancer. In addition, manganese is one of the most important transition metals in the human body, which takes an active part in the metabolism and antioxidant system of the body. Low toxicity in combination with low doses of manganese and its presence in the active centers of many enzymes creates the prerequisite for the creation of biomimetic manganese-containing complexes with pharmacological activity. The structure of the obtained compounds was established using modern physico-chemical research methods.

Key words: 3,5-diamino-1,2,4-triazole (guanazole), metal complexes, complex compounds, manganese ions, macroheterocyclic compounds, synthesis, properties.

Введение

Производные азотсодержащих гетероциклов находят самое широкое применение в создании устройств, работающих на жидких кристаллах, а также в качестве различных антимикробных препаратов [1–2]. На наш взгляд, с этой точки зрения триазолы и их производные – это наиболее перспективные объекты для химической модификации.

Данная работа является продолжением серий исследований 3,5-диамино-1,2,4-триазола и его производных с целью расширения возможности их практического применения. Нами ранее были изучены биологические и мезоморфные свойства 1N-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов с целью создания перспективных жидкокристаллических и биологически активных объектов на их основе [3–9]. В результате проведенных исследований было обнаружено, что производные с додецильным и гексадецильным фрагментами обладают жидкокристаллическими свойствами [6, 8, 9]. Антимикробные исследования дискодиффузионным методом в раневых покрытиях показали, что композиции, созданные на основе 1-децил-3,5-диамино-1,2,4-триазола обладают высокой антибактериальной активностью и могут быть использованы для приготовления лекарственных повязок [7, 9].

В настоящее время поиск лекарственных препаратов, обладающих селективным действием на раковые клетки, является перспективным направлением в онкологии. Известно, что ряд производных 3,5-диамино-1,2,4-триазола (гуаназола) используется в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, в частности, рака груди (летрозол, анастрозол) [10–12]. Реакционные центры гуаназола могут быть использованы для введения

в его структуру дополнительных заместителей или ионов металлов, что открывает перспективу применения. Анализ литературы показал, что по синтезу металлокомплексов с гуаназолом сведения ограничиваются синтезом цинковых, палладиевых, серебряных, рутениевых и медных комплексов [13–17], хотя использование металлокомплексов гуаназолов с ионами марганца может позволить выйти на качественно новый уровень противотуморальной активности.

Марганец (Mn^{2+}) является одним из наиболее важных, жизненно необходимых микроэлементов и принимает активное участие в метаболизме и антиоксидантной системе организма. Данный элемент способен вмешиваться в тончайшие иммунологические механизмы. Эффекты марганца связаны с его способностью ускорять процесс транскрипции путем активации РНК-полимеразы, влиять на обмен фосфолипидов клеточных мембран [18]. Низкая токсичность в сочетании с низкими дозами марганца и его присутствие в активных центрах многих ферментов создает предпосылку для создания биомиметических марганецсодержащих комплексов с фармакологической активностью.

Таким образом, использование соединений марганца является перспективным в плане применения этого биогенного металла при неопластических процессах. Кроме того, комплексные соединения марганца могут обладать широким набором полезных свойств, для которых химия комплексных соединений еще недостаточно изучена. В этой связи разработка оптимальных методов синтеза новых потенциальных противоопухолевых средств – комплексных соединений 3,5-диамино-1,2,4-триазола с ионами марганца является актуальной и научно значимой задачей.

Эксперимент

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

Электронные спектры поглощения регистрировали в УФ- и видимой областях на спектрофотометре *HITACHI U-2001* в кварцевых кюветах толщиной 1, 2 или 10 мм. 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, серы и кислорода 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 и отрицательных ионов. Образцы готовили растворением синтезированных соединений в соответствующих растворителях ($c = 10^{-4}$ – 10^{-6} моль·л⁻¹). В качестве матриц использовали DHB – 2,5-дигидроксibenзойную кислоту, CHCA – α -циано-4-гидроксикоричную кислоту. Для получения физики поверхности исследуемых образцов использовался сканирующий электронный микроскоп *Vega 3 SBH*.

Синтез гуаназола **1** проводили по известной методике [8, 19] реакцией циклизации дициандиамида и гидразин гидрата. Синтез нитрата 3,5-диамино-1H-1,2,4-триазола **2** получен по методике, приведенной в литературе [20]. Фенилгуаназол **3** был получен согласно методике [21] сплавлением солянокислого фенилгидразина с дициандиамином. 3,5-Бис(5-трет.-бутил-1-имино-3-изоиндолинилиденамино)-1,2,4-триазол **4** получали по методике, приведенной в литературе [22].

Синтез марганцевых комплексов типа $[MnL]$ на основе аминотриазолов. Общая методика. Навеску хлорида марганца (II) растворяли при температуре 60 °С в этиловом спирте и к полученному раствору при интенсивном перемешивании добавляли навеску соответствующего лиганда *L*, где *L* – это фрагмент гуаназола, фенилгуаназола или нитрата гуаназола, в мольном соотношении 1:1 (для фенилгуаназола 1:2), предварительно растворенную в этаноле. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч при температуре 60 °С, затем

масса самопроизвольно охлаждалась до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали.

3,5-Диамино-1,2,4-триазолдихлоромарганец (II) **5** получали в соответствии с общей методикой из 0,7 г (7,06 ммоль) гуаназола **1**, растворенного в 20 мл этанола, и 1,4 г (7,06 ммоль) четырехводного хлорида марганца (II), растворенного в 30 мл этанола. Выход: 1,43 г (91 %). ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3376 (–NH₂ вал), 1672 (C=N вал), 1499, 1341, 1107, 987. Найдено, %: С 10,79; Н 1,83; N 33,17. С₂H₄N₅MnCl₂. Вычислено, %: С 10,73; Н 1,80; N 31,27. ЭСП, $\lambda_{\text{max/нм}}$, (H₂O): 220, 228, 245, 328. *MALDI-TOF MS* (DHB), *m/z*: 221,15 [M+H]⁺. EM 222,92.

Нитрат 3,5-диамино-1,2,4-триазолдихлоромарганца (II) **6** получали в соответствии с общей методикой из 0,22 г (1,35 ммоль) нитрата гуаназола **2**, растворенного в 10 мл этанола, и 0,17 г (1,35 ммоль) безводного хлорида марганца (II), растворенного в 5 мл этанола. Выход: 0,54 г (83 %). *MALDI-TOF MS*, *m/z*: 506,18 [M+Na]⁺, 284,67 [M-2Tr+H]⁺. EM 483,02.

ди[3,5-Диамино-1-фенил]-1,2,4-триазолдихлоромарганец (II) **7** получали в соответствии с общей методикой из 0,05 г (0,286 ммоль) фенилгуаназола **3**, растворенного в 10 мл этанола, и 0,026 г (0,209 ммоль) безводного хлорида марганца (II), растворенного в 5 мл этанола. Выход: 0,068 г (64 %). *MALDI-TOF MS* (CHCA), *m/z*: 506,19 [M+2H]⁺. EM 504,16.

Нитрат [9,21-Дигидро-5,24:12,17-диимино-1,10:19,22-динитрило-[с,т]-добензо-[1,6,8,9,11,16,18,19]-октаазациклоэкозоктаена-[1,3,5,7,11,13,15,17]] **8**. К раствору метанолята натрия, приготовленному из 0,005 г (1,74 ммоль) металлического натрия и 5 мл метаноля, прибавляли 0,074 г (5 ммоль) фталодинитрила, перемешивали в течение 2,5 ч без доступа солнечного света при комнатной температуре. В образовавшийся раствор вносили 0,1 г (5 ммоль) нитрата 3,5-диамино-1,2,4-триазола и перемешивали реакционную массу при температуре 60 °С в течение 6 ч. Затем, нагрев раствор до 90 °С, добавили 5 мл бутанола и выдерживали в течение 8 ч при кипении. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Очищенное соединение сушили в течение 30 мин при температуре 40 °С. Порошок темно-оранжевого цвета растворяется в большинстве полярных растворителей (ацетонитрил, этилацетат, 2-этоксиэтанол, ДХМ, метанол, этанол, ацетон). Выход: 0,14 г (58 %).

Найдено, %: С 38,82; Н 2,29; N 34,08. $C_{20}H_{14}N_{15}O_9$. Вычислено, %: С 39,42; Н 2,48; N 34,48. ЭСП, $\lambda_{\text{max/нм}}$ ($\text{lg}\epsilon/\text{дм}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), (ДМФА, $c = 10^{-4}$ моль·л $^{-1}$): 333, 350, 366, 503. MALDI-TOF MS, m/z : 523,20 $[\text{Mc} \cdot \text{HNO}_3 + \text{K} + \text{H}]^+$, 551,27 $[\text{Mc} \cdot 2\text{HNO}_3 + \text{Li}]^+$, 639,34 $[\text{Mc} \cdot 3\text{HNO}_3 + \text{Li} + \text{Na}]^+$. EM 609,12. Рассчитано для $\text{Mc} \cdot 3\text{HNO}_3$.

{9,21-Дигидро-5,24:12,17-диимино-1,10:19,22-динитрило-[с,т]-добензо-[1,6,8,9,11,16,18,19]-октаазациклоэйкозактаен-[1,3,5,7,11,13,15,17]} марганец (II) **9**. Смесь, состоящую из 0,05 г (0,119 ммоль) **8** и 0,03 г (0,238 ммоль) ацетата марганца (II) в 7 мл ДМФА, выдерживали при кипении в течение 6 ч. По окончании выдержки добавляли в реакционную массу воду, образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход: 0,0203 г (36 %). ЭСП, $\lambda_{\text{max/нм}}$, (ДМФА): 357. MALDI-TOF MS, m/z : 473,58 $[\text{M}]^+$. EM 473,05.

[3,5-Бис(5-трет.-бутил-1-имино-3-изоиндолинилиденамино)-1,2,4-триазол]марганец (II) хлорид **10**. Смесь, состоящую из 0,03 г (0,05 ммоль) **14** и 0,007 г (0,05 ммоль) хлорида марганца (II) в 5 мл 2-этоксэтанола, выдерживали при температуре 80 °С в течение 3 ч.

Продукт **10** выделяли экстракцией ацетоном. Выход: 0,0254 г (74 %). ЭСП, $\lambda_{\text{max/нм}}$, (Me₂O): 353. MALDI-TOF MS, m/z : 685,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$. EM 685,10.

Продукт **10a** выделяли экстракцией бензолом. Выход: 0,015 г (40 %). ЭСП, $\lambda_{\text{max/нм}}$, (C₆H₆): 357, 374, 394, 714. MALDI-TOF MS, m/z : 737,68 $[\text{M}]^+$. Рассчитано для $C_{40}H_{34}MnN_{12}$ EM 737,24; m/z : 685,72 $[\text{M}]^+$. Рассчитано для $C_{34}H_{37}ClMn_2N_9$, EM 685,10.

Результаты и их обсуждение

На момент постановки данной работы в литературе представлены различные металлокомплексы гуаназола, однако соединений с биогенным марганцем (Mn) нам найти не удалось, хотя использование таких комплексных соединений может позволить выйти на качественно новый уровень противотуморальной активности. Взяв за

основу известную методику получения комплексов с азолами [16], мы провели синтез марганцевого комплекса **5** в соответствии со схемой 1.

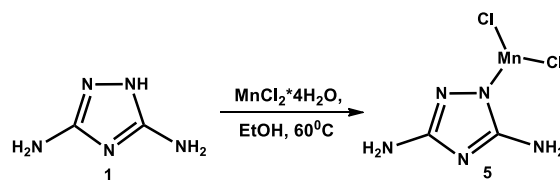


Схема 1

Scheme 1

В результате было получено соединение белого цвета, хорошо растворимое в воде и частично в ДМФА. Полученное соединение **5** охарактеризовано данными элементного анализа и масс-спектрометрии. В масс-спектре наблюдается молекулярный ион с m/z 221,1 Да, соответствующий целевому продукту. В электронном спектре водного раствора марганцевого комплекса гуаназола **5** наблюдается появление дополнительной полосы поглощения с максимумом при 245 нм. По данным элементного анализа, состав полученного соединения соответствует брутто-формуле $C_2H_4N_5MnCl_2$.

Используя данные, полученные на сканирующем электронном микроскопе, мы определили, что в состав комплекса **5** входят элементы, приведенные на рис. 1. Рельефная поверхность исследуемого порошка представлена на рис. 2. Полученные данные показывают, что состав и структура комплекса **5** отличается от опубликованного нами ранее комплекса 3,5-диамино-1Н-1,2,4- триазола с галлием, который представляет собой тетрагидрогаллат триазолия [19]. Таким образом, путем ковалентного связывания за счет замещения атома водорода имино-группы, впервые был получен комплекс с марганцем на основе гуаназола **5**.

Далее была показана возможность синтеза подобного комплекса с марганцем на основе нитрата гуаназола **2**. Синтез проводили в соответствии со схемой 2.

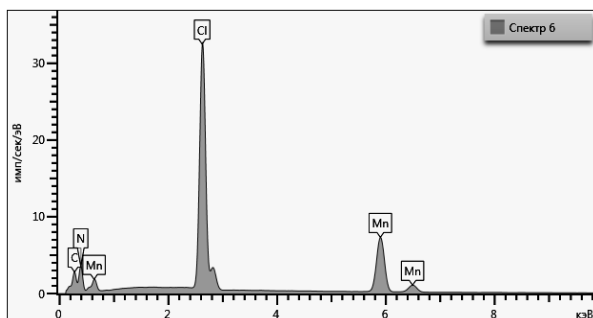


Рис. 1. Состав марганцевого комплекса гуаназола 5
Fig. 1. The composition of the manganese complex of guanazole 5

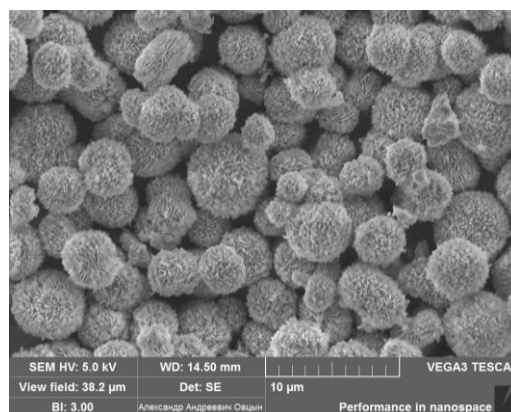


Рис. 2. Рельефная поверхность марганцевого комплекса гуаназола 5
Fig. 2. Relief surface of the manganese complex of guanazole 5

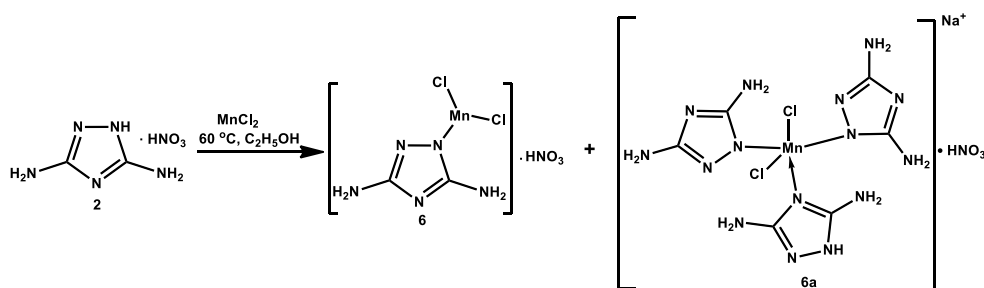


Схема 2
Scheme 2

Целевое соединение выделяли медленным испарением растворителя. Было получено соединение желтого цвета, хорошо растворимое в воде. Полученное соединение охарактеризовано данными масс-спектрометрии. В масс-спектре наблюдается молекулярный ион с m/z 506,18 Да, который соответствует комплексу **6a**. Следовательно, при образовании комплекса мы наблюдаем изменение степени окисления металла с II до IV. Известно, что марганец (Mn^{2+}) может образовывать комплексы с биолигандами и при этом для него характерны координационные числа от 4 до 7. Довольно часто образуются смешанные комплексы (разнолигандные), во внутреннюю сферу которых входят различные лиганды. Такие комплексы играют большую роль в транспорте ионов металла в организмах. Впрочем, даже один и тот же лиганд, содержащий несколько донорных атомов, может характеризоваться довольно сложной внутренней координационной сферой и необычной геометрией ближайшего окружения центрального атома [18]. Изменение степени окисления довольно характерно для марганца. Данный металл по своим электроста-

тическим ($\epsilon = 4,40$) и ковалентным ($C = 83$ ккал) характеристикам относится к группе со средним значением ковалентных характеристик, в которой металлы легко образуют координационные связи с донорными атомами азота [23]. В связи с этим существование приведенного выше комплекса **6a** объяснимо. В масс-спектре мы наблюдаем фрагментацию молекулярного иона, в частности фиксируется ион с массой 284,67 Да, который соответствует комплексному соединению **6**.

Синтез марганцевого комплекса фенилгуаназола проведен аналогичным образом (схема 3). После двухчасовой выдержки реакционную массу оставили в стакане при комнатной температуре до испарения растворителя. Через 11 дней на дне стакана образовались кристаллы светло-коричневого цвета. Образцы кристаллов были отправлены на рентгеноструктурный анализ, оказалось, что это смесь продуктов, которую разделить на данный момент не удалось. В масс-спектре продукта присутствует молекулярный ион целевого соединения **7a**, а также молекулярные ионы фрагментации продукта **7**.

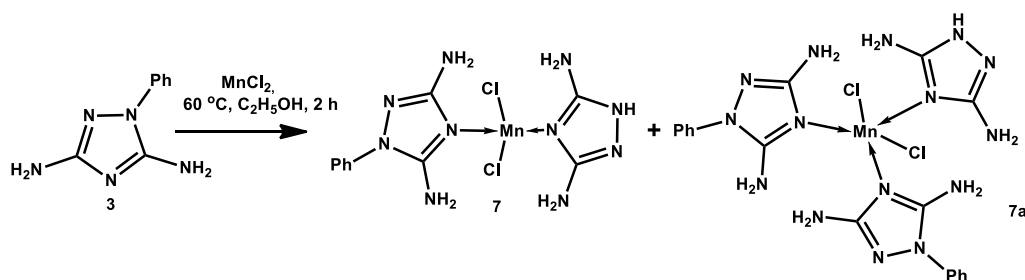


Схема 3
Scheme 3

По данным элементного анализа, полученного с помощью сканирующего электронного микроскопа, состав соединения соответствует **7a** и брутто-формуле $C_{18}H_{23}MnN_{15}$. Рельефная поверхность исследуемого комплексного соединения **7a**, отли-

чается от поверхности комплексного соединения **5**. Если **5** представлен в виде шаров, то в последнем случае мы наблюдаем длинные прямоугольные иглы (рис. 3).

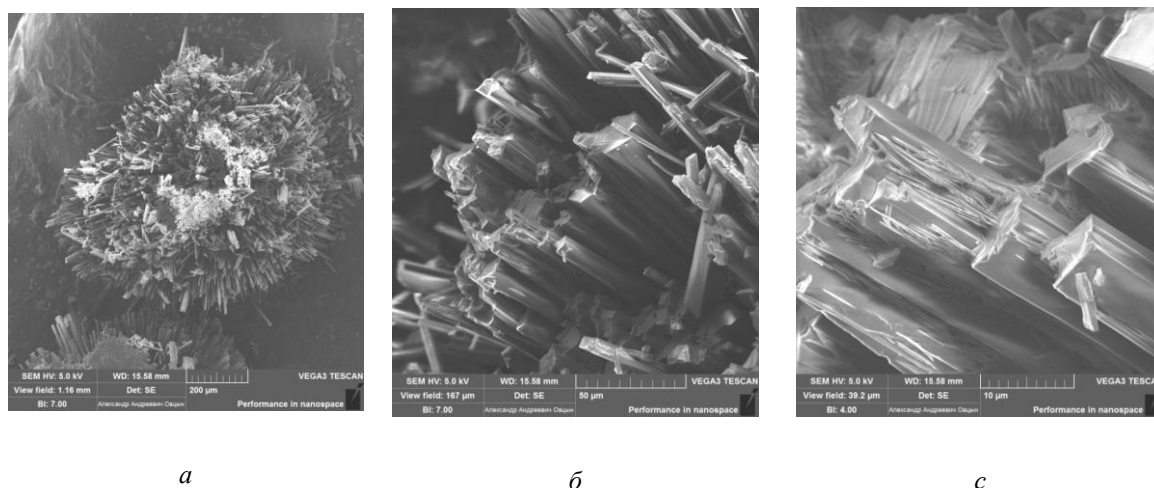


Рис. 3. Рельефная поверхность марганцевого комплекса фенилгуаназола **7a** с параметром измерения: $a - 200$ мкм, $b - 50$ мкм, $c - 10$ мкм

Fig. 3. The relief surface of the manganese complex of phenylguanine **7a** with a measurement parameter: $a - 200$ μ m, $b - 50$ μ m, $c - 10$ μ m

Разработав методику синтеза комплексов гуаназолов с марганцем, мы перешли на трехзвенные и четырехзвенные продукты (Mс). Такие циклические и нециклические соединения с фрагментами 3,5-диамино-1,2,4-триазола и его производных в литературе представлены довольно широко [7–9, 24–28], однако материал по синтезу марганцевых комплексов в ней отсутствует. Целесообразно бы-

ло также проверить и возможность применения нитрата гуаназола **2** в качестве прекурсора в синтезе Mс.

Соединение **8** было получено взаимодействием фталонитрила с алколюлятом натрия через образование 1-имино-3,3-диалкоксииминоизоиндолина и его дальнейшей циклизацией с исходным нитратом гуаназола **2** (схема 4).

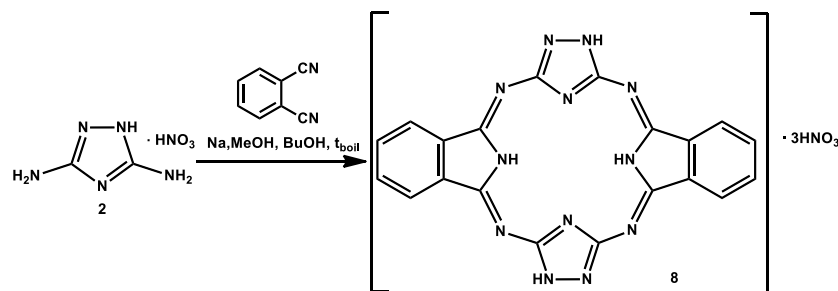


Схема 4
Scheme 4

Соединение очищали промывкой ацетоном. ЭСП соединения **8** в растворе ДМФА полностью совпадает со спектром Мс, описанным в литературе [28]. По данным элементного анализа соединение **8** существует в виде тринитрата, что подтверждается растворимостью последнего. Полученный Мс растворяется в большинстве полярных раство-

рителей (ацетонитрил, этилацетат, 2-этоксиэтанол, ДХМ, метанол, этанол, ацетон), в отличие от описанного в литературе.

Повышенная растворимость **8** позволяет получить металлокомплекс **9** следующего строения (схема 5) по аналогии с методикой, описанной в литературе [24, 28–29].

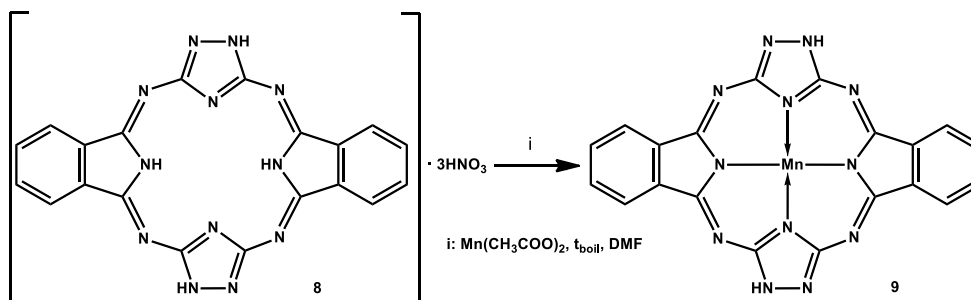


Схема 5
Scheme 5

Соединение очищали многократной промывкой ацетоном в аппарате Сокслета. Соединение было охарактеризовано данными электронной спектроскопии и масс-спектрометрии. В электронном спектре металлокомплекса **9** в ДМФА отсутствуют пики, характерные для Мс **8**, что также подтверждает образование металлокомплекса.

На основе *трет*-бутилзамещенного трехзвенного продукта **4** был синтезирован металло-

комплекс **10**. Синтез проводили в среде 2-этоксиэтанола при 80 °С в течение 3 ч (схема 6).

Продукт выделяли выливанием реакционной массы в ацетон, выпавший осадок отфильтровывали. Очистку проводили промывкой органическими растворителями (метанол, бензол). После удаления растворителя (метанол) получили продукт **10** вишневого цвета. Строение комплексного соединения установлено на основании данных электронной спектроскопии и масс-спектрометрии.

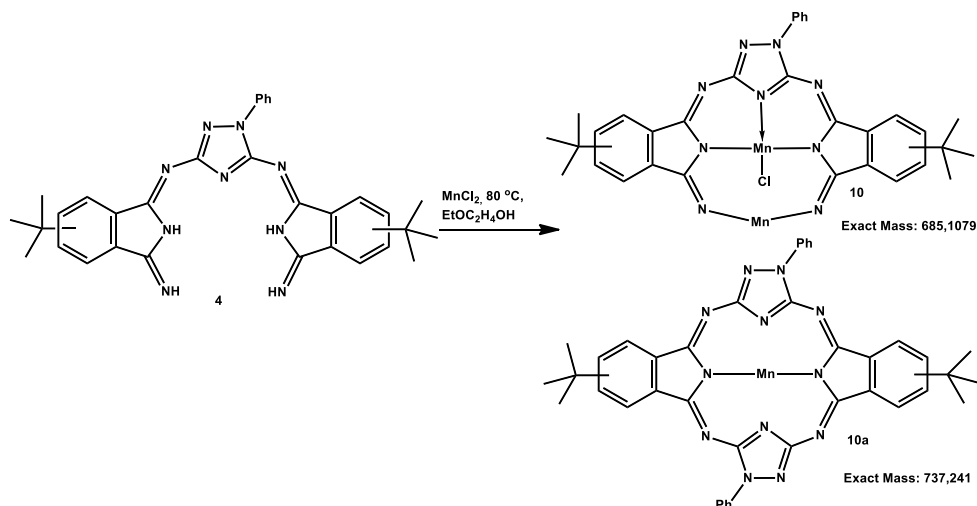


Схема 6
Scheme 6

Кроме этого нами был проанализирован бензольный раствор (коричневого цвета), полученный после очистки комплекса, в котором с помощью данных масс-спектрометрии установлено, что соединение представляет собой марганцевый комплекс *трет*-бутилзамещенного Мс АВАВ-типа **10a**. Это объясняется тем, что трехзвенные интермедиаты могут вступать во взаимодействие с нуклеофилами, даже такими слабыми, как вода [30]. Синтез комплекса **10** проводили в среде неосущенного ДМФА, и присутствие воды способствовало гидролизу трехзвенного продукта до димера, который, в свою очередь, за счет достаточно высокой температуры, привел к циклизации с образованием марганцевого комплекса **10a**.

Выводы

Таким образом, нами разработаны оригинальные методы синтеза комплексных соединений гуаназола и фенилгуаназола с марганцем. Эти методы синтеза являются принципиально новыми, поскольку в литературе отсутствуют сведения о комплексах гуаназола с Mn (II), использование которых может быть достаточно перспективным при лечении ряда неопластических процессов. Получены марганцевые комплексы триазолзамещенных макрогетероциклических соединений, которые будут в дальнейшем исследованы на предмет биологической активности, с целью дальнейшего их практического применения. Строение полученных соединений доказано с помощью современных физико-химических методов исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-73-00217. Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ».

Список литературы / References

1. Усольцева Н. В., Акопова О. Б., Быкова В. В., Смирнова А. И., Пикин С. А. Жидкие кристаллы: дискотические мезогены / под ред. Н. В. Усольцевой. Иваново : Иван. гос. ун-т, 2004. 546 с. [Usol'tseva N.V., Akopova O.B., Bykova V.V., Smirnova A.I., Pikin S.A. Liquid Crystals: Discotic Mesogens / ed. by N.V. Usol'tseva. Ivanovo : Ivanovo State University, 2004, 546 p. (in Russ.).]
2. Овсепян Т. Р., Диланян С. В., Арсенян Ф. Г., Мурадян Р. Е., Минасян Н. С., Мелик-Оганджян Р. Г. Новые 3-(4-пропоксибензил)-5-сульфанилзамещенные (4H)-1,2,4-триазолы и их противоопухолевая активность // *Хим.-фарм. журн.* 2018. Т. 52, № 5. С. 22–25 [Ovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Arsenyan F.G., Muradyan R.E., Minasyan N.S., Melik-Ohanjanyan R.G. New 3-(4-Propoxybenzyl)-5-Sulfanyl-Substituted (4H)-1,2,4-Triazoles and Their Antitumor Activity. *Pharm. Chem. J.*, 2018, **52**, 404. DOI: 10.1007/s11094-018-1830-5].
3. Данилова Е. А., Иволин А. А., Воронцова А. А., Исляйкин М. К., Ананьева Г. А., Жарникова Н. В., Быкова В. В., Усольцева Н. В. Синтез и мезоморфные свойства 1-алкил-3,5-диамино-1,2,4-триазолов // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2011. Вып. 3. С. 5–14. [Danilova E.A., Ivolin A.A., Vorontsova A.A., Islaykin M.K., Ananyeva G. A., Zharnikova N.V., Bykova V.V., Usol'tseva N.V. Synthesis and mesomorphic properties of 1-alkyl-3,5-diamino-1,2,4-triazoles. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2011, 3, 5–14. (in Russ.).]

4. Moskvina D.O., Sotsky V.V., Danilova E.A., Kudayarova T.V., Smirnova A.I., Usoltseva N.V. Mesomorphic properties and computer simulation of guanazole derivatives and their mixtures. *A. Phys. Pol. A.*, 2015, **127** (4), 950–952. DOI: 10.12693/APhysPolA.127.950.
5. Бумбина Н. В., Смирнова А. И., Акопова О. Б., Усольцева Н. В., Дубровина Т. Е., Кудаярова Т. В., Данилова Е. А. Производные триазола. Прогноз колончатого мезоморфизма // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2015. Т. 15, № 1. С. 17–21. [Bumbina N.V., Smirnova A.I., Akopova O.B., Usoltseva N.V., Dubrovina T.E., Kudayarova T.V., Danilova E.A. Triazole derivatives. Prognosis of columnar mesomorphism. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2015, **15** (1), 17–21. (in Russ.)].
6. Новиков И.В., Александровский В.В., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А., Бурмистров В.А. Мезоморфные и диэлектрические свойства супрамолекулярного 3,5-диамино-1-додецил-1,2,4-триазола // *ПХЖ*. 2017. Т. LXI (2). С. 68–74. [Novikov I.V., Aleksandriiskii V.V., Kudayarova T.V., Danilova E.A., Burmistrov V.A. Mesomorphic and Dielectric Properties of Supramolecular 3,5-Diamino-1-dodecyl-1,2,4-triazole. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2019, **89** (9), 1946–1951. DOI: 10.1134/S1070363219090342 (in Russ.)].
7. Данилова Е. А., Бутина Ю. В., Кустова Т. В., Койфман О. И. Полигетероциклические соединения на основе диаминоазолов, содержащие атомы азота и серы // *Функциональные материалы на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений* / под. ред. О. И. Койфмана. М. : Ленанд, 2019. Гл. 12. С. 448–488. [Danilova E.A., Butina Yu.V., Kustova T.V., Koifman O.I. Poligeterociklicheskie soedineniya na osnove diaminoazollov, soderzhashchie atomy azota i sery. *Funkcional'nye materialy na osnove tetrapirrol'nyh makrogeterociklicheskih soedinenij* / pod. red. O. I. Koifmana. М. : Lenand, 2019, glava 12, 448–488 (in Russ.)].
8. Данилова Е. А., Кудаярова Т. В., Исляйкин М. К., Койфман О. И. Синтонный подход в дизайне макрогетероциклических соединений с использованием диаминоадиазолов и триазолов // *ПХЖ*. 2016. Т. 60, № 2, С. 59–74. [Danilova E.A., Kudayarova T.V., Islyaikin M.K., Koifman O.I. Synthon-Based Approach to the Design of Macroheterocyclic Compounds Using Diaminothiadiazoles and Diamonotriazoles. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2018, **88** (9), 2000–2012. DOI: 10.1134/S1070363218090438 (in Russ.)].
9. Кудаярова Т. В., Данилова Е. А., Койфман О. И. Микроволновая инициализация в синтезе макрогетероциклических соединений на основе 1-алкил-1,2,4-триазола // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2018. № 12. С. 2262–2265. [Kudayarova T.V., Danilova E.A., Koifman O.I. Microwave-assisted synthesis of macroheterocyclic compounds using 1-alkyl-1,2,4-triazoles. *Russ. Chem. Bull.*, 2018, **67** (12), 2262–2265 (in Russ.). DOI: 10.1007/s11172-018-2367-1].
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: 16-е изд., перераб., испр. и доп. М. : Новая волна, 2012. 1216 с. [Mashkovsky M.D. Medicines: 16th ed., Rev., Rev. and additional. М. : New wave, 2012, 1216 p. ISBN 978-5-7864-0218-7 (in Russ.)].
11. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., Benson A.B., Bodurka D.C., Burstein H.J., Cochran A.J., Cody H.S., Edge S.B., Galper S., Hayman J.A., Kim Th.Y., Perkins Ch.L., Podoloff D.A., Sivasubramanian V.H., Turner R.R., Wahl R., Weaver D.A., Wolff A.C., Winer E.P. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23** (30), 7703–7720.
12. Демирбас Н., Демирбас А., Караоглу С. А. Синтез и изучение биологической активности некоторых новых производных 1,2,4-триазол-3-она // *Биоорг. хим.* 2005, Т. 31, № 4. С. 430–440. [Demirbas N., Demirbas A., Karaoglu S.A. Synthesis and study of the biological activity of some new derivatives of 1,2,4-triazol-3-one. *Bioorg. Chem.*, 2005, **31** (4), 430–440. (in Russ.)].
13. Burke H.M., Gallagher J.F., Indelli M.T., Vos J.G. The synthesis and characterisation of Rh(III) complexes with pyridyl triazole ligands. *Inorganica Chim. Acta*, 2004, **357** (10), 2989–3000. DOI: 10.1016/j.ica.2004.03.003.
14. Rui-Bo Zhang, Jian Zhang, Zhao-Ji Li, Jian-Kai Cheng, Ye-Yan Qin, Yuan-Gen Yao. Novel copper(I)- and copper(II)-guanazolate complexes: structure, network topologies, photoluminescence, and magnetic properties. *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8** (10), 3735–3744. DOI: 10.1021/cg800378c.
15. Kakhramanova Sh.I., Guliyeva E.A., Suleymanov G.Z., Azizov I.V. Influence Newly Synthesized Manganese Complexes with Amino Acids on Morphophysiological Characteristics. *Wheat. Germ. Am. Int. J. Contemp. Res.*, 2014, **4** (12), 58–60.
16. Кахраманова Ш. И., Джалаладдинов Ф. Ф., Худавердиев Р. А., Алиева Ч. Ч., Абасов М. Г., Самадова Р. А., Гахраманов Т. О. Синтез и исследование свойств комплексов марганца (II) и рения (IV) с карбамидами // *Молодой ученый*. 2017. Т. 30, вып. 164. С. 1–6. [Kakhramanova Sh.I., Dzhala-ladinov F.F., Khudaverdiev R.A., Alieva C.Ch., Abasov M.G., Samadova R.A., Gahramanov T.O. Synthesis and study of the properties of complexes of manganese (II) and rhenium (IV) with urea. *Young scientist*, 2017, **30** (164), 1–6. (in Russ.)].

17. Abdalla M. Khedr, Mohamed Gaber, Eman H. Abd El-Zaher. Synthesis, Structural Characterization, and Antimicrobial Activities of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of Triazole-based Azodyes. *Chinese J. Chem.*, 2011, **29** (6), 1124–1132. DOI: 10.1002/cjoc.201190211.
18. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М. : Гэотар-Медиа, 2007. 544 с. [Kudrin A.V., Gromova O.A. Mikroelementy v immunologii i onkologii. M. : Geotar-Media, 2007, 544 p. (in Russ.)].
19. Кудаярова Т. В., Данилова Е. А., Питева Ю. А., Мочалина К. Е., Дмитриев М. В. Синтез и структура тетрафтор-галлат 3,5-диамино-1,2,4-триазолия // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62, вып. 4. С. 121–127. [Kudayarova T.V., Danilova E.A., Piteva Yu.A., Mochalina K.E., Dmitriev M.V. Synthesis and structure of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrachlorogallate. *Russ. J. of Chem. and Chem. Technology*, 2019, **62** (4), 121–127 (in Russ.)].
20. Чернышев В. М., Рахитов В. А., Астахов А. В., Соколов А. Н., Земляков Н. Д., Таранушич В. А. Региоселективный синтез алкилпроизводных 3,5-диамино-1,2,4-триазола // *Журн. прикл. химии*. 2006. Т. 79, № 4. С. 632–638 [Chernyshev V.M., Rakitov V.A., Astakhov A.V., Sokolov A.N., Zemlyakov N.D., Taranushich V.A. Regioselective Synthesis of Alkyl Derivatives of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole. *Russ. J Appl. Chem.*, 2006, **79** (4), 624–630 (in Russ.). DOI: 10.1134/S1070427206040239].
21. Kustov A.V., Kudayrova T.V., Antonova O.A., Smirnova N. L. Enthalpies and heat capacities of solution of 3,5-diamino-1,2,4-triazole and 3,5-diamino-1-phenyl-1,2,4-triazole in water. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2019, **138** (6), 3997–4001. DOI: 10.1007/s10973-019-08388-1.
22. Islyaiкин M.K., Rodríguez-Morgade S.M., Torres T. Triazoleporphyrines: A New Class of Intrinsically Unsymmetrical Azaporphyrins. *Eur. J. Org. Chem*, 2002, **2002** (15) 2460–2464. DOI: 10.1002/1099-0690(200208)2002:15<2460::AID-EJOC2460>3.0.CO;2-H.
23. Jovanovski Gligor. Metal saccharinates and their complexes with N-donor ligands. *Croatica Chemica Acta*, 2000, **73** (3), 843–868. ISSN-0011-1643 CCA-2687.
24. Данилова Е. А., Исляйкин М. К. Синтез и свойства трет-бутилзамещенных макрогетероциклических соединений и их комплексов с металлами // *Успехи химии порфиринов* / отв. ред. О. А. Голубчиков. СПб. : Изд-во НИИ Химии СПбГУ, 2004. Т. 4. С. 356–375. [Danilova E.A., Islyajkin M.K. Sintez i svojstva tret-butilzameshchennyh makrogeterociklicheskih soedinenij i ih kompleksov s metallami. *Uspekhi himii porfirinov* / Otv. red. O.A. Golubchikov SPb. : Izd-vo NII Himii SPbGU, 2004, **4**, 365–375 (in Russ.)].
25. Islyaiкин M.K., Danilova E.A., Romanenko Yu.V., Khelevina O.G., Lomova T.N. Synthesis, Structure Peculiarities and Biological Properties of Macroheterocyclic Compounds. *Chemical Processes with Participation of Biological and Related Compounds* / Ed. by T.N. Lomova, G.E. Zaikov. BRILL, Leiden-Boston, 2008, 219–270. DOI: 10.1163/ej.9789004162105.i-422.39.
26. Исляйкин М. К., Хелевина О. Г., Данилова Е. А., Ломова Т. Н. Синтез, особенности строения и кислотно-основные реакции азолсодержащих макрогетероциклических соединений (обзор) // *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* 2004. Т. 47, вып. 5. С. 35–45. [Islyajkin M.K., Helevina O.G., Danilova E.A., Lomova T.N. Sintez, osobennosti stroeniya i kislotno-osnovnye reakcii azolsoderzhashchih makrogetero-ciklicheskih soedinenij (obzor). *Russ. J. of Chem. and Chem. Technology*, 2004, **47** (5), 35–45].
27. Исляйкин М. К., Данилова Е. А. Структурные аналоги тетрапиррольных макроциклов и их биологические свойства (обзор) // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2007. № 4. С. 663–679. [Islyaiкин M.K., Danilova E.A. Structural analogs of tetrapyrrole macrocycles and their biological properties. *Russ. Chem. Bull. Int. Edit*, 2007, **5** (4), 689–706 (in Russ.) DOI: 10.1007/s11172-007-0107-z].
28. Данилова Е. А. Синтез, особенности строения и свойства замещенных тиадиазолов и азолсодержащих макрогетероциклических соединений различного строения : дисс. ... д-ра хим. наук / ИГХТУ. Иваново, 2011. 399 с. [Danilova E.A. Synthesis, structural features and properties of substituted thiadiazoles and azole-containing macroheterocyclic compounds of various structures: Diss. ... doc. chem. Sciences. Ivanovo, ISUCT, 2011, 399 p. (in Russ.)].
29. Danilova E.A., Boumbuna N.V., Melenchuk T.V., Trukhina O.N., Romanenko Yu.V., Islyaiкин M.K. Template Synthesis of Metal Complexes of Substituted Thiadiazoleporphyrinoids. *JPP*, 2006. **10** (4–6), 681. DOI: 10.1142/S1088424606000235.
30. Исляйкин М. К. Синтез, особенности строения и свойства замещенных макрогетероциклических соединений и их комплексов с металлами : дисс. ... д-ра хим. наук / ИГХТУ. Иваново, 2004. 377 с. [Islyaykin M.K. Synthesis, structural features and properties of substituted macroheterocyclic compounds and their complexes with metals: Diss. ... doc. chem. sciences. Ivanovo, ISUCT, 2004, 377 p. (in Russ.)].

Поступила 11.04.2020 г.

Received 11.04.2020

Принята 07.06.2020 г.

Accepted 07.06.2020